

โรคเขฬะ

สมชาย เมฆอรุณเรือง

สินชัย แก้วกิตติชัย

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)



บันทึกต้น

163

REVIEW ARTICLE

ISSN 0125-4685 pp. 261-307

โรคเบาหวาน

สมชาย เมฆอรุณเรือง *

ดร. สันติชัย แก้วกิตติชัย *

ข้อสังเกตเกี่ยวกับโรคเบาหวานนั้นแม้ว่าจะมีอยู่ไม่ครบสมบูรณ์ แต่ก็มีนักวิจัยค้นคว้าเกี่ยวกับโรคนี้เป็นจำนวนมากที่ลงความเห็นเห็นว่า โรคเบาหวานเป็นสภาวะผิดปกติของร่างกายที่เกิดขึ้นโดยมีสาเหตุเกี่ยวเนื่องทางกรรมพันธุ์ และเป็นกลุ่มของอาการที่เกิดจากระบบการทำงานของร่างกายหลาย ๆ ระบบทำงานผิดปกติไปจากปกติ ทำให้มีความยุ่งยากเพิ่มทวีขึ้น ในการแจกจ่ายแนวปะทะการลงความเห็นครั้งนี้ตั้งอยู่บนข้อสรุป 2 ประการด้วยกัน คือ

1. โรคเบาหวานเป็นภาวะผิดปกติทางครอบครัว และการเป็นโรคนี้จะมีส่วนหนึ่งเนื่องมาจากปัจจัยพันธุกรรมเป็นอย่างน้อย

2. โรคนี้มีลักษณะเป็นกลุ่มอาการผิดปกติของระบบการทำงานของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการไปไฮเดรต, ลิปิด และโปรตีน และมีหลักฐานยืนยันว่าระบบการทำงานนี้มีผลกระทบจากสาเหตุทั้งทางสภาวะแวดล้อมและกรรมพันธุ์ประกอบเข้าด้วยกัน ความชุก(prevalence) ของโรคเบาหวานมีอยู่ในอัตราที่เรียกว่าสูงและเป็นได้ในทุกเผ่าพันธุ์ทุกวงสังคม จากหลักฐานการค้นคว้าเกี่ยวกับโรคเบาหวานทั้งหมดที่ได้กระทำมา ทำให้เป็นการยากลำบากในการสรุปโรคเบาหวานออกมาเป็นลักษณะที่เป็นเอกภาพได้

* ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 5

คำนิยามและการจำแนกชนิดโรคเบาหวาน

นับตั้งแต่มีการบันทึกเกี่ยวกับอาการผิดปกติเริ่มแรกของโรคนั้นในปี ค.ศ. 1776 โดย Dobson หรือจากการบันทึกผลในปี 1835 โดย Ambrosiani เป็นต้นมา หลักฐานเกี่ยวกับกลุ่มอาการของโรคนี้ได้มีเพิ่มมากขึ้นจนทำให้ยากต่อการจัดจำแนกความหรือให้คำนิยามเกี่ยวกับลักษณะของโรคนี้ได้ ปัจจุบันจึงมองในรูปของอาการที่ปรากฏเด่นชัด คืออาการที่มีน้ำตาลในเลือดสูง แต่ไม่พุดถึงสาเหตุเบื้องปฐมที่ทำให้เกิดขึ้น คำนิยามของโรคเบาหวานจึงยังคงละไว้ ในที่นี้จะขอให้คำอธิบายสั้น ๆ เพียงว่า โรคเบาหวานเป็นอาการที่เกิดขึ้นจากสาเหตุเบื้องปฐมหลาย ๆ อย่างแตกต่างกันไป โดยจะมีอาการของน้ำตาลในเลือดสูงเป็นลักษณะเด่น เนื่องจากการตรวจน้ำตาลในเลือดยังคงเป็นปัจจัยที่จำเป็นเพียงอย่างเดียวที่ใช้หาความผิดปกติของโรคนี้ ร่วมกันกับการหาปฏิกิริยาโต้สนองในเลือดต่อน้ำตาลกลูโคสที่ให้เข้าไป (glucose tolerance test) ซึ่งเป็นเพียงมัธยะทางคุณภาพในการวินิจฉัยระยะแรกเริ่มของโรค, ประวัติ และระบาดวิทยาเท่านั้น

จากที่กล่าวมาจึงเป็นสิ่งที่จำเป็นที่ควร จะกำหนดมาตรฐานสากลในการทดสอบหาปฏิกิริยาสนองตอบต่อกลูโคส โดยการกำหนดบรรทัด

ฐานที่แม่นยำสำหรับปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสที่ผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีส่วนสัมพันธ์กับการแปรผัน (ความผิดปกติ) ในบุคคลสูงอายุที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน รวมทั้งการตั้งชื่อตามการจำแนกลักษณะระยะต่าง ๆ ของอาการด้วย บรรทัดฐานที่เป็นที่ยอมรับกัน ได้แก่บรรทัดฐานที่

จัดพิมพ์โดย ก. Joslin Clinic

เสนอโดย ข. British Diabetes

Association

ค. the United States
Public Health Service

แนะนำโดย ง. คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ
ขององค์การอนามัยโลก

บรรทัดฐานที่กำหนดขึ้นนี้ได้แบ่งระยะต่าง ๆ ของปฏิกิริยาสนองกลับต่อกลูโคสออกได้เป็น 4 ระยะเรียงลำดับจากขั้นอ่อนสุดขึ้นไปดังนี้

