

# ผลกระทบของการเกิดอนุโมลอิสระจากโรคเบาหวาน ต่อการทำงานของไต

อนุสรณ์ ลังกาพันธ์, วท.ด. (สรีรวิทยา)  
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญต่อภาวะสุขภาพของคนทั่วโลก โรคเบาหวานเป็นภาวะที่เรื้อรังที่เกิดจากพันธุกรรม และ/หรือมีความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน หรือจากการที่ร่างกายมีการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินที่ลดลงหรือมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance)(๑) อินซูลินเป็นฮอร์โมนที่สำคัญที่สุดของร่างกายที่ช่วยรักษาระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดและการที่ระดับน้ำตาลกลูโคส ในเลือดสูงจนถึงระดับที่เป็นโรคเบาหวาน จะมีผลกระทบต่อการรักษาระดับไขมันในเลือดด้วย ดังนั้น อินซูลินจึงมีบทบาทหลักในการควบคุมความคงที่และความสมดุลของพลังงานในเลือด เพื่อควบคุม ระบบการเผาผลาญในร่างกาย เมื่อมีความผิดปกติของขบวนการเมแทบอลิซึมของร่างกาย ซึ่งมีผล ทำให้มีภาวะน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง (hyperglycemia) และทำให้เนื้อเยื่อของร่างกายไม่สามารถนำ น้ำตาลไปใช้เป็นพลังงานได้

## อาการของโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานมีผลทำให้เกิดความไม่สมดุลของขบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน โดยถือว่าระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงกว่า ๑๒๖ มิลลิกรัม

ต่อ ๑๐๐ มิลลิกรัม เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวาน อาการแสดงที่เด่นของเบาหวานคือ ปัสสาวะบ่อย ดื่มน้ำมาก น้ำหนักลด และทานจรรวมถึงภาวะที่มีน้ำตาลในปัสสาวะ ซึ่งสามารถอธิบายกลไกได้ดังนี้

๑. การมีน้ำตาลในปัสสาวะ ในคนปกติไม่ควรจะมีน้ำตาลในปัสสาวะเพราะไตจะมีการ ดูดน้ำตาลกลับมาใช้อีกเมื่อมีระดับน้ำตาล ในเลือดน้อยกว่า ๑๘๐ มิลลิกรัมต่อ ๑๐๐ มิลลิกรัม ในทางกลับกันคนที่ป่วยเป็นโรคเบาหวาน จะมีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดมากกว่าที่ไต จะสามารถดูดกลับมาใช้ได้ทัน และน้ำตาล กลูโคสก็จะถูกขับออกมาให้อยู่ในปัสสาวะ เมื่อมีน้ำตาล กลูโคสในปัสสาวะจะมีผลทำให้การผลิต ปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากกลูโคสมีคุณสมบัติ ในการดูดน้ำเข้าหาตัว จึงทำให้น้ำถูกดูดเข้าสู่ท่อไตเพิ่มขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวาน อาจจะมีการถ่ายปัสสาวะมากถึง ๓,๐๐๐-๔,๐๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน

๒. มีอาการกระหายน้ำเนื่องจากผู้ป่วยโรคเบาหวานมีการถ่ายปัสสาวะบ่อย จึงทำร่างกาย สูญเสียน้ำเป็นจำนวนมาก ซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานรู้สึกอยากทานน้ำ อยู่ตลอดเวลา และมีอาการริมฝีปากแห้ง

๓. ทานจรรวมเนื่องจากหลังจากการรับประทานอาหาร และเมื่ออาหารถูกย่อยเสร็จแล้วปริมาณ น้ำตาลกลูโคสจะเพิ่มขึ้นในเลือด แต่กลูโคสไม่สามารถถูกนำไปใช้ประโยชน์ได้ ทำให้มีปริมาณ

ติดต่อบทความ : ดร.อนุสรณ์ ลังกาพันธ์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.ศรีภูมิ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 โทรศัพท์ 053-945362-4 โทรสาร 053-94-5365 E-mail: onanusorn@yahoo.com

ของ กลูโคสถูกกักเก็บเอาไว้ ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจะมีความรู้สึกหิวบ่อย ทานอาหารบ่อยขึ้น แต่กลับมีความ รู้สึกว่าไม่มีแรง ออยากอาหารเพิ่มขึ้น แต่หลังจากที่รับประทานอาหารมากยิ่งขึ้น ทำให้ระดับของน้ำตาลกลูโคสในเลือดเพิ่มมากขึ้น และจะถูกขับออกมาในรูปของปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น

