



โรคเบาหวาน:

ความรู้พื้นฐาน

และการตรวจ

ทางห้องปฏิบัติการ

ที่เกี่ยวข้อง

รัชดา เกรสซี่

แขนงวิชาเคมีคลินิก

ภาควิชาเทคนิคการแพทย์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คำนำ

เบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้ทั่วโลกและเป็นปัญหาสำคัญในศตวรรษที่ 21 ซึ่งหากไม่ได้รับการดูแลอย่างถูกต้อง จะก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในหลายระบบของร่างกายทั้งแบบเฉียบพลัน อาทิ หมดสติจากภาวะกลูโคสในเลือดสูง หมดสติจากภาวะกลูโคสในเลือดต่ำ และแบบเรื้อรัง อาทิ เบาหวานขึ้นตา (diabetic retinopathy) โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไตเรื้อรัง และการสูญเสียเท้าจากแผลเบาหวาน หัวใจสำคัญของการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เหล่านี้ คือการที่ผู้ป่วยเบาหวานได้รับการวินิจฉัยและได้รับการตรวจติดตามดูแลรักษาที่ถูกต้องและต่อเนื่องเพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อน ซึ่งต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องต่างๆ มากมาย จำเป็นที่นักเทคนิคการแพทย์ต้องรู้เท่าทันถึงหลุมพรางและข้อควรระวังต่างๆ เพื่อให้ได้ผลการตรวจที่ถูกต้องและเชื่อถือได้

หนังสือเล่มนี้จึงได้ถูกจัดพิมพ์ครั้งที่ 2 เพื่อเพิ่มความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิด พยาธิสรีระวิทยา และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับ การตรวจกรอง การตรวจวินิจฉัย และการตรวจติดตามการรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ นอกจากนี้ยังมีการรวบรวมกรณีศึกษาของปัญหาการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจประสบได้ในปัจจุบัน ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อนักศึกษา นักเทคนิคการแพทย์ และผู้สนใจอื่นๆ ไม่มากก็น้อย



รัชดา เครสซี่

คำนำ
คำนิยม
กิตติกรรมประกาศ
สารบัญ
สารบัญภาพประกอบ
สารบัญตาราง

ตอนที่ 1: ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคเบาหวาน

บทที่ 1: การควบคุมระดับกลูโคสในเลือดของร่างกาย 3

1. อินซูลิน 4

1.1 ซีวเคมีของอินซูลิน 5

1.2 กลไกการทำงานของอินซูลิน 6

2. กลูคากอน 7

3. ฮอร์โมนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับกลูโคสในเลือด 7

3.1 อีพิเนฟริน 7

3.2 กลูโคคอร์ติคอยด์ 8

3.3 โกรทฮอร์โมน 8

3.4 อะดรีโนคอร์ติโคโทรปิกฮอร์โมน 8

3.5 โซมาโทสแตติน 8

เอกสารอ้างอิง 9

บทที่ 2: การแบ่งประเภทของโรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus) 11

1. โรคเบาหวาน ชนิดที่ 1 11

2. โรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 12

3. โรคเบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะอื่นๆ 14

4. เบาหวานในหญิงมีครรภ์ 14

เอกสารอ้างอิง 17

บทที่ 3: พยาธิกำเนิด (Pathogenesis) ของโรคเบาหวาน	19
1. พยาธิกำเนิดของโรคเบาหวานชนิดที่ 1	19
1.1 แอนติบอดี	19
1.1.1 แอนติบอดีต่อส่วนไซโตพลาสซึมของเซลล์ไอส์เลต	19
1.1.2 แอนติบอดีต่ออินซูลิน	20
1.1.3 แอนติบอดีต่อ glutamic acid decarboxylase	20
ขนาด 65-kD	
1.1.4 แอนติเจนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งของเซลล์ที่สร้างอินซูลิน	20
1.2 สาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม	21
1.3 สาเหตุจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม	22
2. พยาธิกำเนิดของเบาหวานชนิดที่ 2	22
2.1 ภาวะดื้อต่ออินซูลิน	22
2.2 การสูญเสียหน้าที่ของ β -cells	23
2.3 ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม	23
2.4 ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเบาหวาน	24
2.4.1 กลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งอินซูลิน	24
2.4.2 กลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อต่ออินซูลิน	25
2.4.3 กลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับน้ำหนักตัว	25
2.4.4 ยีนอื่นๆ	25
เอกสารอ้างอิง	25
บทที่ 4: โรคแทรกซ้อน (Complications) ในผู้ป่วยเบาหวาน	29
1. โรคแทรกซ้อนแบบเฉียบพลัน (Acute complications)	29
1.1 ภาวะเป็นกรดในเลือดเนื่องจากสารคีโตนส์	29
1.2 หมดสติจากภาวะกลูโคสในเลือดสูง	29
1.3 หมดสติจากภาวะระดับกลูโคสในเลือดต่ำ	30
2. โรคแทรกซ้อนแบบเรื้อรัง (Chronic complications)	30
2.1 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากผลกระทบต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก	31
2.1.1 ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของไตจากโรคเบาหวาน	31
(Diabetic nephropathy)	
2.1.2 ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังที่จอตาจากโรคเบาหวาน	34
(Diabetic retinopathy)	

