

บทที่ 1 บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus) เกิดจากการลดหรือการขาดอินซูลินที่ผลิตจากตับอ่อนหรือเกิดจากความผิดปกติในการทำงานของอินซูลินที่แสดงออกโดยการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงโปรตีนและไขมัน ซึ่งความผิดปกติเหล่านี้สามารถก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น ภาวะการมีสารคีโตนในเลือดสูง (Diabetes ketoacidosis) ภาวะแทรกซ้อนของเส้นเลือดขนาดเล็ก ได้แก่ retinopathy, nephropathy และ neuropathy ภาวะแทรกซ้อนของเส้นเลือดขนาดใหญ่ ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) หลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) และโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ (peripheral vascular disease) เป็นต้น

ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุร้อยละ 2.5-6 และ 13-15.3 ตามลำดับ โรคเบาหวานกำลังพบอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเอเชียแปซิฟิกมีผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้นมาก องค์การอนามัยโลกคาดว่า จำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วโลกจะเพิ่มขึ้นจาก 140 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2541 เป็น 300 ล้านคนในปี พ.ศ. 2568 และผู้ป่วยในจำนวนนั้นอยู่ในทวีปเอเชียถึง 150 ล้านคน สาเหตุที่โรคเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเนื่องจาก พันธุกรรม อายุขัยที่เพิ่มขึ้น โรคอ้วน ขาดการออกกำลังกาย และการเปลี่ยนนิสัยการบริโภค พันธุกรรมคนเอเชียมีแนวโน้มเป็นโรคเบาหวานมากกว่าคนผิวขาว ในประเทศสหรัฐอเมริกา อัตราการเกิดโรคเบาหวานในคนผิวขาวร้อยละ 6 คนผิวดำร้อยละ 10 คนเชื้อสายสเปนร้อยละ 14 Najaró Indian ร้อยละ 29 และ PIMA Indian ร้อยละ 40 การที่มีอายุเพิ่มมากขึ้น มีโอกาสเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นด้วย โดยบุคคลที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ร้อยละ 20 มีโอกาสเป็นโรคเบาหวาน และลูกที่เกิดจากแม่ที่เป็นโรคเบาหวานจะมีโอกาสเป็นโรคเบาหวานมากกว่าลูกที่เกิดจากพ่อที่เป็นโรคเบาหวาน ในเด็กที่เกิดมามีน้ำหนักตัวต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานและเด็กที่ไม่ได้ทานนมแม่มีโอกาสเป็นโรคเบาหวานมากขึ้น นอกจากนี้ความอ้วนก็เป็นอีกปัจจัยเสี่ยงหนึ่ง ยิ่งอ้วนมากเท่าใด ความไวต่ออินซูลินก็ลดลงมากขึ้นเท่านั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งอ้วนแบบลงพุงจะมีโอกาสเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินสูงกว่าคนที่อ้วนแบบลูกแพร์ (อ้วนที่สะโพก) คนที่เป็นโรคเบาหวานมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจเท่ากับคนที่เส้นเลือดหัวใจตีบแล้วครึ่งหนึ่ง (1)

ปัจจุบันโรคเบาหวานแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ เบาหวานประเภทที่ 1 (Type 1 Diabetes Mellitus: T1D) และเบาหวานประเภทที่ 2 (Type 2 Diabetes Mellitus: T2D) T1D เป็น autoimmune reaction เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันทำลายเบต้าเซลล์ของตับอ่อน พบผู้ป่วยร้อยละ 5 -10 มักพบในกลุ่มเด็กหรือวัยรุ่นที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี ประวัติครอบครัวอาจมีหรือไม่มีประวัติโรคเบาหวาน ผู้ป่วยมีรูปร่างผอม การหลั่งอินซูลินลดลงในช่วงแรกและไม่มีเลย ในช่วงหลังของโรคทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้อินซูลิน ส่วนเบาหวานประเภทที่ 2 เกิดจากการลดการหลั่งอินซูลิน เนื้อเยื่อไม่ตอบสนองต่ออินซูลิน การเพิ่มการหลั่งกลูโคสจากตับ พบผู้ป่วยร้อยละ 90 มักพบในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน รูปร่างอ้วน การหลั่งอินซูลินช่วงแรกมักสูง ต่อมาปกติ และต่ำในระยะหลังของโรค จำนวนผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด ตาบอด ไตวาย อัมพาต โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคติดเชื้อ จึงนับว่า เบาหวานประเภทที่ 2 เป็นปัญหาสุขภาพที่สร้างภาระทางเศรษฐกิจอย่างมาก จากการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานที่มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ พบว่า สาเหตุการตายในผู้ป่วยเบาหวาน 3 อันดับแรก คือ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคติดเชื้อ และไตวายตามลำดับ (1,2)

เบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน (Type 2 Diabetes Mellitus: T2D) เป็น polymeric heterogenous disorder ของความสมดุลของระดับกลูโคสในร่างกาย โดยมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ซึ่งเกิดจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและพันธุกรรม (2) ปัจจุบันพบว่ามีกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 25 ปี (3) ซึ่งพบได้เร็วขึ้นเมื่อเทียบกับในอดีต เป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ของยีน (Maturity-onset diabetes of the young: MODY) (4) ซึ่งเป็น monogenic subtype ของเบาหวานประเภทที่ 2 และ autosomal dominant inheritance สามารถจัดแบ่งได้เป็น 6 ประเภท ได้แก่ MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5 และ MODY 6 โดย MODY 1 เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของ hepatic nuclear factor-4 α (HNF-4 α) MODY 2 เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของ Glucokinase (GCK) MODY 3 เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของ HNF-1 MODY 4 เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของ Insulin promotor factor-1 (IPF-1) MODY 5 เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของ (HNF-1 β) และ MODY 6 เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของ Neuro D1 or β 2 รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1 ทั้งนี้พบว่า MODY 1 และ MODY 3 พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง (5) อีกทั้ง MODY 2 และ MODY 3 พบมากในคนไทย (2) จึงทำให้ผู้ดำเนินการวิจัยมีความสนใจที่จะทำการศึกษาผลของ MODY 3 (HNF-1 α) ที่มีต่อเบาหวานประเภทที่ 2 ซึ่งมีตัวแปรต้นคือ ยา glibenclamide โรคเบาหวานประเภทที่ 2 ตัวแปรตามคือ ระดับ HNF-1 α mRNA



ตาราง 1 รายละเอียดของ MODY (4,5)

MODY type	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6
gene	HNF-4 α	Glucokinase	HNF-1 α	IPF-1	HNF-1 β	Neuro D1 or β 2
locus	20q	7p	12q	13q	17q	2q
Clinical Features of heterozygous state	Diabetes, microvascular complications, reduction in TG apolipoproteins A1, CIII, Lp lipoprotein	Diabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance	Diabetes, microvascular complications, renal glycosuria, increase sensitivity to sulfonylurea drugs	Diabetes	Diabetes, renal cyst, nondiabetic renal dysfunction, renal failure	Diabetes
Most common treatment	Oral hypoglycemic agent, insulin	Diet and exercise	Oral hypoglycemic agent, insulin	Oral hypoglycemic agent, insulin	Insulin	Insulin
Molecule basis	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells, defect in metabolic signaling of insulin secretion	Defect in sensitivity of beta cells to $\downarrow$ glucose phosphorylation, defect in hepatic storage of glucose as glycogen	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells, defect in metabolic signaling of insulin secretion	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells, defect in metabolic signaling of insulin secretion	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells, defect in metabolic signaling of insulin secretion	Abnormal regulation of gene transcription in beta cells
Need for insulin therapy	30-50%	2%	30-50%	?	?	50%
Prevalence of MODY	5-10%	15-60%	20-60%	Rare	Rare	Rare
Non-diabetes related features	TG $\downarrow$	Reduced birth weight	$\downarrow$ Renal threshold, $\uparrow$ sulfonylurea sensitivity	Pancreatic agenesis in homozygotes	Renal cyst, renal failure, proteinuria	?

หน้าที่ของผลิตภัณฑ์จากยีนที่เกี่ยวข้องกับ MODY (4,5)