1. Potential Diabetes เป็นระยะแรกเริ่มสุด ซึ่งจะเป็นระยะ ระหว่างจากการเริ่มเป็นจนถึงระยะที่แสดงให้เห็นถึงปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสที่เสียไป ในบุคคลที่มีลักษณะหรือโอกาสอันเนื่องมาจากทางกรรมพันธุ์ที่จะเป็นโรคได้ ระยะนี้มีกัมมันตภาพเรียกกันว่าเป็นระยะก่อนเป็นโรคเบาหวาน (pre-diabetes) ซึ่งได้มีการแย้งกันว่า คำนี้ควรจะใช้ต่อเมื่อได้

มีอาการของโรคเบาหวานเกิดขึ้นแล้วเท่านั้น การตรวจสอบผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเป็นเบาหวานโดยใช้ genetic marker นั้นยังกระทำไม่ได้ผล

2. Latent Diabetes เป็นระยะแรกที่สามารถตรวจสอบได้ทางคลินิกโดยจะแสดงปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสแบบแปรเปลี่ยน (transient glucose tolerance) ร่วมกันกับภาวะเครียดต่อระบบการควบคุมระดับของน้ำตาล อาการของโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ (gestational diabetes) นับเป็นตัวอย่างแบบหนึ่งของระยะนี้

3. Chemical diabetes เป็นระยะถัดมาซึ่งมีภาวะซำรุคหรือบกพร่องเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของกลูโคสปรากฏมากขึ้น ในระยะนี้ผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาล (เมื่อออกอาหารมาแล้วไม่ต่ำกว่า 8 ชั่วโมงก่อนทดสอบ) ปกติหรือเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย แต่จะมีปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสผิดปกติแม้จะไม่มีภาวะเครียด

4. Overt diabetes เป็นระยะที่ระดับน้ำตาลในเลือด (เมื่อออกอาหารมาแล้วเป็นเวลาประมาณ 8 ชั่วโมง) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเพิ่มขึ้นมากกว่าระดับสูงของเกณฑ์เฉลี่ยปกติ และไม่จำเป็นต้องทดสอบปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสเพื่อผลทางวินิจฉัยอีกต่อไป

เมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ไม่ว่าระยะใดระยะหนึ่งติดต่อกันนานกว่า 10 ปี ข้อสังเกตเกี่ยวกับศักยภาพการทุเลาหรือการกำเริบของอาการของโรคเบาหวานได้มีเพิ่มขึ้นอย่างมาก และกรณีของการทุเลาจากระยะที่ 4 ไปเป็นระยะที่ 1 ขณะเดียวกันก็มีรายงานของการกำเริบของโรคอยู่ไม่น้อยราย โดยไม่จำเป็นต้องมีการเพิ่มความรุนแรงของปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสเป็นเวลานานถึง 19 ปี และมีปรากฏอยู่เสมอ ๆ จากการศึกษาเหล่านี้ไม่พบมีสัมพันธ์ภาพอย่างมีนัยสำคัญระหว่างปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสกับปฏิกิริยาของ insulin-glucose กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในอัตราสูง (ผู้ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานแต่เป็นบุตรของผู้ป่วย identical twins ที่เป็นโรคเบาหวาน หรือมีบิดามารดาเป็นโรคเบาหวาน) จะมีปฏิกิริยาแรกสนองของ insulin ต่อการกระตุ้นโดยกลูโคสที่ค่อนข้างช้าและคล้ายคลึงกับโรคเบาหวานระยะที่ 2 และที่ 3 แต่ก็มีข้อยกเว้นอยู่เสมอ ๆ ดังนั้นความหวังที่จะใช้เวลาของการสนองตอบที่ผิดปกติของเซลล์บีต้าในตับอ่อนเพื่อผลทางการวินิจฉัยหรือป้องกันโรคเบาหวานจึงยังไม่เป็นจริงนัก

แต่เดิมมานั้น เรานิยมแบ่งโรคเบาหวานออกเป็น 2 แบบ ตามอายุที่ปรากฏอาการกล่าวคือ

ก. ผู้ป่วยวัยเยาว์ (juvenile type) มีลักษณะสำคัญคือ จะแสดงอาการของโรคใน

ทันที มีแนวโน้มที่จะเป็น ketosis และ ต้องใช้ insulin ในการบำบัด

ข. ผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์ (adult type) โดยทั่วๆ ไปจะแสดงอาการของโรคเบาหวานอย่างช้าๆ เป็น ketosis ได้ช้า และไม่จำเป็นต้องใช้ insulin ในการบำบัด

แต่เนื่องจากมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าโรคเบาหวานในระยะที่ 3 (Chemical diabetes) มีพบปรากฏในผู้เยาว์เป็นจำนวนมาก ในขณะที่ภาวะซาร์ตอย่างรุนแรงของคาร์โบไฮเดรทอาจเกิดขึ้นได้ในทันทีในผู้เจริญพันธุ์ ดังนั้นปัจจุบันจึงมีการแนะนำให้มีการแทนศัพท์เหล่านี้ โดยหาศัพท์บัญญัติที่เหมาะสมและรัดกุม ดังที่ได้กล่าวมาแล้วแต่ต้น

มาตรการหรือบรรทัดฐานอีกแบบหนึ่งซึ่งยังคงนิยมใช้ในการจำแนกแบบของโรคเบาหวานคือ การแบ่งตามการบำบัด เนื่องจากวิธีนี้สามารถหลีกเลี่ยงข้อโต้แย้งต่างๆ ดังกล่าวได้ดีพอสมควรและเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป การแบ่งแบบนี้จะอาศัยหลักการดูความรุนแรงของภาวะบกพร่องการทำงานของเซลล์เบต้าในตับอ่อน โดยไม่คำนึงถึงอายุที่ปรากฏอาการของโรค แต่จะถือว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องพึ่งพาหรือใช้ insulin ช่วยในการบำบัดหรือไม่ ซึ่งจะสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 แบบ