2.1.3	ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังทางระบบประสาทจากโรคเบาหวาน (Diabetic neuropathy)	35
2.2	โรคแทรกซ้อนที่เกิดจากผลกระทบต่อหลอดเลือดขนาดใหญ่	39
3.	การป้องกันโรคแทรกซ้อน	41
	เอกสารอ้างอิง	42
บทที่ 5:	การประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวาน	47
1.	การประเมินความเสี่ยงในช่วงเวลานั้น	47
2.	การประเมินความเสี่ยงเพื่อป้องกันโรค	48
	เอกสารอ้างอิง	49
ตอนที่ 2:	การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน	
บทที่ 6:	การตรวจคัดกรอง (Screening test) และการตรวจวินิจฉัย (Diagnostic test) โรคเบาหวาน	53
1.	หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานสำหรับคนทั่วไป	53
1.1	ลักษณะอาการของผู้ป่วยเบาหวาน	54
1.2	ระดับกลูโคสในเลือดหลังอดอาหาร (Fasting plasma glucose; FPG)	55
1.3	การทดสอบความทนกลูโคส (Oral Glucose Tolerance Test; OGTT)	55
1.4	Hemoglobin A1c	56
2.	หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานของหญิงตั้งครรภ์	58
3.	การตรวจกรองและป้องกันโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ตั้งแต่ระยะที่ยังไม่มีอาการทางคลินิก	61
4.	การตรวจกรองและป้องกันโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ระยะที่ยังไม่มีอาการทางคลินิก	62
	เอกสารอ้างอิง	63

บทที่ 7: การทดสอบเพื่อเฝ้าระวังโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวาน	65
1. การตรวจสอบการควบคุมกลูโคส (assessment of glycemc control)	65
1.1 การตรวจวัดระดับกลูโคสด้วยตัวเอง	65
1.2 การตรวจวัดระดับ HbA _{1c}	65
2. การทดสอบอื่นๆ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวาน	66
2.1 การตรวจกรองโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease)	66
2.1.1 ความดันโลหิต	66
2.1.2 ไขมันในเลือด	66
2.2 การตรวจกรองพยาธิสภาพของไต (Nephropathy screening)	67
2.3 การตรวจกรองพยาธิสภาพของตา (retinopathy screening)	68
2.4 การตรวจกรองพยาธิสภาพของเท้า	69
เอกสารอ้างอิง	69
บทที่ 8: การตรวจวัดระดับกลูโคส	71
1. การตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือด	71
1.1 การเก็บสิ่งส่งตรวจและการจัดเก็บ	71
1.1.1 ความแตกต่างของค่าระดับกลูโคสที่ได้จากสิ่งส่งตรวจที่เป็นซีรัมและพลาสมา	71
1.1.2 กระบวนการสลายกลูโคส (glycolysis) ในเซลล์เม็ดเลือด	71
1.1.3 การยับยั้งกระบวนการสลายกลูโคสในเซลล์โดย sodium fluoride (NaF)	71
1.1.4 สิ่งส่งตรวจอื่นๆ	72
1.2 วิธีการสำหรับตรวจวัดระดับกลูโคส	73
1.2.1 หลักการของวิธีตรวจที่ใช้ hexokinase	73
1.2.2 หลักการของวิธีที่ใช้ glucose oxidase	74
1.2.3 หลักการของ glucose oxidase ที่ปรับปรุงเพื่อใช้กับเครื่องมือตรวจวัดขนาดเล็ก	76
1.2.4 หลักการของวิธีที่ใช้ glucose dehydrogenase	77
1.3 ช่วงค่าอ้างอิงของกลูโคส (Reference intervals)	77
2. การตรวจวัดกลูโคสในปัสสาวะ	78
2.1 การตรวจเชิงคุณภาพ (Qualitative Method)	78
2.2 การตรวจกึ่งปริมาณ (Semi-quantitative Method)	79
2.3 การตรวจเชิงปริมาณ (Quantitative method)	80

3. การตรวจวัดกลูโคสในเลือดด้วยตัวเอง	81
(Self-monitoring of blood glucose)	
3.1 Glucose meter	81
3.2 ประสิทธิภาพการตรวจวัดของเครื่อง Glucose meter	82
3.3 ข้อบ่งชี้ถึงความถี่ในการตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือด	82
3.4 เครื่องตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือดแบบไม่รุกรานร่างกาย	83
(Non-invasive glucometer)	
3.4.1 Implanted Sensors	83
3.4.2 Glucowatch	84
เอกสารอ้างอิง	85
บทที่ 9: การตรวจสารคีโตนส์ (Ketone bodies)	87
1. บทนำ	87
2. หลักการตรวจวัดสารคีโตนส์	88
3. การตรวจปริมาณสารคีโตนส์ในสารคัดหลั่งของร่างกาย	89
3.1 การตรวจหาสารคีโตนส์เชิงคุณภาพโดย Acetest	89
3.2 การตรวจหาสารคีโตนส์แบบกึ่งปริมาณโดย ketostix	89
3.3 การตรวจวัดปริมาณ β -hydroxybutyrate	90
4. นัยสำคัญทางคลินิก	91
เอกสารอ้างอิง	92
บทที่ 10: การตรวจ Glycated Hemoglobin (GHb)	93
1. บทนำ	93
2. ชนิดและการเรียกชื่อ	94
3. การใช้ประโยชน์ทางคลินิก	95
3.1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับกลูโคสและปริมาณ GHb ในเลือด	96
3.2 อิทธิพลของค่าครึ่งชีวิตของเม็ดเลือดแดงกับระดับ GHb	97
3.3 ผลการรบกวนจาก GHb ที่ไม่เสถียร (labile form)	97
4. เทคนิคของวิธีการตรวจวัดระดับของ GHb	97
4.1 Ion-exchange minicolumn	98
4.2 Ion-exchange high performance liquid chromatography (HPLC)	99
4.3 Electrophoresis	100