MODY 2 เป็นโรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติในการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ glucokinase (GCK) มีการแสดงออกของยีนในความเข้มข้นที่สูงสุดในเซลล์ตับและเบต้าเซลล์ของตับอ่อน โดยมีหน้าที่เป็นตัวช่วยขนส่งฟอสเฟตจาก ATP ไปให้กลูโคส ทำให้กลูโคสเปลี่ยนเป็น glucose-6-phosphate ซึ่งเป็น rate-limiting step ขั้นแรกในขบวนการเผาผลาญกลูโคส glucokinase คล้ายกับเป็นตัวรับกลูโคสในเบต้าเซลล์โดยทำหน้าที่ควบคุมอัตราการเข้า glycolytic pathway (glucose phosphorylation) และ subsequent metabolism ของกลูโคส ความผิดปกติของการแสดงออกของ glucokinase ในตับสัมพันธ์กับการที่ตับไม่สามารถเก็บสะสมกลูโคสในรูปไกลโคเจนโดยเฉพาะในช่วงหลังรับประทานอาหาร การเกิด heterozygous mutations ในยีนที่ควบคุม glucokinase จะมีผลให้เกิดความบกพร่องของเอนไซม์บางส่วนและเกี่ยวข้องกับ MODY 2 ส่วน homozygous mutations จะมีผลให้เกิดความบกพร่องของเอนไซม์อย่างสมบูรณ์และเกี่ยวข้องกับภาวะเบาหวานในเด็กแรกเกิดอย่างถาวร ผลทางคลินิก MODY 2 มักพบในเด็กที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงระดับไม่รุนแรงและหญิงที่ให้นมบุตรที่เป็นเบาหวานและผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานโดย heterozygous mutations เกี่ยวข้องกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูงระดับไม่รุนแรงซึ่งมีความเข้มข้นของกลูโคสในกระแสเลือดเท่ากับ 110 -145 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ 6.1-8.0 มิลลิโมลต่อลิตร โดยมักไม่ปรากฏอาการจี้รักษาโดยควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว และพบภาวะ impaired glucose tolerance ซึ่งอาจตรวจวัดทางชีวเคมีได้ตั้งแต่อายุน้อยๆ หรือทารกแรกเกิด ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในคนที่ มี MODY 2 เป็นผลให้ลดความไวของเบต้าเซลล์ในการตอบสนองต่อกลูโคสและลดการสังเคราะห์ไกลโคเจนในตับ หลังรับประทานอาหารและมีความสัมพันธ์กับการลดน้ำหนักแรกเกิดมากกว่าหรือเท่ากับ 500 กรัม ซึ่งอาจเกิดจากการหลั่งอินซูลินของมารดา สำหรับ homozygous mutations จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดเบาหวานอย่างถาวรของ เด็กแรกเกิดซึ่งมีน้ำหนักตัวน้อยและเป็นเบาหวานในระดับที่รุนแรง จำเป็นต้องได้รับ อินซูลิน ภายใน 2-3 วันแรกของชีวิต ผู้ป่วยที่มี MODY 2 ส่งผลให้การทำงานของ glucokinase ในเบต้าเซลล์ของตับอ่อนลดลง ทำให้ลด glucose phosphorylation ลดความไวของเบต้าเซลล์ต่อกลูโคส และทำให้ลดการหลั่งอินซูลินในการตอบสนองต่อระดับ กลูโคสในกระแสเลือดซึ่งในปกติ threshold concentration ของกลูโคสในการกระตุ้นการหลั่งของอินซูลินเท่ากับ 90 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ใน MODY 2 จะเพิ่มขึ้นเป็น 108-126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ 6 -7 มิลลิโมลต่อลิตร

HNF-4 α , HNF-1 α และ HNF-1 β เป็น transcription factors ซึ่งหากเกิดความผิดปกติขึ้นจะทำให้ เป็นโรคเบาหวานชนิด MODY1, MODY 3 และ MODY 5 ตามลำดับ HNF พบมากในเซลล์ตับและอาจพบได้ใน เซลล์อื่นๆ เช่น ตับอ่อน ไต และอวัยวะสืบพันธุ์ HNF-1 α และ HNF-1 β เป็นสมาชิกใน family of transcription factors ส่วน HNF-4 α เป็น orphan nuclear receptor โดยมีหน้าที่ร่วมกันในการควบคุมการแสดงออกของยีนใน ระยะที่มีการพัฒนาของตัวอ่อนและในผู้ใหญ่ ในตับอ่อน transcription factors เหล่านี้ทำหน้าที่ควบคุมการแสดง ออกของยีนอินซูลิน เหมือนกับการแสดงออกของยีนที่ควบคุมโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งและเผาผลาญกลูโคสและ mitochondrial metabolism ซึ่งทุกส่วนมีความสำคัญต่อการหลั่งของอินซูลิน ในตับโปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่ควบคุม การสังเคราะห์ไขมันไปโปรตีน เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ส่งผลให้ลดความคงตัวของโปรตีน การจับกันของโปรตีนผิดปกติไป หรือ impaired intrinsic transactivation potential HNF-4 α เป็นตัวควบคุมการแสดงออกของ HNF-1 α ถ้ามีการกลายพันธุ์ที่ยีนทั้งสองมักมีผลให้เกิดเบาหวานในระดับรุนแรง ถึงแม้ว่าระดับน้ำตาลในกระแสเลือดภายหลังอดอาหาร 12 ชั่วโมงจะไม่สูงมากนักแต่ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดภายหลังได้รับกลูโคส 2 ชั่วโมงสูงมากกว่าคนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน glucokinase อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