ก. insulin-dependent diabetes

ข. insulin-independent diabetes

สิ่งหนึ่งที่มีอาจมองข้ามไปได้ในการพิจารณาระยะต่างๆ ที่แสดงอาการของโรคเบาหวานในผู้ป่วย คือปัจจัยที่บกพร่องเนื่องมาจากพื้นฐานการเปลี่ยนแปลงทางสายพันธุ์ ปัจจุบันนี้ได้มีการค้นพบอาการทางกรรมพันธุ์ที่แตกต่างจากกันถึง 30 แบบอันเนื่องมาจากการผ่าเหล่าที่ loci ต่างๆ กัน (locus พหูพจน์ = loci หมายถึงตำแหน่งเฉพาะทางพันธุกรรมบนคู่สายโครโมโซม) และความผิดปกติอื่นๆ บนโครโมโซมที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะผิดปกติของปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคส มีอยู่ไม่น้อยที่บ่งบอกลักษณะที่มาของการเกิดอาการผิดปกติ ตัวอย่างเช่น

1. Lipoatrophic diabetes เป็นกลุ่มอาการที่พบได้ยากแบบหนึ่งของโรคเบาหวาน ซึ่งจะมีการต่อต้านการบำบัดด้วย insulin จะมีการผ่อล็ดของเนื้อเยื่อไขมันมาแต่กำเนิด (Congenital) หรือในภายหลัง (acquired) และการทำงานของตับไม่ปกติแต่จะทวีความรุนแรงขึ้น กลุ่มอาการเหล่านี้จะมีลักษณะอาการคล้ายคลึงกับผู้ป่วยโรคเบาหวานควบคู่กับ acanthosis nigricans เฉพาะส่วนที่มีภาวะผิดปกติของผิวหนังเหมือนกัน ซึ่งปัจจุบันนี้เราพบว่าทั้งสองกลุ่มนี้จะมีภาวะบก-

พ่องเกี่ยวข้องกับ insulin-receptor complex แบบเดียวกัน

2. Congenital temporary diabetes เป็นอาการโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะแรกคลอดหรือระยะหลังคลอดไม่นาน โดยจะปรากฏขึ้นทันทีอย่างรุนแรงและเฉียบพลันแต่สามารถหายเองได้ภายใน 2-3 เดือน พวกนี้ไม่มีประวัติรายงานว่าเป็นโรคเบาหวานในครอบครัว ทั้งนี้อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากทารกไม่อาจสร้าง insulin ออกมาได้เพียงพอ หรืออาจชี้ให้เห็นถึงคุณลักษณะพิเศษของเซลล์บีต้าในทารกที่สามารถฟื้นคืนจากสภาพผิดปกติได้เมื่อกระทบถูกหรือได้รับสารที่เป็นพิษต่อเซลล์บีต้า ซึ่งคุณลักษณะเช่นนี้ไม่พบมีในผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์

การจำแนกโรคเบาหวานแบบสุดท้ายได้แก่การแบ่งออกตามความรุนแรงและระยะเวลาที่แสดงอาการร่วมกัน ซึ่งเป็นการแบ่งตามคลินิกสภาพแบบหนึ่ง เราจำแนกได้เป็น

1. อาการโรคเบาหวานอย่างเฉียบพลัน

อาการที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันนั้นส่วนมากเนื่องมาจากสาเหตุเหล่านี้ เช่น

1.ก การเสื่อมอย่างเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่แสดงอาการมาก่อน

หรือ 1.ข การงดการบำบัดด้วย insulin

หรือ 1.ค การป่วยอย่างเฉียบพลันซ้ำทับ

หรือ 1.ง การบำบัดเพิ่มเติมทางยา ซึ่งส่งผลกระทบเป็นพิษต่อ สมดุลย์การควบคุมระดับน้ำตาลของร่างกาย

ทั้งนี้ โดยที่ผู้ป่วยจะมีภาวะบกพร่องในการทำงานของ insulin ร่วมกับภาวะมี glucagon ในเลือดมากผิดปกติอยู่ก่อนแล้ว การสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้นจากแหล่งอื่น ๆ (gluconeogenesis) จะไม่ถูกขัดขวางยับยั้ง ทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ๆ จนเกินสมรรถนะการดูดซับกลับของไตทำให้เกิดผลอื่น ๆ ตามมา เช่น การสูญเสียน้ำ-แร่ธาตุ-พลังงาน, อาการกระหายน้ำ (polydipsia), กินจุ (polyphagia), ปัสสาวะบ่อย (polyuria), น้ำหนักลดขณะเดียวกันการสร้างคีโตนจะเป็นผลพลอยได้ตามมาจนมากกว่าที่จะนำมาใช้หรือเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปอื่น ๆ ได้ ทำให้เกิดความเป็นกรดในเลือดโดยกรดคีโตนเหล่านี้ให้อนุมูลโปรตรอนมากเกินไปกว่ากลไกการปรับสมดุลของร่างกายในการรักษาความเป็นกรดต่างให้คงที่ของเลือดโดยระบบการหายใจและไตจะสามารถแก้ไขได้ ทั้งนี้เว้นเสียแต่จะสามารถหยุดยั้งและบำบัดทันการณีก่อนมีอาการ Coma มิฉะนั้นแล้วผลในขั้นที่สุด คืออาการ Coma และจะตายในที่สุดอันเนื่องมาจากมีความเสียหายหรือล้มเหลวในการทำงานของระบบไหลเวียนโดยรอบของเลือด, ระบบไต, lactic acidosis หรือ/และ