4.4 Isoelectric focusing	100
4.5 Immunoassay	100
4.6 Affinity Chromatography	101
4.7 Enzymatic method	102
5. การแยกส่วนของ labile glycated Hb ออกจากเม็ดเลือดแดง	103
6. การปรับมาตรฐานของวิธีตรวจ	103
7. การจัดเก็บและรักษาตัวอย่างส่งตรวจ	106
8. ช่วงค่าอ้างอิง	106
เอกสารอ้างอิง	107
บทที่ 11: การตรวจสาร Fructosamine	109
1. นัยสำคัญทางคลินิก	109
2. การตรวจวัดปริมาณ Fructosamine	110
3. ช่วงค่าอ้างอิง	112
เอกสารอ้างอิง	112
บทที่ 12: กรณีศึกษาที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน	113
กรณีศึกษาที่ 1: เกณฑ์การตรวจวินิจฉัยโรคเบาหวาน	113
1.1 ประเด็นพิจารณา	113
1.2 วิจัย	113
กรณีศึกษาที่ 2: เกณฑ์การตรวจวินิจฉัยโรคเบาหวาน	114
2.1 ประเด็นพิจารณา	114
2.2 วิจัย	115
กรณีศึกษาที่ 3: ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันในผู้ป่วยเบาหวาน	115
3.1 ประเด็นพิจารณา	116
3.2 วิจัย	116
กรณีศึกษาที่ 4 : ทารกคลอดจากมารดาที่เป็นโรคเบาหวาน	119
4.1 ประเด็นพิจารณา	119
4.2 วิจัย	120
กรณีศึกษาที่ 5: ข้อจำกัดของการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยเครื่องมือ ประเภท POCT	120
5.1 ประเด็นพิจารณา	120
5.2 วิจัย	121

กรณีศึกษาที่ 6: ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการตรวจ Fasting plasma glucose และ HbA _{1c}	122
6.1 ประเด็นพิจารณา	123
6.2 วิจัยรณ	123
กรณีศึกษาที่ 7: ผลรบกวนการตรวจ HbA _{1c} ในผู้ที่มี HbE และมีพยาธิสภาพที่ไต	124
7.1 ประเด็นพิจารณา	125
7.2 วิจัยรณ	125
กรณีศึกษาที่ 8: ผลรบกวนการตรวจ HbA _{1c} จากระดับของ HbF ที่สูงกว่าปกติ	129
8.1 ประเด็นพิจารณา	129
8.2 วิจัยรณ	129
เอกสารอ้างอิง	130
ดัชนี	131

สารบัญภาพประกอบ

รูปที่ 1	บทบาทและการทำงานของอินซูลินในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือด	4
รูปที่ 2	แสดงขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของอินซูลิน	5
รูปที่ 3	กลไกการทำงานของอินซูลิน	6
รูปที่ 4	รูปแบบการหลั่งของอินซูลินและกลูคาгон	7
รูปที่ 5	การทำงานที่ร่วมกันระหว่างฮอร์โมนต่างๆ เพื่อรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้อยู่ในช่วงค่าปกติ	8
รูปที่ 6	เปรียบเทียบลักษณะการทำงานของอินซูลินเพื่อรักษาระดับกลูโคสในเลือดของคนสุขภาพดี ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2	13
รูปที่ 7	สรุปข้อสมมุติฐานเกี่ยวกับสาเหตุการเกิดและการดำเนินไปของภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของไตจากโรคเบาหวาน	33
รูปที่ 8	สรุปข้อสมมุติฐานเกี่ยวกับสาเหตุการเกิดและการดำเนินไปของภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของตาจากโรคเบาหวาน	36
รูปที่ 9	ปฏิกิริยาการเปลี่ยน glucose ไปเป็น sorbitol ใน polyol metabolic pathway	38
รูปที่ 10	สรุปข้อสมมุติฐานเกี่ยวกับสาเหตุการเกิดและการดำเนินไปของภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของระบบประสาทจากโรคเบาหวาน	39
รูปที่ 11	สรุปข้อสมมุติฐานเกี่ยวกับสาเหตุการเกิดและการดำเนินไปของภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของระบบหลอดเลือดใหญ่ที่นำไปสู่ atherosclerosis	40
รูปที่ 12	แผนผังและหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานโดยอาศัยการตรวจ random plasma glucose, fasting plasma glucose และ 2 hrs-OGTT	57
รูปที่ 13	ลักษณะของผลผลิตที่ได้จากปฏิกิริยาการตรวจหากลูโคสในปัสสาวะด้วย Benedict's test ซึ่งจะเป็นตะกอนสีแดงของ copper oxide	79
รูปที่ 14	ลักษณะและหลักการตรวจระดับกลูโคสด้วยเครื่องมือประเภท glucowatch	84
รูปที่ 15	โครงสร้างและสัดส่วนของสารคีโตนส์ในกระแสเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน	88
รูปที่ 16	ตัวอย่างผลการตรวจปัสสาวะที่ได้จาก Acetest	89

รูปที่ 17	ชุดตรวจ Ketostix และแถบมาตรฐานที่ใช้อ่านค่าความเข้มข้นของ acetoacetate	90
รูปที่ 18	สัดส่วนของฮีโมโกลบินรูปแบบต่างๆ ในผู้ใหญ่ปกติทั่วไป	94
รูปที่ 19	โครงสร้างที่ปลาย N ของสาย b-globin เปรียบเทียบระหว่าง HbA ₀ ซึ่งคือ HbA ปกติที่ไม่มีการจับกับน้ำตาล และ HbA _{1c} ซึ่งมีกลูโคสจับอยู่กับกรดอะมิโนวาลีน (Val) ที่ตำแหน่งแรก	94
รูปที่ 20	การตรวจหา HbA _{1c} โดยอาศัยหลักการของ cation exchange HPLC	99
รูปที่ 21	การตรวจหา HbA _{1c} โดยอาศัยหลักการ immunoassay	101
รูปที่ 22	การตรวจหา HbA _{1c} โดยอาศัยหลักการของ affinity chromatography	102
รูปที่ 23	การตรวจหา HbA _{1c} โดยอาศัยหลักการของ enzymatic method	103
รูปที่ 24	ค่าเฉลี่ย ($\pm 2SD$) ของวิธีการตรวจวัดปริมาณ glycated hemoglobin แต่ละแบบ (HbA _{1c} , HbA ₁ และ total glycated hemoglobin) เปรียบเทียบกับค่าเป้าหมายของ NGSP/DCCT	104
รูปที่ 25	ความสัมพันธ์ค่าของ HbA _{1c} ที่ได้จากการปรับมาตรฐานกับระบบ NGSP กับที่ปรับมาตรฐานกับระบบ IFCC ซึ่งจะได้ความสัมพันธ์เป็นสมการเส้นตรง	105
รูปที่ 26	โครงสร้างทางเคมีและปฏิกิริยาการเกิด Fructosamine	110
รูปที่ 27	ปฏิกิริยาการตรวจวัด fructosamine โดยอาศัยหลักการของ NBT colorimetry	111
รูปที่ 28	กลไกการเกิด diabetic ketoacidosis (DKA) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1	127