๔. มีอาการชบวมและอ่อนแอ เนื่องจากไม่สามารถนำกลูโคสไปใช้ให้เกิดประโยชน์ได้ และทำให้ระบบการเปลี่ยนอาหารให้เป็นพลังงานของร่างกายมีความสามารถในการทำงานน้อยลง ทำให้อ้วนขึ้น และปริมาณของโปรตีนเพิ่มมากขึ้น และเป็นต้นเหตุทำให้ร่างกายผอมลง ไม่แข็งแรงเหน็ดเหนื่อย เมื่อยล้า อ่อนเพลีย เหม่อลอย แต่การสูญเสียน้ำหนักมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักของ ผู้ป่วยที่ผ่าน มาด้วย บางคนอาจอ้วน ผอมแห้ง หรือปกติได้

## ชนิดของโรคเบาหวาน

ในทางคลินิกโรคเบาหวานจำแนกเป็นสองชนิดคือ โรคเบาหวานชนิดที่ ๑ (Type 1 Diabetes mellitus) และ โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ (Type 2 Diabetes mellitus) โรคเบาหวานชนิดที่ ๑ เกิดจากภาวะที่มีการทำลายเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนอินซูลินคือเบต้าเซลล์ของตับอ่อน (beta-cell of pancreas) ซึ่งสาเหตุที่ทำให้มีการทำลายเบต้าเซลล์ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด<sup>(๒)</sup> เมื่อมีการทำลาย เบต้าเซลล์ของตับอ่อนจะมีผลทำให้การสร้างอินซูลินลดลงหรือสร้างไม่ได้เลย และมีผลทำให้เกิด ภาวะขาดอินซูลินและระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงตามมา<sup>(๓)</sup> ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมี ความจำเป็นที่ต้องได้

รับการฉีดอินซูลินเพื่อให้ร่างกายสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้และรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ ส่วนเบาหวานชนิดที่ ๒ เกิดจากผู้ป่วยมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) คือภาวะที่มีความบกพร่องต่อการตอบสนองต่ออินซูลิน ทั้งอินซูลินที่ผลิตขึ้น ภายในร่างกายหรืออินซูลินที่ได้รับจากภายนอก<sup>(๒)</sup> และมักพบร่วมกับภาวะที่มีการขาดอินซูลิน จากการทำลายเซลล์ที่สร้างอินซูลินหรือเบต้าเซลล์ ซึ่งมีรายงานว่าภาวะอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงหลัก ที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ <sup>(๔)</sup>

## ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

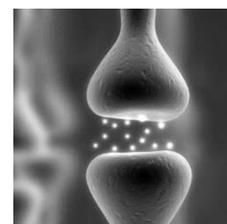
การมีภาวะน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงทั้งระยะสั้นและระยะยาว โรคเบาหวานเป็นสาเหตุนำของโรคไตเรื้อรัง (diabetic nephropathy) จอประสาทตาเสื่อม (diabetic retinopathy) หรือความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) มีผลทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแผลเรื้อรัง ซึ่งถ้าแผลติดเชื้อลุกลามอาจนำไปสู่การที่ผู้ป่วยต้องถูกตัดอวัยวะบางส่วนออก เช่น แร่หัก พบผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีแผลเรื้อรังที่เท้าจนต้องถูกตัดเท้าหรือขา เป็นต้น และนอกจากนี้โรคเบาหวานยังเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของโรคหัวใจ (myocardial infraction) เส้นเลือดสมองอุดตัน ความผิดปกติแต่กำเนิด ทำให้ความยืนยาวของชีวิตลดลงประมาณ ๑๕ ปี ทั้งนี้มีรายงานว่าอัตราป่วยและอัตราการตายของประชากรโลกเพิ่มขึ้นจากทั้งโรคเบาหวานโดยตรง และจากภาวะแทรกซ้อน<sup>(๓)</sup>



จอประสาทตาเสื่อม (diabetic retinopathy)



โรคไตเรื้อรัง (diabetic nephropathy)



ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย (diabetic neuropathy)