อาการเนื้อตายในกล้ามเนื้อหัวใจบางส่วนเพราะมีเลือดเลี้ยงไม่พอ

2. อาการโรคเบาหวานอย่างเรื้อรัง

อาการในผู้ป่วยโรคเบาหวานเป็นเวลานานจะทำให้เกิดพยาธิสภาพ อาการผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้อาจแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มด้วยกัน กล่าวคือ

2.1 Microangiopathy เป็นลักษณะที่พบเด่นชัดจำเพาะที่สุดของโรคเบาหวาน โดยจะเป็นอาการที่ผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเส้นเลือดขนาดเล็ก อันจะนำไปสู่พยาธิสภาพของจอตา (retina) และไต พบว่าความผิดปกติแบบนี้มีส่วนสัมพันธ์กับอายุที่แสดงอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยจะพบมีความผิดปกติของตาและไตหลังจาก 20 ปีที่แสดงอาการโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่ามีส่วนสัมพันธ์บ้างแต่อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกันกับระดับความรุนแรงและระยะเวลาที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดขึ้นสูง

2.2 Macroangiopathy เป็นความผิดปกติที่เกิดกับเส้นเลือดขนาดกลางและขนาดใหญ่ ซึ่งส่งผลแรงให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงกระด้าง (arteriosclerosis หรือ arteriosclerosis) ซึ่งจะมีผลกระทบถึงการหล่อเลี้ยงในส่วนแขนขา, หัวใจ, สมองและเนื้อ

เยื่ออวัยวะส่วนอื่น ๆ ความผิดปกติแบบ 2.2 นี้จะรุนแรงมากกว่าในการกำเริบหรือเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน ทำให้เพิ่มอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke), กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากเลือดเลี้ยงบางส่วนไม่พอ (Myocardial infarction) และโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบไหลเวียนทั่วของร่างกาย สำหรับกรณีของการเกิดพยาธิสภาพของไต ขั้นตอนการเกิดอาการจะแปรผันไปแล้วแต่ระดับความรุนแรงและระยะเวลาที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, อายุของผู้ป่วยแต่ละคน, ภาวะสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ เช่น การดื่มเครื่องดื่มของมีนเมา

2.3 Mixed angiopathy เป็นความผิดปกติที่มีกลุ่มอาการของทั้งสองแบบแรก (Microangiopathy และ Macroangiopathy) รวมกัน และ ร่วมกับกระบวนการเมตาบอลิซึมอื่น ๆ อีก ทำให้มีพยาธิสภาพของประสาท, ผิวหนัง, การตั้งครรภ์, การเป็นต้อแก้วตาแบบ premature senile cataract (เกิดในผู้เจริญพันธุ์วัยชราและก่อนกาลอันสมควรจะเป็น)

ระบาดวิทยาของโรคเบาหวาน

ความชุกของโรค (prevalence) การประมาณหาความชุกของโรคเบาหวานนั้นเป็นสิ่งที่ยากกระทำได้อย่างถูกต้องแม่นยำ อันเป็น

ผลเนื่องมาจากไม่มีความคิดสรุปที่สมบูรณ์และยอมรับกันในการให้คำนิยามของอาการ การออกแบบการศึกษา รวบรวมข้อมูล แล้วนำมาวิเคราะห์ ตีความบ่งชี้ว่าเป็นโรคเบาหวาน ก็โดยการประมาณหาค่าน้ำตาลในเลือด เนื่องจากการกระจายของระดับน้ำตาลในเลือดของประชากรส่วนใหญ่ของโลกค่อนข้างจะเป็นเอกภาพ ดังนั้นการแบ่งบุคคลออกเป็นบุคคลปกติกับบุคคลป่วยเบาหวาน จึงใช้เป็นบรรทัดฐานที่ยอมรับกันทั่วไป แต่ไม่ทุกกรณีไปอันเนื่องมาจากปัจจัยกระทบต่าง ๆ ดังได้กล่าวมาแล้วตั้งแต่ต้น

ตัวเลขที่แน่นอนสำหรับประชากรโลกที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานนั้นยังไม่มีในปัจจุบันอันเนื่องมาจาก

- ก. คำนิยามของโรค
- ข. กรรมวิธีในการสุ่มและการสำรวจ
- ค. ความถูกต้องและแม่นยำในการวินิจฉัยโรค

- ง. การเก็บข้อสนเทศเกี่ยวกับผู้ป่วย
- จ. สาเหตุอื่น ๆ เช่น เศรษฐกิจสังคมและสภาพ เป็นต้น

เมื่อพิจารณาจากรายงานการค้นคว้าจากแหล่งต่าง ๆ ในโลก พอจะสรุปเป็นหลักกว้าง ๆ ได้ว่าประมาณ 2-10 % ของประชากรจะมีโอกาสรับผลกระทบสูงหรือมีโอกาสเป็นโรค

เบาหวานได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอายุและประชากรหลักของแต่ละประเทศ ในกลุ่มตะวันตกยังมีรายงานด้วยอีกว่าความชุกของโรคเบาหวานต่างจากกันอีกในกรณีของเผ่าพันธุ์, โรคเบาหวาน และเศรษฐกิจระดับต่ำ เพศหญิงจะมีโอกาสเป็นได้มากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม อุปัตถกรรมของความชุกหรืออัตราการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานนี้ ได้ผลสรุปออกมาใกล้เคียงกัน คือเพิ่มขึ้นประมาณ 20-40 % ในรอบทศวรรษ

ความชุกของโรคระดับวิทยาของโรคเบาหวานในประชากรวัยเยาว์ (ต่ำกว่า 17-18 ปี) จะเป็นประมาณ 0.13-0.3 % ของประชากรกลุ่ม

