

นิพนธ์ปริทรรศน์

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และภาวะหลอดเลือดแข็งตัวกับธาตุเหล็ก

ปิยรัตน์ สุรพฤษ*

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคซับซ้อนที่เกิดจากภาวะพร่องอินซูลิน (insulin) หรือ ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) หรืออาจเกิดจากทั้งสองภาวะร่วมกัน โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่มักมีภาวะแทรกซ้อนตามมาได้หลายอย่าง และเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดความเจ็บป่วยเรื้อรังและอาจต้องรักษาอยู่ในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ทำให้สูญเสียทรัพยากรและงบประมาณจำนวนมาก¹

จากรายงานของ King H และคณะ² คาดว่าประชากรโลกจำนวน 6500 ล้านคนจะมีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในปี 1995 จำนวน 114 ล้านคน ในปี 2000 มีจำนวน 146 ล้านคน และในปี 2010 มีจำนวน 215 ล้านคน สำหรับในเอเชียมีประชากรจำนวน 3400 ล้านคน จะมีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในปี 1995 จำนวน 61 ล้านคน ในปี 2000 มีจำนวน 82 ล้านคน และในปี 2010 มีจำนวน 130 ล้านคน ประเทศในเอเชียที่มีจำนวนผู้ป่วยเบาหวานมาก ได้แก่ อินเดีย สิงคโปร์ ไต้หวันและฮ่องกง เชื่อว่าปัจจัยสำคัญที่ทำให้จำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเนื่องจากการใช้ชีวิตแบบคนเมืองหรือการใช้ชีวิตที่ทันสมัย ขาดการออกกำลังกาย การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมมารับประทานอาหารเป็นอาหารที่มีพลังงานและเนื้อสัตว์สูงทำให้เกิดปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือโรคอ้วน²

รายงานของ ซินิก้า ตูจินดา พบว่าอัตราการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากโรคอ้วนในเด็กกำลังเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 20 ของเด็กเบาหวานทั้งหมด³ และรายงานของ พัทฒ มหาโชคเลิศวัฒนา แสดงให้เห็นว่ามีอุบัติการณ์โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้นในเด็กและ

วัยรุ่นในไทย เนื่องจากการรับประทานอาหารมากเกินไป และการมีชีวิตแบบนั่งโต๊ะมากเกินไป คาดว่าการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เร็วขึ้นในวัยเด็ก จะทำให้มีแนวโน้มของโรคหลอดเลือดขนาดใหญ่และขนาดเล็กเร็วขึ้นตามมา⁴ ปัญหาโรคอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เพิ่มขึ้นรวดเร็วไม่เพียงเป็นปัญหาในประเทศที่กำลังพัฒนา แต่เป็นปัญหาในประเทศที่พัฒนาด้วย⁵ คาดการณ์ว่าในทศวรรษหน้าจะมีความชุกของผู้ป่วยเบาหวานสูงมากและภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานที่พบบ่อยคือโรคหลอดเลือดซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตลดลงและมีการสูญเสียทางด้านเศรษฐกิจจำนวนมาก

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กับภาวะหลอดเลือดแข็งตัว

ภาวะแทรกซ้อนที่มักพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มักพบว่าเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) ทั้งในหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดขนาดใหญ่ หรือภาวะแทรกซ้อนของปลายประสาท ทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนที่พบบ่อย อาทิ โรคหลอดเลือดสมอง โรคแทรกซ้อนทางตา โรคแทรกซ้อนทางไต แผลเรื้อรังที่เท้า⁶ ซึ่งโรคแทรกซ้อนเหล่านี้เป็นโรคเรื้อรังที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาจำนวนมาก Seiby และคณะพบว่าค่าใช้จ่ายต่อคนสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่เป็นเบาหวานสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานถึง 2.4 เท่า⁷

ปัจจัยเสี่ยงที่นำมาซึ่งการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการมีภาวะหลอดเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยเบาหวานมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน โดยเฉพาะ

*ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรคอ้วนแบบ central obesity คือมี waist to hip ratio สูงกว่าปกติ แสดงว่ามีการสะสมของไขมันบริเวณช่องท้อง เชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของ portal free fatty acid ซึ่งส่งเสริมการสร้าง Lipoprotein ในตับมีการหลั่งของ triglyceride rich VLDL เข้ากระแสเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้เกิดภาวะ insulin resistance ซึ่งมีผลยับยั้ง activity ของ lipoprotein lipase ที่รับผิดชอบเกี่ยวกับ metabolism ของ triglyceride rich VLDL และ chylomicron ผลคือทำให้ระดับ triglyceride VLDL และ LDL เพิ่มขึ้นและ HDL ลดลง การมีโรคอ้วนแบบมีไขมันบริเวณช่องท้องจะส่งเสริมการเกิด insulin resistance หรือ metabolic syndrome ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดหัวใจตามมา⁸⁻¹¹