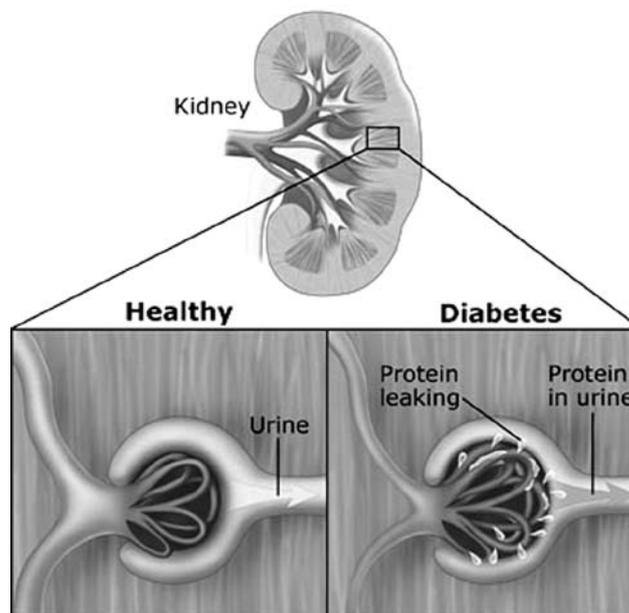
## รูปที่ ๑ ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

## ผลกระทบของโรคเบาหวานกับการทำงานของไต

ภาวะความผิดปกติของการทำงานของไตที่เกิดจากโรคเบาหวาน (diabetic nephropathy) เป็นสาเหตุที่สำคัญของการตายและทุพพลภาพของผู้ป่วยเบาหวาน จากการศึกษาพบว่าอย่างน้อย ๒๕% ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๑ และ ๓๐-๔๐% ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ สุดท้ายแล้วจะดำเนินไปสู่การเกิดภาวะความผิดปกติของการทำงานของไตและอาจจะนำไปสู่ การเกิด

โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) ซึ่งต้องทำการรักษา ต่อด้วยวิธีไตเทียมหรือด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนไตหรือการปลูกถ่ายไต<sup>(๕)</sup> โดยในระยะแรกของโรค จะพบการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิตที่ไตซึ่งมีผลทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการกรอง ที่เกิดที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration) และพบโปรตีนในปัสสาวะ ความสามารถในการ ทำงานของไตจะค่อยๆ เสียไปและนำไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังและโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด

### Diabetes Affects the Kidney

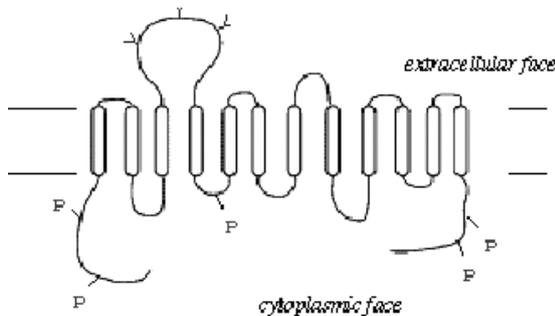


รูปที่ ๒ ความผิดปกติของการทำงานของไตที่เกิดจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)

เนื่องจากไตเป็นอวัยวะที่มีบทบาทสำคัญในการขับของเสียที่เกิดขึ้นจากขบวนการเมตาบอลิซึมภายในร่างกายและสารประกอบต่างๆ ที่ร่างกายได้รับเข้าไปจากภายนอก ซึ่งกลไกการขับออก ของเสียออกจากร่างกายโดยไตเกิดขึ้นในส่วนที่เรียกว่า nephron โดยอาศัยขบวนการกรอง (glomerular filtration) ขบวนการดูดกลับมาใช้ใหม่ (reabsorption) และขบวนการขับออกไปกับปัสสาวะ (secretion) โดยขบวนการขับออกของ

สารประกอบต่างๆ จะเกิดขึ้นที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) เป็นหลัก(๖) ซึ่งในภาวะที่มีความผิดปกติของการทำงานของไตที่เกิดจาก โรคเบาหวาน มักพบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ท่อไตส่วนต้นในผู้ป่วยเบาหวานที่เริ่มมีความผิดปกติของการทำงานของไต(๗) ในบริเวณผนังของเซลล์ท่อไตส่วนต้นประกอบด้วยผนังเซลล์ สองด้านคือ ผนังเซลล์ด้านที่ติดกับหลอดเลือด (basolateral membrane) กับด้านที่ติดกับท่อไต (luminal

membrane) ซึ่งผนังทั้งสองด้านนี้มีโปรตีนขนส่ง (transporter) สารหลายชนิด อยู่ที่ผนังเซลล์ ซึ่งโปรตีนขนส่งเหล่านี้ที่มีหน้าที่ในการดูดกลับสารที่ผ่านการกรองที่ glomerulus เข้าไปเก็บไว้ในร่างกาย นอกจากนี้ยังมีโปรตีนขนส่งที่มีหน้าที่ในการขับออกสารที่ร่างกาย ไม่ต้องการออกจากร่างกายไปกับปัสสาวะอีกด้วย เช่น โปรตีนขนส่งกรดอะมิโน (amino acid transporter) โปรตีนขนส่งกลูโคส (glucose transporter) โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวก (organic cation transporter) และโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ (organic anion transporter)