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	สรุปลักษณะที่จำเพาะของโรคเบาหวานแต่ละชนิด	15
ตารางที่ 2	โรคเบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะ	16
ตารางที่ 3	ปัจจัยเสี่ยงของโรคเบาหวานและคะแนนความเสี่ยงในคนไทย	48
ตารางที่ 4	การแปลผลคะแนนความเสี่ยงของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และข้อแนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานประจำปี พ.ศ. 2554 โดยสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย	49
ตารางที่ 5	หลักการวินิจฉัยโรคเบาหวานโดยอาศัยค่าของ HbA _{1c} , FPG และ OGTT ที่ทำการเจาะ 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับกลูโคส (2hrs-OGTT)	58
ตารางที่ 6	หลักเกณฑ์และวิธีการในการตรวจกรอง GDM	60
ตารางที่ 7	เป้าหมายในการควบคุมระดับกลูโคสในผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วไปที่ไม่ใช่หญิงตั้งครรภ์	66
ตารางที่ 8	คำจำกัดความแสดงระดับความผิดปกติของการรั่วของอัลบูมินออกไปทางปัสสาวะ	67
ตารางที่ 9	ความสัมพันธ์ระหว่างระยะของโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) กับค่า GFR (glomerular filtration rate)	68
ตารางที่ 10	ช่วงค่าอ้างอิงของระดับกลูโคสขณะอดอาหารในสิ่งส่งตรวจต่างๆ	79
ตารางที่ 11	แสดงตัวอย่างและส่วนประกอบของ glycated hemoglobin บางชนิด	95
ตารางที่ 12	สัมพันธ์ระหว่างค่า HbA _{1c} ที่ปรับเทียบมาตรฐานตามระบบของ IFCC และ NGSP และระดับกลูโคสเฉลี่ยในกระแสเลือด	106
ตารางที่ 13	ช่วงค่าอ้างอิงของระดับ glycated hemoglobin (GHb)	107
ตารางที่ 14	สรุปผลการรบกวนของ HbS HbC HbD และ HbD ต่อการตรวจวัดระดับ HbA _{1c}	128



โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญในศตวรรษที่ 21 นอกจากนี้องค์การสหประชาชาติ
ยังได้มีมติรับโรคเบาหวานว่าเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของโลก ถึงแม้การให้ความรู้
และการป้องกันโรคจะเป็นวิธีการจัดการกับโรคเบาหวานที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด
การให้บริการการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ถูกต้องเหมาะสมเพื่อเฝ้าระวัง วินิจฉัย
และติดตามดูแลเพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวานก็มีความสำคัญไม่น้อยไปกว่ากัน
ซึ่งสิ่งต่างๆ เหล่านี้จะเกิดขึ้นไม่ได้เลยถ้าบุคลากรทางการแพทย์ขาดความรู้ความเข้าใจถึงหลักการ
วิธีปฏิบัติ และข้อควรระวังที่ถูกต้อง เพื่อให้ได้มาซึ่งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ที่ถูกต้องน่าเชื่อถือ ซึ่งได้รวบรวมไว้ในหนังสือเล่มนี้



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN 978-974-672-898-0



9 789746 728980

ราคา 250 บาท

ตอนที่ 1

ตอนความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับ
โรคเบาหวาน

การควบคุมระดับกลูโคสในเลือดของร่างกาย

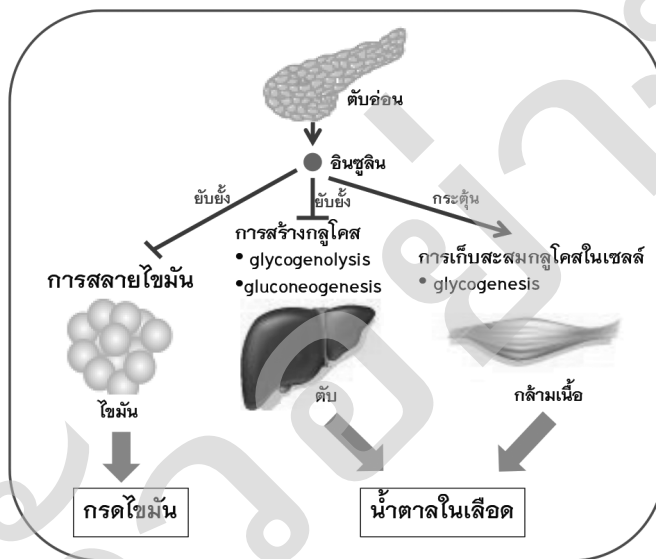
เบาหวานเป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบการควบคุมระดับน้ำตาลหรือกลูโคสในเลือด ดังนั้นเพื่อเป็นการปูพื้นฐานของความเข้าใจเกี่ยวกับโรคนี้ จึงจำเป็นต้องเข้าใจถึงกลไกการทำงานและปัจจัยที่เกี่ยวข้องของระบบดังกล่าวซึ่งมีลักษณะดังนี้ โดยปกติร่างกายจะควบคุมปริมาณกลูโคสเป็นอย่างดี ไม่ว่าจะเป็นกลูโคสที่เราได้รับจากอาหารประจำวันอันได้แก่น้ำตาลหรือจากแหล่งคาร์โบไฮเดรตอื่นๆ (เช่น จากข้าว ขนมปัง หรือจากไขมันฝรั่ง) ทั้งโดยตรงหรือโดยอ้อมจากสารอาหารอื่น เมื่อร่างกายได้รับกลูโคสเข้าไป กลูโคสจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและกระจายไปทั่วร่างกายไปยังส่วนที่จำเป็นต้องใช้พลังงาน แต่หากมีมากเกินไปความต้องการกลูโคสส่วนเกินจะถูกแปรสภาพได้ 2 ลักษณะคือ เปลี่ยนเป็นไกลโคเจนสะสมไว้ตามอวัยวะต่างๆ อันได้แก่ ตับ กล้ามเนื้อ หรือเปลี่ยนเป็นไขมันสะสมที่ชั้นไขมัน ทำให้ระดับกลูโคสในกระแสเลือดจำกัดอยู่ในช่วงแคบๆ ช่วงหนึ่ง โดยกลไกการควบคุมนี้ทั้งตับ ตับอ่อน และต่อมไร้ท่อต่างๆ มีส่วนเกี่ยวข้องในการรักษาสมดุลนี้ร่วมกัน

ภายหลังการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตเป็นส่วนประกอบจะทำให้ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้นสูงสุดในระยะเวลาประมาณ ½-1 ชั่วโมง แล้วจะค่อยๆ ลดลงสู่ปกติภายในเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากระดับกลูโคสต่ำลงแล้วร่างกายจะมีการสลายกลูโคสโดยระยะแรกจากกระบวนการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) เพื่อรักษาระดับกลูโคสให้เพียงพอและพยายามส่งกลูโคสไปยังส่วนของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular fluid; ECF) แต่ถ้ามีการอดอาหารในช่วงที่ยาวนานกว่า 1 วัน จะมีการสร้างกลูโคสจากสารตัวอื่นตามกระบวนการเปลี่ยนสารโปรตีนและไขมันให้เป็นกลูโคส (gluconeogenesis)

ฮอร์โมน 2 ตัว ที่ทำหน้าที่ควบคุมระดับกลูโคสโดยตรงคือ อินซูลินและกลูคาγον ซึ่งทั้ง 2 ตัวนี้สร้างมาจากตับอ่อนและทำหน้าที่ตรงข้ามกัน โดยอาจจะมีฮอร์โมนจากต่อมไร้ท่ออื่นๆ มาทำงานร่วมกันในการรักษาระดับของกลูโคสในกระแสเลือดให้คงที่ ในขณะที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของความต้องการกลูโคสของเซลล์ต่างๆ ในระหว่างมื้อ หรือเมื่อมีการอดอาหารนานๆ นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้มีการสะสมพลังงานไว้ในรูปไขมันเมื่อมีการรับประทานอาหารมากกว่าความต้องการของร่างกาย

1. อินซูลิน (insulin)^[1]

เป็นฮอร์โมนหลักที่ควบคุมการเข้าสู่เซลล์ของกลูโคส สร้างโดยเบต้าเซลล์ (β -cell) ของตับอ่อน ซึ่งจะมีการหลั่งออกมาเมื่อกลูโคสในกระแสเลือดมีระดับสูงขึ้น อินซูลินทำให้ระดับกลูโคสในกระแสเลือดต่ำลงโดยเพิ่มการขนส่งกลูโคสไปยังเซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์ตับและเนื้อเยื่อไขมัน นอกจากนี้อินซูลินยังควบคุมระดับกลูโคสในเลือดโดยการเพิ่มกระบวนการสังเคราะห์ไกลโคเจน (glycogenesis) และไขมัน (lipogenesis) และยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis อินซูลินเป็นฮอร์โมนตัวเดียวที่ทำหน้าที่ในการลดระดับกลูโคส

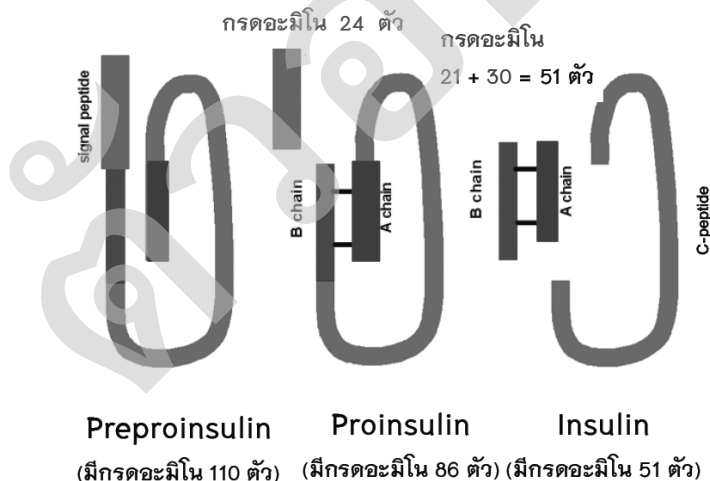


รูปที่ 1 บทบาทและการทำงานของอินซูลินในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือด
(ภาพโดย: รัชดา เครสชี่)

1.1 ชีวิตเคมีของอินซูลิน

อินซูลินในคนประกอบไปด้วยกรดอะมิโนจำนวน 51 ตัว มีขนาดโมเลกุลเท่ากับ 5808 ดาลตัน โครงสร้างประกอบไปด้วยสายเอ (A chain) และสายบี (B chain) ซึ่งต่อกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ ปลายทางด้าน N-terminal จะค่อนข้างต่างกันในสัตว์ต่างสปีชีส์กัน ส่วนทางด้าน C-terminal จะคล้ายกันซึ่งเป็นส่วนที่มีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่ของอินซูลิน อินซูลินเป็นฮอร์โมนที่มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดที่สั้นมากเพียง 4-5 นาทีเท่านั้น