ภาวะหลอดเลือดแข็งตัวกับธาตุเหล็ก

กระบวนการของการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยร่วมหลายอย่าง ตั้งแต่ความผิดปกติพื้นฐานของโรคเบาหวาน คือภาวะ hyperglycemia หรือ hyperinsulinemia ทำให้เกิดภาวะ oxidative stress ได้ผลิตผลของ free radical อาทิ super oxide, hydroxyl radical ซึ่งส่งเสริมให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังและเกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดโดยเกล็ดเลือดมาเกาะติดและเกาะกลุ่ม มีการกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวมาสู่บริเวณหลอดเลือดที่มีการเปลี่ยนแปลง และเม็ดเลือดขาวมีการหลั่งสาร cytokine ทำให้เกิดการกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบ ให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน นอกจากนี้ภายใต้ภาวะ oxidative stress จะทำให้มี oxidized LDL ซึ่งถูกเก็บโดย macrophage สะสมเป็น foam cell อยู่ตรงผนังหลอดเลือด oxidized LDL ที่เกิดขึ้นจะช่วยเร่งกระบวนการ oxidation ภายใต้ภาวะที่มีไขมันสูง เกิด foam cell สะสมเพิ่มขึ้นตามลำดับ และการเคลื่อนตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรวมกับการสะสมของ foam cell บริเวณผนังหลอดเลือดทำให้เกิดเป็น fatty streak ซึ่งจะพัฒนาไปเป็น atherosclerosis ในที่สุด¹²

ในกระบวนการเกิด free radical ซึ่งเป็นสารที่ไม่คงตัว มีการปล่อย electron ทำให้ธาตุเหล็กซึ่งเป็นโลหะตัวหนึ่งที่สามารถรับ free electron และเกิดเป็น

catalytic iron ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวเร่ง (catalyse) ในปฏิกิริยา Fenton reaction จากปฏิกิริยานี้ จะได้ผลผลิตของ free radical ในกลุ่ม hydroxyl radical ที่มีประสิทธิภาพในการทำลายสูง¹³



จากการศึกษาของ Biemand P และคณะได้แสดงให้เห็นว่า superoxide สามารถปลดปล่อย catalytic iron ออกจาก ferritin¹⁴ Lapenna D และคณะแสดงให้เห็นว่าซูเปอร์ออกไซด์สามารถปลดปล่อย catalytic iron จาก ferritin และไปกระตุ้น lipid peroxidation ซึ่งเกี่ยวข้องในกระบวนการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัว¹⁵ จากรายงานของ Pang และคณะพบมี ferritin มากในบริเวณกล้ามเนื้อเรียบตรงรอยแผลของหลอดเลือด เชื่อว่า ferritin เหล่านี้จะเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัว¹⁶ ดังนั้นเชื่อว่าธาตุเหล็กที่ถูกปล่อยออกจาก ferritin เป็นตัวกระตุ้น lipid peroxidation ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัว

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 กับธาตุเหล็ก

จากการศึกษาในชาวฟินแลนด์ พบว่า มีความสัมพันธ์ของการมีธาตุเหล็กสะสมในรูป serum ferritin กับการเพิ่มของ glucose homeostasis index ในผู้ชาย¹⁷ Ford ES และคณะ พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ serum ferritin สัมพันธ์กับความเข้มข้นของ insulin glucose และ glycosylated hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นทั้งในผู้หญิงและผู้ชายในประชากรของคนสหรัฐอเมริกา¹⁸ และมีรายงานต่อมาแสดงให้เห็นว่าการมีภาวะเหล็กเกินในร่างกายมีความสัมพันธ์กับภาวะ metabolic syndrome¹⁹⁻²⁰ ซึ่งเป็นกลไกอันหนึ่งของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2²¹

Rajpathak S และคณะแสดงให้เห็นว่าสตรีที่ได้รับ heme iron สูงมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อธิบายว่าเป็นผลจาก heme iron ถูกดูดซึมได้ดีกว่า non heme iron การรับประทานอาหารที่มี heme iron สูงเป็นเวลานานย่อมจะทำให้มีเหล็กสะสมมากขึ้นในร่างกาย อย่างไรก็ตามในรายงานไม่พบความสัมพันธ์การได้รับ non heme iron กับการ

เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นการรับประทานอาหารที่มี heme iron สูงจะทำให้มีการสะสมธาตุเหล็กในร่างกายเพิ่มขึ้นและเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2²² จากรายงานของ Shi Z และคณะ พบว่าการให้ธาตุเหล็กเสริมและมีระดับธาตุเหล็กสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงการเกิดเบาหวานในผู้ชาย แต่ไม่ทำให้มีความเสี่ยงการเกิดเบาหวานในผู้หญิง แสดงให้เห็นว่าการเสริมธาตุเหล็กในผู้ชาย ซึ่งมีธาตุเหล็กสูงกว่าผู้หญิง จะทำให้มีภาวะเหล็กเกินในร่างกาย ซึ่งส่งเสริมให้เกิดทั้ง insulin resistance และ oxidative stress²³ และจากการตรวจพบ non transferring bound iron (NTBI) ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ของ Lee DH และคณะ ได้สนับสนุนแนวคิดที่ว่าภาวะเหล็กเกินในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นปัจจัยทำให้เกิด oxidative stress ที่เป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะอับเสบ และ lipid peroxidation ซึ่งเป็นกลไกนำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวและส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามมา²⁴⁻²⁵