รูปที่ ๓ โครงสร้างของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบที่ปรากฏที่เซลล์ท่อไตส่วนต้น

### โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ (organic anion transporter) คืออะไร?

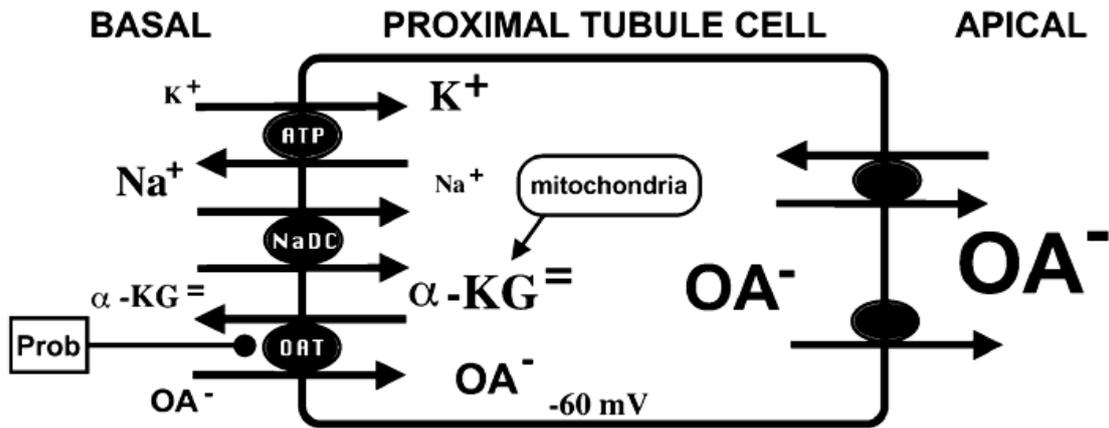
โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบคือโปรตีนขนส่งที่ปรากฏอยู่ที่ผนังเซลล์ท่อไตส่วนต่างๆ รวมทั้งที่เซลล์ตับ และสมอง เป็นต้น โครงสร้างของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบแสดงในรูปที่ ๓ ในส่วนของไตมีระดับของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบชนิดที่ ๑ (organic anion transporter 1) พบมากที่สุดในส่วนของผนังด้านที่ติดกับหลอดเลือด (basolateral membrane) ของเซลล์ท่อไต ส่วนต้น หน้าที่สำคัญของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบคือ ในการขับสารอินทรีย์ประจุลบ

ที่เกิดขึ้นภายในร่างกายและสารอินทรีย์ประจุลบที่ร่างกายได้รับจากภายนอกโดยให้ขับออกจากร่างกายไปกับปัสสาวะ สารอินทรีย์ประจุลบที่สำคัญ เช่น ยาลดความดันโลหิต ยาลดระดับน้ำตาล ในเลือด ยาต้านจุลชีพ ยาต้านการอักเสบ ยาต้านเซลล์มะเร็ง ยาต้านเชื้อเอชไอวี รวมถึง ยาพาราเซตามอล ซึ่งร่างกายจะมีกลไกการขับออกของยาที่เป็นสารอินทรีย์ประจุลบเหล่านี้ โดยการขนส่งผ่านโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบซึ่งอยู่ที่ผนังของเซลล์ท่อไตส่วนต้น ดังนั้น จึงถือว่าโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบเป็นโปรตีนขนส่งหลักในการขับออกของสารอินทรีย์ ประจุลบหรือยาที่มีประจุลบออกจากร่างกายโดยไต ซึ่งถือได้ว่าโปรตีนเหล่านี้มีส่วนสำคัญต่อผล ของการออกฤทธิ์ของยา (pharmacokinetic of drug) โดยมีผลต่อระดับยาในกระแสเลือด และการช่วยในการขับยาออกนอกร่างกาย รวมถึงการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยาและสาร ประกอบอินทรีย์ประจุลบ (toxicity of anionic substance) และการมีปฏิกิริยาต่อกันของยา (drug-drug interaction) ขบวนการขับออกของสารประกอบอินทรีย์ประจุลบที่ไต จะเกิดขึ้นบริเวณท่อไต ส่วนต้น (proximal tubule) เป็นหลัก เนื่องจากเซลล์ของท่อไตจะมีลักษณะเป็นเซลล์ที่มีผนังสองด้าน (epithelial cell) คือมีผนังด้านที่ติดกับหลอดเลือด (basolateral membrane) และผนังด้านที่ติดกับท่อไต (luminal membrane) ดังนั้น การขนส่งสารผ่านเข้าออกระหว่างเซลล์ กับกระแสเลือดจึงต้องขนส่งผ่านผนังเซลล์ท่อไตทั้งสองด้าน

กลไกการขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบโดยโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ แสดงในรูปที่ ๔ ขั้นตอนแรกคือการขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบจากหลอดเลือดผ่านผนังเซลล์ด้านที่ติดกับหลอดเลือดเข้าไปอยู่ในเซลล์ท่อไต ขั้นตอนนี้ต้องมีการขนส่งสารต้านต่อความเข้มข้น และประจุ (against electrochemical gradient) โดยแลกกับสารไดคาร์บอกซิเลท (dicarboxylate) ภายใน

เซลล์คือ  $\alpha$ -ketoglutarate ผ่านโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ<sup>(๔)</sup> หลังจากนั้น สารอินทรีย์ประจุลบจะถูกขนส่งผ่านโปรตีนขนส่งที่อยู่บริเวณผนังด้านที่ติดกับท่อไตออกไปสู่ท่อ ของท่อไตต่อไป ดังนั้นเมื่อมีความผิดปกติของเซลล์ท่อไตส่วนต้น

อาจจะมีผลทำให้การทำงานของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์ ของยา ระดับยาในกระแสเลือด และความเป็นพิษของยาได้



รูปที่ ๔ กลไกการขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ (organic anion, OA-) ผ่านเซลล์ท่อไต ส่วนต้น (proximal tubule cell) : OAT; โปสเตอร์ขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ (organic anion transporter), NaDC ; โปสเตอร์ขนส่งโซเดียมและไดคาร์บอกซิเลต (sodium/dicarboxylate transporter),  $\alpha$ -KG; alpha-ketoglutarate

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ยา paracetamol, oltipraz, chlorzoxazone, theophylline, torasemide, clarithromycin, furosemide และ methotrexate มีการออกฤทธิ์ของยา ระดับยาในกระแสเลือด และการขับยาออกจากร่างกาย (pharmacokinetic of drug) ที่เปลี่ยนแปลง ไปในหนูที่มีภาวะเบาหวาน<sup>(๙-๑๔)</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานถึงกลไกการเปลี่ยนแปลงการทำงานของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบในภาวะเบาหวาน จากการศึกษา เกี่ยวกับการทำงานของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกในหนูที่มีภาวะเบาหวาน พบว่า การทำงานของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกในท่อไตลดลง ซึ่งสาเหตุของการเปลี่ยนแปลง ดังกล่าวเกิดจากการลดลงของระดับโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวก (down-regulation of organic cation transporter) ที่อยู่

บนผนังเซลล์ของท่อไตส่วนต้น<sup>(๑๖,๑๗)</sup> และมีรายงานว่า การขับออกของสาร hippurate ซึ่งเป็นสารประกอบอินทรีย์ประจุลบออกจากร่างกายโดยไต ลดลงในผู้ป่วยเบาหวาน<sup>๑๘</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับผลของภาวะน้ำตาลกลูโคส ในเลือดสูงต่อการทำงานและระดับโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบที่อยู่บนผนังเซลล์ของท่อไตในภาวะเบาหวานเลย ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลของภาวะเบาหวานต่อการทำงานและระดับโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบในหนูถีบจักรที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานโดยการฉีดสาร streptozotocin โดยพบว่า การทำงานและระดับโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งกลไกการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวยังไม่ได้มีการรายงานการวิจัยในวารสารวิชาการใดๆ

## อนุมูลอิสระกับการทำงานของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ

มีปัจจัยและกลไกหลายอย่างที่อาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของโปรตีนและการปรากฏของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบในโรคเบาหวาน และการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) เป็นปัจจัยสำคัญปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะความผิดปกติของการทำงานของไตที่เกิดจากเบาหวาน<sup>(๑๔)</sup> ขบวนการเมทาบอลิซึมของร่างกายที่ผิดปกติจากการที่มีน้ำตาลกลูโคสสูงภายในเซลล์อาจจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขบวนการหลายอย่างในร่างกาย หนึ่งในขบวนการที่เกิดจากภาวะระดับน้ำตาลกลูโคสมากเกินไปในเซลล์ คือ การเพิ่มขึ้นของอัตราการสันดาปออกซิเจน (oxidative phosphorylation) ภายใต้ภาวะ น้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง และขบวนการที่มีการเพิ่มขึ้นของเมทาบอลิซึมของกลูโคสกับซอร์บิทอล (sorbitol) โดยเอ็นไซม์ aldose reductase นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลกลูโคสสูงในเลือด อาจมีผลทำให้เกิดการกระตุ้นเอ็นไซม์ NADH reductase ซึ่งมีผลทำให้เกิดการสร้าง superoxide anion และ hydrogen peroxide ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) เพิ่มขึ้น<sup>(๑๕)</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าภาวะน้ำตาลกลูโคสสูงในเลือดทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระได้ทั้งใน mesangial cells บริเวณ glomerulus และเซลล์ของท่อไต<sup>(๒๐)</sup> และพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลกลูโคส ยังมีผลทำให้การทำงานของเซลล์ประสาทเสียไป หรือเกิดการตายของเซลล์ประสาท (apoptosis) ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของระดับอนุมูลอิสระ<sup>(๒๑)</sup> ดังนั้นอนุมูลอิสระจึงน่าจะเป็นตัวกลางที่สำคัญของการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของขบวนการต่างๆ ขบวนการในร่างกาย ภายหลังจากเกิดภาวะน้ำตาลกลูโคสสูงในเลือด และพบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับอนุมูลอิสระที่พบในภาวะน้ำตาลกลูโคส

สูงในเลือดนี้ จะยิ่งให้ผล เลวร้ายที่เห็นชัดขึ้นถ้าระบบของการต่อต้านต่ออนุมูลอิสระของร่างกายมีประสิทธิภาพลดลง เช่น มีการลดลงของระดับ glutathione ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีอยู่ในเลือด หรือมีการลดลง ของเอ็นไซม์ที่ต้านอนุมูลอิสระเช่น catalase, glutathione peroxidase และ superoxide dismutase

เมื่อมีการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระและ/หรือมีการลดลงของสารและเอ็นไซม์ที่ต้านอนุมูลอิสระ อาจจะมีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของโปรตีนขนส่งที่อยู่ที่ผนังของเซลล์ท่อไตโดยการเกิดปฏิกิริยาระหว่างอนุมูลอิสระกับกรดอะมิโนบางชนิดซึ่งเป็นส่วนประกอบของโปรตีนขนส่งที่อยู่ที่ผนังเซลล์ท่อไต หรือเกิดปฏิกิริยากับโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ หรือมีผล เปลี่ยนแปลงผนังเซลล์ในส่วนที่เป็นไขมันโดยทำให้เกิด lipid peroxidation จากการศึกษา ที่ผ่านมาพบว่า การทำงานของโปรตีนขนส่งโซเดียมและกลูโคส (sodium-glucose cotransporter) จะลดลงในภาวะที่มีไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ( $H_2O_2$ ) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระตัวหนึ่ง โดยทำให้มี การเพิ่มขึ้นของภาวะ lipid peroxidation<sup>(๑๙)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของโปรตีนขนส่ง ที่อยู่ที่ผนังเซลล์ของตับคือ multidrug resistance protein 2 (MRP2) ถูกควบคุมโดยระดับกลูโคส และระดับไขมันที่สูง โดยภาวะดังกล่าวมีผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ แล้วมีผลทำให้เกิด การเปลี่ยนแปลงการทำงานของโปรตีนขนส่งต่อไป<sup>(๒๒)</sup> ดังนั้นการทำงานของโปรตีนขนส่ง ที่เปลี่ยนแปลงไปอาจจะเกิดจากผลของการเกิดอนุมูลอิสระ ซึ่งมีสาเหตุมาจากภาวะน้ำตาลกลูโคส ในเลือดสูง เนื่องจากมีการทำลายโปรตีนและไขมันซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของผนังเซลล์ และ/หรือส่วนประกอบของโปรตีนขนส่ง

ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระนี้อาจจะทำให้เกิด การทำงานของโปรตีนขนส่งที่เซลล์