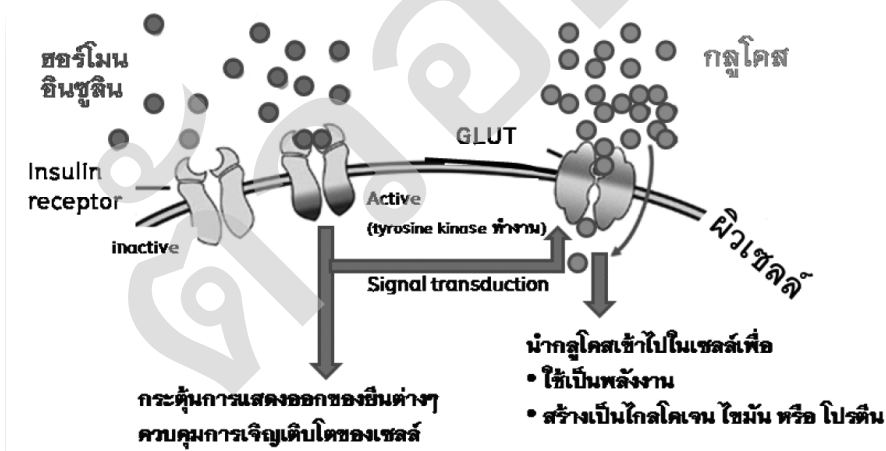
อินซูลินที่ถูกสร้างมาจาก β -cells ตอนแรกจะอยู่ในรูปของ "pre-proinsulin" ซึ่งจะประกอบไปด้วยกรดอะมิโนถึง 110 ตัว จากนั้นจะถูกตัดด้วยเอนไซม์จนได้เป็น "proinsulin" ซึ่งจะยังมีส่วนที่เกินมาคือ "C-peptide" มีฤทธิ์ในการทำงานที่ต่ำ (เพียงร้อยละ 10 ของอินซูลิน) มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดประมาณ 30 นาที และเมื่อส่วนนี้ถูกตัดออกจะได้เป็นอินซูลินที่ไปทำหน้าที่ได้ (ดังแสดงในรูปที่ 2) การตรวจระดับของ C-peptide ในผู้ป่วยเบาหวานสามารถบ่งบอกถึงปริมาณการสร้างอินซูลินในร่างกายของผู้ป่วยเองได้ (endogenous insulin) โดยไม่ถูกรบกวนจากปริมาณของอินซูลินที่ได้รับเข้าไปจากภายนอก (exogenous insulin)



รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของอินซูลินที่เริ่มแรกจะถูกสร้างออกมาในรูปของ pre-proinsulin ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นกรดอะมิโนถึง 110 ตัว โดยจะมีส่วนที่เกินมา คือ signal peptide และ C-peptide จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงโดยการตัดส่วนของ signal peptide และ C-peptide ออกซึ่งจะได้เป็น proinsulin และ insulin ตามลำดับ ซึ่งสุดท้ายจะประกอบไปด้วย A-chain และ B-chain และมีจำนวนกรดอะมิโนเพียง 51 ตัวเท่านั้น (ภาพโดย: รัชดา เกรสซี่)

1.2 กลไกการทำงานของอินซูลิน^[2]

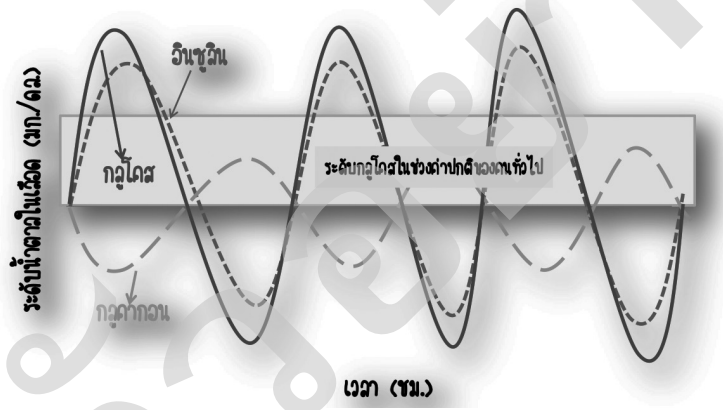
ถึงแม้ว่าบทบาทของอินซูลินในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดจะเป็นที่ทราบกันดี แต่กลไกในการทำงานนั้นยังไม่เป็นที่เข้าใจมากนัก อย่างไรก็ตามที่เป็นที่ยอมรับกันคืออินซูลินเริ่มการทำงานโดยการจับกับตัวรับที่จำเพาะ (insulin receptor) โดยส่วนของ insulin receptor จะมีลักษณะเป็น heterotetramer ที่ประกอบไปด้วยหน่วยย่อย (subunits) α และ β อย่างละ 2 เส้น โดยส่วนของ α -subunit จะอยู่ที่ผิวเซลล์ซึ่งจะมีส่วนที่ใช้จับกับอินซูลิน ส่วนของ β -subunits จะเป็นส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ซึ่งจะมีส่วนที่ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ tyrosine kinase ที่จะเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine) เมื่อมีการจับกับอินซูลินกับส่วนของ α -subunit ก็จะมีผลให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างจนสุดท้ายมีฤทธิ์ไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ที่อยู่ตรงส่วน β -subunit ซึ่งจะเริ่มทำงานโดยการเติมหมู่ฟอสเฟตตรงกรดอะมิโนไทโรซีนให้กับตัวเอง (autophosphorylation) จากนั้นจะมีการส่งต่อสัญญาณกันไปเป็นทอดๆ จนสุดท้ายไปกระตุ้นการทำงานของตัวขนส่งกลูโคส (Glucose transporter; GLUT) ซึ่งอยู่ที่ผิวเซลล์ให้ทำงานแล้วนำกลูโคสเข้าไปในเซลล์ (ดังแสดงในรูปที่ 3)