ความชุกของโรคเบาหวานในกลุ่มวัยเยาว์ จากการสำรวจในกลุ่มประเทศตะวันตกที่มีการรวบรวมข้อสนเทศเกี่ยวกับผู้ป่วยโรคเบาหวานในวัยเยาว์ (อายุ 18 ปี ลงมา) ปรากฏว่าความชุกของโรคนี้จะเป็นประมาณ 6-10 % ของประชากรทั้งหมด และมีปัญหาน้อยกว่าในการวินิจฉัยโรคและอาการของโรค เนื่องจากโรคเบาหวานในวัยเยาว์มีลักษณะที่ปรากฏได้เด่นชัดกว่าและมีข้อสันนิษฐานน้อยกว่า (เมื่อเปรียบเทียบกับกรณีของโรคเบาหวานในวัยเจริญพันธุ์) พวกผิวเข้มจะมีโอกาสเป็นโรคนี้ได้มากกว่าพวกผิวเผือก แต่ก็ไม่มีหลักฐาน

ยืนยันทันทีเด่นชัดนัก เพศมีความสำคัญเกี่ยวกับความของการเป็นโรคพอสสมควร แต่ไม่เด่นชัดเท่ากับในวัยเจริญพันธุ์ เช่นเดียวกันโดยพบว่าเพศหญิงจะมีอัตราการเป็นโรคเบาหวานมากกว่าเพศชายเพียงเล็กน้อย

จากจำนวนเฉลี่ยของวัยเยาว์ที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานนั้น ปรากฏว่า 0.75–2.0 % จะเป็นของจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบอาการโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นประมาณ 1 ใน 3 จนถึง 2/3 ของผู้ป่วยวัยเยาว์ทั้งหมด

อัตราการตาย เป็นการยากที่จะนำข้อมูลสถิติการตายของประชากรของโลกมาวิเคราะห์ เพราะว่า มีผู้ป่วยโรคเบาหวานตายด้วยโรคเบาหวานเป็นจำนวนแท้จริงเท่าไร เนื่องจากโรคเบาหวานเป็นกลุ่มอาการของความผิดปกติของหลาย ๆ ระบบของร่างกาย อย่างไรก็ตามก็ได้มีผู้จัดโรคเบาหวานให้เป็นโรคที่สามารถคว่ำชีวิตประชากรโลกได้เฉลี่ยภายใน 5 อันดับแรก (เมื่อตัดกรณีของการอดตายออก) ตัวเลขจากประเทศกลุ่มตะวันตกยังชี้ให้เห็นด้วยอีกว่าอัตราการตายของผู้ป่วยโรคเบาหวานในวัยเยาว์สูงที่สุดเมื่อคิดเป็นต่อผู้ไม่ป่วยโรคเบาหวาน (11.3 : 1) และจะลดลงไปตามลำดับเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น และอายุขัยคาดโดยเฉลี่ย (average life expectancy) ของผู้ป่วยเบาหวานอายุระหว่าง 30 ปีลงมา จะมีโอกาสเท่า ๆ กัน

(ประมาณ 33 ปี) และจะลดลงมาตามลำดับเมื่อผู้ป่วยโรคเบาหวานมีอายุมากขึ้น (10–20 ปี โดยประมาณ)

อย่างไรก็ดี ในการสำรวจอัตราการตายของผู้ป่วยเนื่องจากโรคเบาหวานนั้นยังต้องอาศัยข้อสนเทศเพิ่มเติมอีกมากและต้องเป็นข้อสนเทศที่ถูกต้องด้วย

โรคเบาหวานในแง่ของพันธุกรรม

ศักยภาพของทางครอบครัวอันเป็นสาเหตุร่วมของการเป็นโรคเบาหวานนั้นได้เป็นที่สงสัยและคาดเดากันมานานนับเป็นศตวรรษแล้ว จนมีบางกลุ่มตัดสินให้เป็นสัจธรรมอันหนึ่งจากการสำรวจโรคเบาหวานในปี 1965 ในประเทศสหราชอาณาจักร พบว่ามีเป็นประมาณ 21 % ของประชากรที่มีญาติสนิทเป็นโรคเบาหวาน ในขณะที่อัตราโอกาสเป็นโรคนี้ของบุคคลปกติจะเป็นประมาณ 7.5 % เมื่อศึกษาในกลุ่มฝาแฝด พบว่าฝาแฝดชนิดไข่ใบเดียวกันจะมีโอกาสทั้งหมดเป็น 50 % แต่ในฝาแฝดชนิดไข่ต่างใบจะเป็นเพียง 8 % เท่านั้น ได้มีการจำแนกกลุ่มฝาแฝดออกโดยดูระยะเวลาที่ปรากฏอาการของโรคเบาหวานก่อนและหลังอายุ 40 ปี โดยถือว่ากลุ่มที่แสดงอาการก่อนอายุ 40 ปี เป็นโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์ (Juvenile-onset type) และกลุ่มที่แสดงอาการหลังอายุ 40 ปี เป็นโรคเบาหวานแบบวัย