ท่อไตส่วนต้นลดลง โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับหรือจำนวนของโปรตีนขนส่งจากภายในเซลล์เข้าไปอยู่ที่ผนังเซลล์ของโปรตีนขนส่ง (insertion) และ/หรือ ส่งผลต่อการเคลื่อนที่ของโปรตีนขนส่งไปที่ผนังเซลล์ (trafficking) โดยทั้งสองขบวนการนี้ ถือเป็นขบวนการที่สำคัญที่มีผลควบคุมการทำงานของโปรตีนขนส่งที่อยู่ที่ยังผนังเซลล์ โดยทั่วไปขบวนการเคลื่อนที่และการแทรกตัวเข้าไป อยู่ที่ผนังเซลล์ของโปรตีนขนส่งนี้ต้องอาศัยการทำงานของโปรตีนตัวกลางหลายชนิด เช่น SNARE (N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptors)<sup>(๒๓)</sup> และการเข้าไปแทรกตัวที่ยังผนังเซลล์ของโปรตีนขนส่งที่ถูกตำแหน่งและเหมาะสมจะเป็นปัจจัยที่จะบ่งชี้ถึง การทำงานที่มีประสิทธิภาพของโปรตีนขนส่งนั้น จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า โปรตีนที่เป็นกลุ่ม SNARE คือ syntaxin และ SNAP (synaptosome-associated protein) มีความสำคัญในการควบคุมจำนวนของโปรตีนขนส่งที่อยู่ที่ยังผนังเซลล์<sup>(๒๔)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า โปรตีน snapin ซึ่งเป็น SNARE-associated protein ทำหน้าที่เป็นโปรตีน ที่ทำให้เกิดการแทรกตัวของโปรตีนขนส่งกับผนังเซลล์มีความสำคัญต่อระดับโปรตีนขนส่งสาร ยูเรีย (urea transporter) ที่ท่อไตรวม ที่อยู่ในบริเวณเนื้อไตไตชั้นใน (inner medullary collecting duct) ซึ่งทำหน้าที่ในขบวนการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น<sup>(๒๕)</sup> ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของโปรตีนตัวกลางเหล่านี้ อาจจะมีผลทำให้จำนวนและการทำงานของโปรตีนขนส่งลดลง

ด้วย จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ คือ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ มีผลลดการทำงานของโปรตีน SNAP ที่ทำหน้าที่ทำให้มีการแทรกตัวของ โปรตีนขนส่งที่ยังผนังเซลล์ ในการทดลองในกล้ามเนื้อ<sup>(๒๖)</sup> และพบว่าโปรตีน SNAP มีความไวในการรับรู้ต่อการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ ดังนั้นโปรตีน SNAP น่าจะเป็นโปรตีนเป้าหมายของอนุมูลอิสระ ในการเปลี่ยนแปลงการทำงานของโปรตีนตัวกลางแล้วมีผลต่อจำนวนและการทำงานของโปรตีนขนส่งที่ยังผนังเซลล์<sup>(๒๗,๒๘)</sup>