รูปที่ 3 กลไกการทำงานของอินซูลินโดยอินซูลินจะทำหน้าที่เหมือนเป็นลูกกุญแจ ไปจับกับแม่กุญแจคือ Insulin receptor ที่อยู่บนผิวเซลล์ จากนั้นจะมีการส่งสัญญาณไปที่ glucose transporter (GLUT) ซึ่งเป็นเหมือนประตูที่จะเปิดเพื่อให้น้ำตาลกลูโคสสามารถเข้าไปในเซลล์ได้ (ภาพปรับปรุงจาก: www.betacell.ogr)

2. กลูคาгон (glucagon)

ฮอร์โมนกลูคาгонในคนประกอบไปด้วยกรดอะมิโนจำนวน 29 ตัว เป็นฮอร์โมนหลักในการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดสร้างโดยอัลฟาเซลล์ (α -cell) ของตับอ่อนและจะหลั่งออกมาในช่วงที่มีการอดอาหาร เมื่อ α -cell ตรวจพบการลดลงของระดับกลูโคสก็จะหลั่งกลูคาгонออกมา กลูคาгонทำงานโดยการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดผ่านกระบวนการ “glycogenolysis” ในตับ และเพิ่มกระบวนการ “gluconeogenesis” ด้วย^[2] เนื่องจากการทำงานที่ตรงกันข้ามกันของอินซูลินและกลูคาгонในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือด การหลั่งฮอร์โมนทั้งสองจึงมีรูปแบบดังแสดงในรูปที่ 4 คืออินซูลินซึ่งทำหน้าที่ในการลดระดับกลูโคสในเลือดจะหลั่งออกมาสูงสุดเมื่อระดับกลูโคสในเลือดสูงสุด ในขณะที่กลูคาгонจะหลั่งออกมาสูงสุดเมื่อระดับกลูโคสในเลือดต่ำสุด



รูปที่ 4 รูปแบบการหลั่งของอินซูลินและกลูคาгонโดยที่การหลั่งของอินซูลินจะมากขึ้นเมื่อระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้น ในขณะที่การหลั่งของกลูคาгонจะมีลักษณะที่ตรงกันข้ามคือจะหลั่งเพิ่มมากขึ้นเมื่อระดับกลูโคสในเลือดลดลง เพื่อรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้อยู่ในช่วงค่าปกติ (ภาพโดย: รัชดา เครสซี่)

3. ฮอร์โมนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด^[4]

3.1 เอพิเนฟริน (epinephrine)

สร้างจากต่อมหมวกไตส่วนใน (adrenal medulla) มีผลเพิ่มปริมาณกลูโคสในเลือดโดยไปยับยั้งการหลั่งอินซูลิน เพิ่มกระบวนการ glycogenolysis และส่งเสริมการสลายไขมัน เอพิเนฟรินจะถูกหลั่งออกมาเมื่อร่างกายเกิดภาวะตื่นเต้นตกใจ อยู่ในสถานการณ์ฉุกเฉิน

3.2 กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids)

ตัวหลักคือคอร์ติซอล (cortisol) ซึ่งหลั่งมาจากต่อมหมวกไตส่วนนอก (adrenal cortex) จากการกระตุ้นของอะดรีนคอร์ติโคโทรปิกฮอโมน (ACTH) คอร์ติซอลทำหน้าที่เพิ่มปริมาณกลูโคสในเลือดโดยลดการเข้าเซลล์ของกลูโคส พร้อมกับเพิ่มกระบวนการ gluconeogenesis และการสลายไขมัน คอร์ติซอลจะถูกหลั่งออกมาเมื่อร่างกายเกิดความเครียด

3.3 โกรทฮอร์โมน (growth hormone)

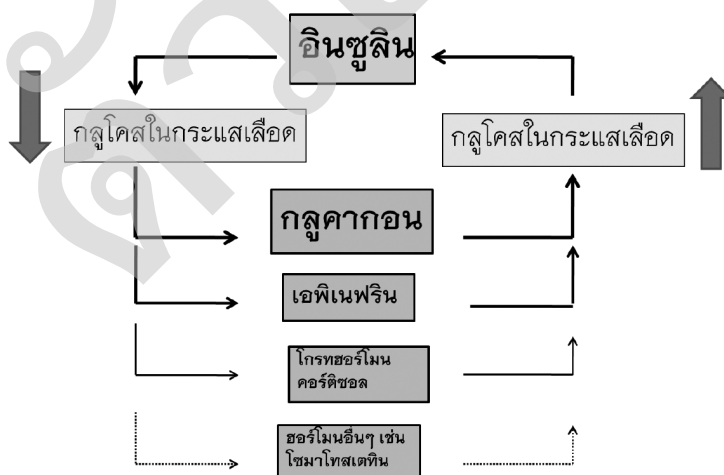
ทำหน้าที่เพิ่มกลูโคสในเลือดโดยลดการเข้าเซลล์ของกลูโคสและไม่เพิ่มกระบวนการสลายไกลโคเจน (glycolysis) การหลั่งโกรทฮอร์โมน จะถูกกระตุ้นโดยระดับกลูโคสที่ลดลง และถูกยับยั้งโดยระดับกลูโคสที่เพิ่มขึ้น

3.4 อะดรีนคอร์ติโคโทรปิกฮอโมน (adrenocorticotrophic hormone; ACTH)

ถูกกระตุ้นการหลั่งโดยการลดลงของระดับคอร์ติซอลซึ่ง ACTH ที่หลั่งออกมาจะมีผลไปกระตุ้นการหลั่งคอร์ติซอล และเพิ่มระดับกลูโคสในเลือด โดยการเปลี่ยนไกลโคเจนที่อยู่ในตับไปเป็นกลูโคส และกระตุ้นกระบวนการ gluconeogenesis

3.5 โซมาโทสเตติน (somatostatin)

สร้างโดย delta cell ของตับอ่อน มีผลเพิ่มกลูโคสในเลือดโดยการยับยั้งการทำงานของอินซูลิน กลูคาγον และโกรทฮอร์โมน