เนื่องจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมมารับประทานอาหารไปจากเดิม เช่นการรับประทานอาหารจานด่วนที่มีเนื้อสัตว์สูง ทำให้ได้รับไขมันและธาตุเหล็กชนิด heme iron มาก มีผลให้เกิดโรคอ้วนและมีภาวะเหล็กเกินในร่างกายซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิด metabolic syndrome และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทำให้มีแนวโน้มการเกิดโรคหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแข็งตัวในประชากรเพิ่มขึ้นและส่งผลให้เกิดโรคแทรกซ้อน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้นด้วย อาทิ โรคหลอดเลือดสมอง ประสาทตาเสื่อม และแผลเรื้อรังที่เท้า ซึ่งโรคแทรกซ้อนเหล่านี้เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยเรื้อรัง ที่อาจต้องดูแลรักษาเป็นเวลานานมีผลกระทบต่อทั้งคุณภาพชีวิตและเศรษฐกิจ และปัจจุบันมีอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในเด็กและวัยรุ่นเร็วขึ้น ทำให้มีแนวโน้มการเกิดโรคหลอดเลือดในประชากรเร็วขึ้นด้วย ซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งด้านเศรษฐกิจและสังคมในประเทศ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการรณรงค์อย่างเข้มงวดให้ประชาชนปรับเปลี่ยนวิถีการกินอยู่ให้มีความสมดุล เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2

เอกสารอ้างอิง

1. Kumar Cotran Robbins. Basic Pathology. Sixth edition. WB Saunders Company. 1997
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, Numerical estimates and projections. Diabetes care. 1998; 21(No 9):1414-31.
3. Tuchida C. Past-Present-Future of Childhood Diabetes Mellitus. Siriraj Med J. 2006; 58: 759-62.
4. Mahachoklertwattana P. Obesity and Type 2 Diabetes in childhood and adolescents: Current Situation and Future Trend in Thailand. Siriraj Med J.2006;58:771-3.
5. Editorial. Curbing the obesity epidemic. Lancet. 2006; 3 67: 1540.
6. William G, Pickup JC. Handbook of Diabetes. Third edition. Blackwell Publishing. 2004.
7. la Seiby JV, Danya Z, Thomas G, Colby CJ. Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. Diabetes care.1997; 20 (9): 1396–1402.
8. Brunzell JD, Hokanson J. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes care.1999; 22 suppl 3: C₁₀ - C₁₃.
9. Taskinen MR. Review article: Strategies for the management of diabetic Dyslipidemia. Drug 1999; 58(Suppl 1): 41–51.
10. Ohnishi H, Chiba Y, Saito S, et al. Incidence of type 2 diabetes in individual with central obesity in a rural Japanese population. Diabetes care; 2006;29:1128-9.
11. Lorenzo C, Hunt H, William H, Haffner SM. Trend in the prevalence of the metabolic and its impact on cardiovascular disease incidence. Diabetes Care. 2006; 29: 625-30.
12. Burns DK, Kumar V. Disease of organ systems:

- Blood vessel. Basic pathology 6th edition. WB Saunders Company. 1997: 281-307.
13. Giuglione D, Paolisso G, Cerillo A. Oxidative stress and diabetes vascular complication. *Diabetes care.* 1996; 19(13): 257-67.
 14. Biemand P, Van Eijk HG, Swaak AJK. Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocyte: Possible mechanism in inflammatory disease. *J Clin Invest.* 1984; 73: 1576-9.
 15. Lapenna D, Gioia SD, Mezzetti A, et al. Cigarette smoke, Ferritin and Lipidperoxidation. *Am J Respin Crit Care Med.* 1995; 151: 431-5.
 16. Pang JH, Jiang MJ, Chen YL, et al. Increase ferritin gene expression in atherosclerosis lesion. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2204-12.
 17. Tuomainen TP, Korpal H, Nyssonen K, et al. Body iron store are associated with serum insulin and blood glucose concentrations: Population study in 1013 Eastern Finnish men. *Diabetes care.* 1997; 20 (3): 426-8.
 18. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adult. *Diabetes care.* 1999; 22: 1978-82.
 19. Bozzin C, Girelli D, Olivri O, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome, *Diabetes Care.* 2005; 28: 2061-3.
 20. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and the risk of the metabolic syndrome in the IS adult. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2422-8.
 21. Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins and Cotran. *Pathologic basic of disease.* Elsevier Saunders. 2005.
 22. Rajpathak S, Ma J, Manson J, et al. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study. *Diabetes care.* 2006; 29(6):1370-6.
 23. Shi Z, Hu B, Yuan X et al. Association between serum ferritin ,hemoglobin, iron intake and diabetes in Jiangsu. China. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1878-83.
 24. Lee DH, Song K, Liu DY, et al. Common presence of non transferrin – bound iron among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(5):10900-45.
 25. Mainous AGIII, Well BJ, Everett CJ, et al. Association of ferritin and lipid with C –reactive protein. *Am J Cardiol.* 2004; 92: 559-62.