ดังนั้นในโรคเบาหวาน เนื่องจากการที่มีภาวะน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง จึงทำให้เกิด ภาวะที่ระดับอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นและกลไกการต้านต่ออนุมูลอิสระที่ลดลง อาจจะมีผลต่อการ เคลื่อนที่และการแทรกตัวของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบที่ยังผนังเซลล์ ซึ่งมีผลทำให้ระดับ /จำนวนและการทำหน้าที่ของโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบลดลง ซึ่งจะส่งผลทำให้ผู้ป่วย เบาหวานมีการเปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์ของยา ระดับยาในกระแสเลือด และอาจเกิดความเป็นพิษ ของยาที่มีประจุลบ เช่น ยาพาราเซตามอล เพนนิซิลลิน ยาลดความดันโลหิต เป็นต้น ซึ่งอาจจะนำไปสู่การรักษาที่ไม่มีประสิทธิภาพหรือภาวะไตวาย เนื่องจากมีการสะสมของสารพิษ หรือยาที่ร่างกายไม่สามารถขับออกได้โดยไต ดังนั้นจึงควรตระหนักถึงการเปลี่ยนแปลง ที่อาจจะเกิดขึ้นนี้เมื่อต้องมีการรักษาโดยการให้ยาหลายชนิดพร้อมกันในผู้ป่วยเบาหวานด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24(1):S5-10.
2. American Diabetes Association. Medical management of type 2 diabetes. 4th ed. Alexandria: American Diabetes Association; 1998. p.56-72.
3. Cnop M, Welsh N, Jorns JC, Lenzen S, Decio LE. Mechanisms of pancreatic  $\alpha$ -cell death in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl 2):S97-107.
4. Zhao YF, Feng DD, Chen C. Contribution of adipocytederived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:804-19.
5. U.S. Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2000.
6. Silbernagl S. Color atlas of physiology. 5th ed. Wemding: GmbH&Co; 2003.
7. Thomas MC, Jerums G, Tsalamadris C et al. Increased tubular organic ion clearance following chronic ACE inhibition in patients with type 1 diabetes. *Kidney Int* 2005; 67:2494-9.
8. Pritchard JB. Coupled transport of p-aminohippurate by rat kidney basolateral membrane vesicles. *Am J Physiol* 1988;255:F597-604.
9. Bae SK, Kang HE, Kang MK, Kim JW, Kim T, Lee MG. Pharmacokinetics of oltipraz in mutant Nagase albuminemic rats. *J Pharm Sci* 2006;95(5):998-1005.
10. Kim YC, Lee AK, Lee JH, Lee I, Lee DC, Kim SH, Kim SG, Lee MG. Pharmacokinetics of theophylline 1,3-dimethyluric acid formation. *Eur J Pharm Sci* 2005;26(1):114-23.
11. Kim YC, Oh EY, Kim SH, Lee MG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torsemide in diabetic rats induced by alloxan or streptozotocin. *Biopharm Drug Dispos* 2005;26 (8):371-8.
12. Kim YC, Lee JH, Kim SH, Lee MG. Effect of CYP3A1(23) induction on clarithromycin pharmacokinetics in rats with diabetes mellitus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(6):2528-32.
13. Park JH, Lee WI, Yoon WH, Park YD, Lee JS, Lee MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of furosemide after intravenous and oral administration to rats with alloxan-induced diabetes mellitus. *Biopharm Drug Dispos* 1998;19(6):357-64.
14. Park JM, Moon CH, Lee MG. Pharmacokinetic changes of methotrexate after intravenous administration to streptozotocin induced diabetes mellitus rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;93(3):343-352.
15. Watkins JB III, Sherman SE. Long-term diabetes alters the hepatobiliary clearance of acetaminophen, bilirubin and digoxin. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260(3):1337-43.
16. Thomas MC, Tikellis C, Burns WC, Thallas V, Forbes JM, Cao Z, et al. Reduced tubular cation transport in diabetes: prevented by ACE inhibition. *Kidney Int* 2003;63:2152-61.

17. Grover B, Buckley D, Buckley AR, Cacini W. Reduced expression of organic cation transporters rOCT1 and rOCT2 in experimental diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:949-56.
18. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 3;272(5262):728-31.
19. Han H, Lee YJ, Park SH, Lee JH, Taub M. High glucose-induced oxidative stress inhibits Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F988-96.
20. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;77:S3-12.
21. Lelkes E, Unsworth BR, Lelkes PI. Reactive oxygen species, apoptosis and altered NGF-induced signaling in PC12 pheochromocytoma cells cultured in elevated glucose: an in vitro cellular model for diabetic nephropathy. *Neurotox Res* 2001;3: 189-203.
22. Handschin C, Meyer UA. Regulatory network of lipid-sensing nuclear receptors: roles for CAR, PXR, LXR, and FXR. *Arch Biochem Biophys* 2005;433: 387-94.
23. Jahn R, Lang T, Südhof TC. Membrane fusion. *Cell* 2003;112: 519-53.
24. Tobi D, Wisser O, Trus M, Atlas D. N-type voltage-sensitive calcium channel interacts with syntaxin, synaptotagmin and SNAP-25 in a multiprotein complex. *Receptors Channels* 1998;6:89-98.
25. Mistry AC, Mallick R, Fröhlich O, Klein JD, Rehm R, Chen G, et al. The UT-A1 urea transporter interacts with snapin, a SNARE-associated protein. *J Biol Chem* 2007;282(41):30097-106.
26. Giniatullin AR, Darios F, Shakirzyanova A, Davletov B, Giniatullin R. SNAP25 is a pre-synaptic target for the depressant action of reactive oxygen species on transmitter release. *J Neurochem* 2006;98:1789-97.
27. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000;80:717-66.
28. Südhof TC. Synaptic vesicle cycle. *Ann Rev Neurosci* 2004;27:509-47.