รูปที่ 5 การทำงานที่ร่วมกันระหว่างฮอร์โมนต่างๆ เพื่อรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้อยู่ในช่วงค่าปกติ ดังรูปแสดงอินซูลินเป็นฮอร์โมนตัวเดียวที่มีหน้าที่ในการลดระดับกลูโคสในเลือด ในขณะที่มีฮอร์โมนจำนวนมากโดยมีกลูคาγονเป็นตัวหลักที่สามารถเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้ (ภาพโดย: รัชดา เกรสซี)

เอกสารอ้างอิง

1. Sacks D. Carbohydrates. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Edited by Burtis C, Ashwood E. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 837-901.
2. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. J Biol Chem 1994, 269: 1-4.
3. Habegger KM, Heppner KM, Geary N, Bartness TJ, DiMarchi R, Tschop MH. The metabolic actions of glucagon revisited. Nat Rev Endocrinol 2010, 6: 689-697.
4. Becan-McBride K. Carbohydrates. In: Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations. Edited by Bishop M, Schoeff L, Fody E. 5 ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 262-281.

การแบ่งประเภทของโรคเบาหวาน

เบาหวานเป็นโรคที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของการหลั่งหรือการทำงานของอินซูลิน หรือทั้งสองอย่าง โดยปกติกลูโคสจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ร่างกายเพื่อใช้เป็นพลังงานภายใต้การควบคุมของอินซูลิน ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานร่างกายจะไม่สามารถนำกลูโคสไปใช้งานได้มีประสิทธิภาพ ทำให้ระดับกลูโคสในกระแสเลือดสูงเกิน ถ้าหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมอาจนำไปสู่สภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 องค์การเบาหวานแห่งประเทศอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) ร่วมกับองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้มีการจัดประเภทของโรคเบาหวานซึ่งมีลักษณะดังนี้คือ^[1]

โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type 1 diabetes)^[2]

โรคเบาหวาน ชนิดที่ 1 มีลักษณะของการมีกลูโคสในเลือดสูง สาเหตุหลักเกิดจากการถูกทำลายของ β -cell โดยระบบภูมิคุ้มกันของคนๆ นั้นเอง จนทำให้มีการสร้างอินซูลินที่น้อยลง (ดังแสดงในรูปที่ 6) ลักษณะที่จำเพาะของเบาหวานชนิดนี้คือ เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ต้องอาศัยอินซูลินเพื่อการรักษา และมีแนวโน้มของการจะเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตนส์ (ketoacidosis) ได้สูง แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มย่อยคือ ชนิด 1a หรือ “autoimmune” ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดนี้จะตรวจพบแอนติบอดีต่อ islet cells, insulin, glutamic acid หรือ tyrosine phosphatase IA-2 และ IA2B ในกระแสเลือด แสดงให้เห็นว่ามีการทำลาย β -cell โดยระบบภูมิคุ้มกัน ในขณะที่อีกชนิดหนึ่งคือ 1b หรือ “idiopathic” จะตรวจไม่พบแอนติบอดีเหล่านี้

โรคเบาหวานชนิดนี้ส่วนใหญ่พบในคนอายุน้อยกว่า 30 ปี รูปร่างไม่อ้วน มีอาการปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำ (polydipsia) หิวตลอดเวลา (polyphagia) น้ำหนักลดอย่างรวดเร็ว หายใจเร็วและถี่ สับสน และมีโอกาสที่จะหมดสติได้ อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ทั่วโลก ค่อยๆ เพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ปีละประมาณร้อยละ 2.5-3 โดยเฉพาะในเด็กอายุต่ำกว่า 4 ปี

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes)

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีภาวะกลูโคสสูงในเลือดเนื่องจากบุคคลเหล่านี้มีการตอบสนองต่ออินซูลินที่ต่ำลง (insulin resistance) ร่วมกับความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมน โดยมักพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีทั้งระดับกลูโคสและอินซูลินในกระแสเลือดสูงขึ้น (ดังแสดงในรูปที่ 6) เป็นชนิดของโรคเบาหวานที่พบมากที่สุด ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอายุมากกว่า 40 ปี โดยในระยะแรกส่วนใหญ่จะอ้วนและมีไขมันสะสมรอบๆ เอวมาก มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ปัจจุบันเรียกกลุ่มอาการเมตาบอลิกหรือโรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) พบว่าพันธุกรรมมีส่วนอย่างมากต่อความไวของการเกิดโรค อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่ อายุ ความอ้วน และการไม่ออกกำลังกาย ลักษณะเฉพาะของเบาหวานชนิดนี้คือ จะเกิดในผู้ใหญ่และอาการจะไม่รุนแรงเท่าชนิดที่ 1 และโอกาสการเกิดอาการแทรกซ้อน ketoacidosis มีไม่มากเท่าเบาหวานชนิดที่ 1 แต่โอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ต่อหลอดเลือดเล็กและเส้นเลือดใหญ่จะสูง

ในอดีตเคยมีการแบ่งประเภทของโรคเบาหวานตามลักษณะของความต้องการอินซูลินในการรักษา คือ ‘insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)’ ซึ่งคือโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในปัจจุบัน และ ‘non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)’ ซึ่งคือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบัน แต่การแบ่งประเภทแบบนี้มีข้อเสียคือผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนประเภทของโรคได้ ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1a (autoimmune) ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุ 40 ปี อาจได้รับการวินิจฉัยในตอนแรกว่าเป็น NIDDM ก่อนที่สุดท้ายจะกลายไปเป็น IDDM ที่ต้องได้รับอินซูลินเพื่อการรักษา (ซึ่งปัจจุบันลักษณะนี้จะถูกวินิจฉัยว่าเป็น latent autoimmune diabetes in adults, LADA)

ถึงแม้ว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 จะมีทั้งลักษณะทางคลินิกและเคมีชีววิทยาที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) แต่ในผู้ป่วยบางรายก็เป็นไปได้ยากมากที่จะวินิจฉัยแยกโรคเบาหวานทั้ง 2 ชนิดนี้ออกจากกัน