เจริญพันธุ์ (adult-onset type) จะได้รับความ
ป้องกันของข้อมูลในกลุ่มฝาแฝดชนิดไข่ใบ
เดียวกัน เป็น 40 % และในกลุ่มฝาแฝดชนิด
ไข่ต่างใบเป็น 100 % จึงเป็นที่น่าสนใจกว่า
ปัจจัยทางกรรมพันธุ์ดูเหมือนจะปรากฏอาการ
ของโรคเบาหวานเด่นชัดออกมามากกว่าแบบ
อาการอย่างอื่น ซึ่งเป็นลักษณะต่างไปจากความ
ผิดปกติทางกรรมพันธุ์ของเมตาบอลิซึมแบบ
อื่นๆ ซึ่งกลุ่มฝาแฝดชนิดไข่ใบเดียวกันจะแสดง
อาการรุนแรงของโรคออกมาได้มากกว่าพวก
ฝาแฝดชนิดไข่ต่างใบ ซึ่งตามเหตุผลที่แสดง
ออกมาให้เห็น ได้ชี้บ่งว่าน่าจะเป็นสาเหตุ
เนื่องมาจากสิ่งแวดล้อมทั่วๆ ไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกินจุจนเกินไปต่างกันมาก
น้อยเพียงใด นอกเหนือไปจากสาเหตุทาง
กรรมพันธุ์อันมีอยู่แต่เดิม

Tattersall & Pyke (1972) ได้ตั้งข้อ
สมมติฐานไว้ว่าในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานแบบ
วัยเยาว์และเป็นฝาแฝดนั้น ถ้าหากว่ามีฝ่ายหนึ่ง
ไม่แสดงอาการของโรคเบาหวานออกมาให้เห็น
เลยในระยะเวลาหลาย ๆ ปีตามหลังฝ่าย
ที่แสดงอาการออกมาแล้วก็จะสามารถอนุมาน
ได้ว่าจะไม่เป็นโรคเบาหวาน และอาจใช้เป็น
หลักฐานสนับสนุนปัจจัยภาวะแวดล้อมภายนอก
ที่มีต่อโรคเบาหวานแบบนี้ เมื่อทำการสำรวจ
จำนวนประชากรผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวาน โดย

ใช้กรรมวิธีทางพันธุกรรมกำหนด ปรากฏว่า
ไม่พบมีความสัมพันธ์กันกับหมู่หรือกลุ่มชนิด
ของเม็ดเลือดแดงแต่กลับมีส่วนสัมพันธ์กัน
อย่างมีนัยสำคัญระหว่างพื้นผิว antigens กับ
เนื้อเยื่อบางชนิดในผู้ป่วยโรคเบาหวานแบบ
วัยเยาว์และกลุ่มรวมเชิงซ้อนของการเข้ากันได้
ทางจุลกายวิภาคของเนื้อเยื่อกลุ่มเชิงซ้อนนี้อยู่
ที่โครโมโซมชุดที่ 6 ของคน ซึ่งประกอบด้วย
genes อย่างน้อย 4 ชุด (loci) โดยมีประมาณ
10-25 alleles ในแต่ละ locus จากการศึกษาศร
รูปได้ว่าตำแหน่ง B จะมีอยู่ 2 alleles คือ
HLA-B 8 กับ HLA-B 15 ซึ่งจะทำให้เพิ่ม
อัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์
ได้ 2-3 เท่า และที่ตำแหน่ง HLA-BW 3
กับ HLA-DW 4 ก็มีความสัมพันธ์อย่างมีนัย
สำคัญเช่นเดียวกัน มีผู้เสนอทฤษฎีเพิ่มเติมขึ้น
อีกว่าตำแหน่งบน genes ในบริเวณใกล้เคียง
ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันอาจมีส่วน
รับผิดชอบได้เช่นเดียวกันทั้งหมดนี้ จะยังผล
ของการทำให้เกิดภาวะไม่สมดุลทางกรรมพันธุ์
(ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้) ของ genes ใน
ระหว่างการถ่ายทอดพันธุ์ อนึ่ง อัตราเสี่ยงในการ
เป็นโรคเบาหวานนี้จะเพิ่มมากขึ้นอย่างยิ่งถ้า
บุคคลมี alleles ต่าง ๆ กันบนโครโมโซม เช่น
HLA-B 8 ร่วมกับ HLA-B 15 เป็นต้น แต่
จะลดลงเมื่อมีเพียงตัวใดตัวหนึ่ง สัมพันธ์ภาพ

ระหว่าง alleles เหล่านี้กับโอกาสเป็นโรคเบาหวานได้นี้ ไม่พบมีในผู้ป่วยโรคเบาหวานแบบวัยเจริญพันธุ์

ข้อปัญหาที่ว่าโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์ กับแบบเจริญพันธุ์จะต่างจากกันอย่างแท้จริงหรือไม่นั้น จากการศึกษาใน Joslin Clinic โดยใช้กลุ่มศึกษา 2 กลุ่ม

— กลุ่มแรก เป็นผู้ป่วยที่เป็นหรือมีโอกาเป็นโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์ซึ่งมีประวัติของครอบครัวเป็นโรคนี้มานานหลายชั่วอายุคน

— กลุ่มหลัง เป็นผู้ป่วยที่เป็นหรือมีโอกาเป็นโรคเบาหวานแบบเจริญพันธุ์ ทั้ง 2 กลุ่มนี้มีอายุใกล้เคียงกัน มาจากกลุ่มที่มีชีวิตความเป็นอยู่และเศรษฐกิจสังคมแบบเดียวกัน ผู้ค้นคว้าได้ทำการศึกษาทั้งผู้ป่วยและผู้สืบสายพันธุ์ พบว่า ผู้ป่วยของทั้ง 2 กลุ่มมีโอกาเป็นโรคเบาหวานราว 1 ใน 10 เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปในวัยเดียวกันนี้ซึ่งมีโอกาเพียง 1 ใน 50 จนถึง 1 ใน 100 เท่านั้น แต่ในผู้สืบสายพันธุ์นั้นพบว่าในกลุ่มแรกจะมีจำนวนที่ต้องใช้ insulin สูงกว่าในกลุ่มหลังถึงหนึ่งเท่าตัว และเป็นโรคเบาหวานมากกว่าในกลุ่มหลัง แต่ทั้งสองกลุ่มนี้มีโอกาเป็นโรคเบาหวานได้มากกว่าครอบครัวทั่ว ๆ ไปเป็นอย่างมากและมีนัยสำคัญ ผลจากการศึกษานี้มี