ชนิดรับประทานหรืออินซูลิน (ผู้ป่วยร้อยละ 30-40 ต้องใช้อินซูลิน) มีการศึกษาในกลุ่ม MODY 1 พบว่า มีการหลั่งอินซูลินลดลงในอัตราร้อยละ 1-4 ในการศึกษากลุ่มประชากรพบว่า การกลายพันธุ์ของ HNF-1 α เป็น MODY ที่พบบ่อยที่สุด และมีการกลายพันธุ์มากกว่า 120 แบบ ในทางตรงกันข้าม การกลายพันธุ์ของ HNF-4 α พบน้อยมากจำนวน 13 ครอบครัวจากทั่วโลก และการกลายพันธุ์ของยีนทั้งสองส่งผลให้มีภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานอย่างมาก และมี impaired beta cell function มากกว่า การที่อินซูลินออกฤทธิ์ลดลง หลังจากอดอาหารในเวลากลางคืน การหลั่งอินซูลินยังคงปกติ อย่างไรก็ตาม ระดับกลูโคสในกระแสเลือดยังคงสูงขึ้นถึง 125 -145 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ 7-8 มิลลิโมลต่อลิตร ในคนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน HNF- 4 α และ HNF-1 α อาจแสดงอาการของโรคเบาหวานหรือไม่ก็ตาม จะมีการหลั่งอินซูลินที่ลดลงในการตอบสนองต่อระดับน้ำตาลในกระแสเลือดและมีการหลั่งกลูคาγονินที่ลดลงในการตอบสนองต่อระดับ arginine มีการศึกษาระดับโมเลกุลในหนู mice พบว่า เมื่อขาดยีน HNF-1 α หนูมีภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงและการหลั่งอินซูลินเสียไปเป็นผลจากการบกพร่องของตัวส่งสัญญาณในเซลล์เบต้าของตับอ่อน และศึกษายีน HNF- 4 α ใน embryonic stem cells พบว่า HNF- 4 α ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งและเผาผลาญกลูโคส ในผู้ป่วยที่เป็น MODY 3 มีการดัดกลับกลูโคสที่ลดลงและพบน้ำตาลในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่เป็น MODY 1 จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์ ลดลงร้อยละ 50 และระดับ apolipoproteins AII, CIII, Lp lipoprotein ลดลงร้อยละ 25 และผู้ป่วยที่เป็น MODY 5 มักมีถุงน้ำที่ไตร่วมด้วย (hypoplastic glomerulocystic kidney disease) ผู้หญิงจำนวน 2 ใน 4 คน ในครอบครัวที่เป็นมักมี internal genital abnormalities (vaginal aplasia, rudimentary uterus)

MODY 4 (insulin promotor factor-1: IPF-1) เป็น transcription factors ที่ถูกแบ่งแยกออกจากการควบคุมการ transcription ของอินซูลินและ somatostatin IPF-1 อยู่ในส่วนหลักของการพัฒนาของตัวอ่อนและการควบคุมการแสดงออกของยีนหลายชนิดในตับอ่อน รวมทั้ง glucokinase, islet amyloid polypeptide และ glucose transporter 2 การกลายพันธุ์ชนิดนี้พบน้อยมาก ใน heterozygous mutations พบว่าค่าเฉลี่ยระดับกลูโคสในกระแสเลือดหลังจากอดอาหาร 12 ชั่วโมงเท่ากับ 169 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ 9.4 มิลลิโมลต่อลิตร และมีการลดลงของการหลั่งอินซูลินอย่างรุนแรง

MODY 6 (Neuro D1 or β 2) a helix-loop-helix (HLH) transcription factors
การทำงานที่เชื่อมโยงกันของ transcription factors ในเบต้าเซลล์แสดงดังรูปที่ 1