แนวโน้มที่จะแสดงให้เห็นว่ามีสาเหตุเกี่ยวเนื่องทางกรรมพันธุ์ที่ทำให้บุคคลป่วยเป็นโรคเบาหวานและในจำนวนเหล่านี้จะมีแนวโน้มเป็นแบบวัยเยาว์มากกว่าแบบเจริญพันธุ์ ซึ่งอาจมีส่วนสัมพันธ์กับ antigens บางตัวที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ

นอกจากสาเหตุทางกรรมพันธุ์ดังกล่าวนี้แล้ว ยังมีสาเหตุแปรผันอื่น ๆ ที่ถ่ายทอดได้ โดยการผ่านสายพันธุ์กรรมแบบอื่น ๆ ประกอบร่วมด้วย เช่น

ก. *Lipoatrophic diabetes* โรคเบาหวานแบบนี้อาจแสดงอาการมาตั้งแต่แรกเกิดหรือแสดงอาการภายหลัง แบบที่แสดงอาการมาแต่กำเนิดหรือแสดงอาการภายหลังแบบที่แสดงอาการมาแต่กำเนิดจะมีสาเหตุมาจากสายพันธุ์กรรมแบบลักษณะด้อย (autosomal recessive gene) แบบที่แสดงภายหลังไม่มีข้อมูลมาสนับสนุนว่ามีสาเหตุถ่ายทอดทางครอบครัวแต่มีความสัมพันธ์กับโรคอื่น ๆ มากกว่า เช่น การติดเชื้อไวรัสแบบไม่จำเพาะ และมีสมมติฐานถึงต้นเหตุของอุบัติการณ์นี้ว่า จะรวมถึงภาวะผิดปกติของต่อมไฮโปธาลามัสซึ่งจะผลิตปัจจัยที่มีผลต่อการเคลื่อนไขมันหรือทำให้เกิดอาการโรคเบาหวาน สาเหตุจากระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่และ

การใช้เนื้อเยื่อไขมัน หรือภาวะบกพร่องของ
การทำงานของ insulin เป็นต้น

ข. *MODY* เป็นแบบที่เริ่มแสดงอาการ
โรคเบาหวานแบบเจริญพันธุ์เมื่อผู้ป่วยยังมีอายุ
น้อย ๆ จากการศึกษาถึงอุบัติการณ์ในครอบครัว
พบว่าจะมีผู้ป่วยถึง 50 % (ในขณะที่
ที่โรคเบาหวานสาเหตุอื่น ๆ มีอุบัติการณ์
ประมาณ 10 % เท่านั้น) บิดามารดาแสดง
อาการโรคเบาหวานถึง 85 % และมีประวัติการ
ถ่ายทอดตั้งแต่ 3 ชั่วอายุคนขึ้นไป ข้อสังเกต
อันนี้เป็นข้อสนับสนุนอย่างมีนัยสำคัญยิ่งใน
การแสดงว่ามีสายพันธุ์กรรมลักษณะเด่น (auto-
somal dominant gene) ที่สามารถส่งผลกระท-
บได้ถึง 100 % เมื่อทำการศึกษาถึงตำแหน่ง
ของมันบนโครโมโซม พบว่าสายพันธุ์กรรม
ลักษณะเด่นของโรคเบาหวานแบบนี้อยู่บนสาย
โครโมโซมที่ 6

ค. *DIDMO Syndrome* เป็นกลุ่ม
อาการของโรคเบาจิต, โรคเบาหวาน และการ
เสื่อมของระบบหู ซึ่งอาจแสดงออกโดยมีอาการ
หูตึง การถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์มีลักษณะของ
สายพันธุ์กรรมลักษณะด้อย (autosomal re-
cessive gene) เนื่องจากจะพบในผู้ป่วยวัยเยาว์
ที่บิดามารดาไม่ได้ป่วยเป็นเบาหวาน และไม่มี
การสืบสายพันธุ์โดยตรง มีผู้ตั้งสมมติฐานว่า

โรคเบาหวานแบบนี้จะมีสาเหตุจากปัจจัยหลาย
ประการ โดยเฉพาะสาเหตุทางด้านกรรมพันธุ์
ก็จะมีปัจจัยกระทบจากสายพันธุ์กรรมหลาย ๆ
อย่าง

ง. โรคเบาหวานที่มีสาเหตุเกี่ยวเนื่อง
กับภาวะพันธุกรรมผิดปกติ มีรายงานพบว่า
ภาวะผิดปกติบางอย่างของร่างกาย ร่วมกับ
ความผิดปกติทางกรรมพันธุ์หลาย ๆ สาเหตุ
จะแสดงอาการของโรคออกมาซึ่งสามารถเพิ่ม
อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานได้ เช่น

- ง. 1 Turner's Syndrome
- ง. 2 Klinefelter's Syndrome
- ง. 3 Down's Syndrome
- ง. 4 Friedreich's Ataxia
- ง. 5 Werner's Syndrome เป็นต้น

จ. *Juvenile Diabetes* กับสิ่งแวดล้อมและปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันผิดปกติต่อร่าง-
กายผู้ป่วย จากการศึกษาขั้น ๆ ที่ได้กล่าวมา
แล้วถึงผู้ป่วยโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์ในฝา-
แฝดชนิดไข่ใบเดียวกัน ซึ่งมีอัตราแสดงอาการ
ได้สูงถึง 50% และการแสดงอาการของโรคนี้จะ
มีส่วนสัมพันธ์พ้องกับอาการของโรคเบาหวาน
ในเด็กที่ป่วยด้วยโรคหลายชนิด มีรายงานของ
Gamble & Taylor ในปี 1969 แสดงไว้ว่า
Coxsackie virus ทำให้เกิดอาการโรคเบาหวาน
ขึ้นได้ โดยทำให้มีการติดเชื้อของเซลล์บีต้าใน

ตับอ่อนและได้ผลเช่นเดียวกับเมื่อทำการทดลอง
ในหนู และมีการทดลองใช้เชื้อไวรัสชนิด
Encephalomyocarditis virus ในหนู ปรากฏ
ว่ามีหนูเพียงบางสายพันธุ์เท่านั้นที่จะแสดง
อาการโรคเบาหวานออกมา และสายพันธุ์
เหล่านั้นสามารถแยกได้เป็นสาเหตุทางกรรมพันธุ์

ประมาณ 3/4 ของบุคคลที่เริ่มตรวจได้
ว่ามีอาการโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์นั้นจะมี
ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันระหว่าง antibodies กับ
เนื้อเยื่อตับอ่อนในส่วนที่สร้าง insulin และมี
อยู่กว่า 1 ใน 4 ที่จะมีปฏิกิริยาเช่นนั้นนับปี
ปัจจุบันนี้มีข้อสันนิษฐานไว้ว่าเชื้อไวรัสที่มี
สัมพรรคภาพ (affinity) สูงกับเซลล์บีต้าจะ
เป็นจุดเริ่มต้นที่เริ่มให้มีการติดเชื้ของเซลล์
บีต้าซึ่งจะส่งผลกระทบทำให้เริ่มมีปฏิกิริยาภูมิ
คุ้มกันผิดปกติต่อเนื้อเยื่อตับอ่อน และมีการทำ
ลายเกิดขึ้นอันจะส่งผลทำให้หน้าที่การทำงานของ
ของเซลล์บีต้าเสื่อมทรามไป อุบัติการณ์เช่นนี้
จะเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่แสดงอาการของโรค
เบาหวานเมื่อ 20 ปีก็มี แต่ในระยะแรก ๆ อาจ
มีอาการกระตือรือร้นได้อันเนื่องมาจากการที่
ร่างกายพยายามแก้ไขภาวะผิดปกตินี้ ซึ่งใน
การทดลองหรือวิจัยค้นคว้าเกี่ยวกับเรื่องนี้
ปรากฏว่าผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์
จะไม่มีอาการกระตือรือร้นอย่างถาวรในเด็กผู้
ป่วยโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์

กลไกในการทำให้เกิดพยาธิสภาพโดย
เชื้อไวรัสยังไม่เป็นที่สรุปได้กระจ่างชัด

สถานะแวดล้อมกับโรคเบาหวาน

จากการศึกษาของ Neel ในปี 1962 ได้
มีข้อเสนอว่าสถานะแวดล้อมและองค์ประกอบ
ทางกรรมพันธุ์ได้มีส่วนสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน
และโรคเบาหวาน ทั้งนี้โดยมีข้อสมมติฐานว่าความ
ชุกของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในกลุ่ม
ประชากรนั้นอาจเป็นผลเนื่องมาจากการ
เปลี่ยนสถานะอย่างกระทันหันจากการที่สังคม
ต้องทำงานหนักเพื่อให้ได้มาซึ่งผลตอบแทน
อันจำกัดโดยเฉพาะอาหารมานานนับได้หลายชั่ว
อายุคน มาเป็นภาวะสังคมที่ทำงานด้วยแรงงาน
น้อยลงและมีผลตอบแทนโดยเฉพาะอาหารเพิ่ม
ขึ้นอย่างมาก ซึ่งภาวะการเปลี่ยนแปลงสิ่ง-
แวดล้อมเหล่านี้จะปรากฏอย่างเห็นได้ชัดใน
สังคมพัฒนาที่ก้าวหน้าเทคโนโลยียุคใหม่แล้ว แนว
ความคิดนี้อาจช่วยอธิบายได้ในเหตุการณ์บาง
อย่างที่น่าสนใจ ศาสตราจารย์พยายามทำความเข้าใจ
เกี่ยวกับโรคเบาหวาน กล่าวคือ เหตุซึ่งโรคเบา-
หวานและโรคจากภาวะผิดปกติทางกรรมพันธุ์
อื่น ๆ สามารถมีพบมานานนับพันปี โดยไม่มีเค้า
หรือที่ท่าที่จะลดความชุกของโรคเบาหวานของ
โรคลงเลย นัยตรงกันข้ามภาวะผิดปกติเหล่านี
(ซึ่งรวมทั้งโรคเบาหวานด้วย) กลับทวีอุบัติ

การค้นเป็นลำดับ เหตุผลอีกประการหนึ่งที่
ยกมาสนับสนุนข้อสมมติฐานนี้ คือ ถ้าหากว่า
โรคเบาหวานเป็นเพียงโรคที่มีสาเหตุการเกิดมา
จากพันธุกรรมเพียงประการเดียวแล้ว โรคนี้
(รวมทั้งโรคอื่น ๆ ด้วย) ก็น่าที่จะถูกกำจัดจน
หมดไปจากโลกนี้ได้เพราะร่างกายจะมีกลวิธาน
แห่งการคัดเลือกสายพันธุ์เพื่อผลที่ดีและเหมาะ
สมที่สุดของมวลมนุษยชาติอยู่แล้ว หลักฐาน
การศึกษาที่นำมาสนับสนุนเพิ่มเติม ได้แก่การ
ศึกษาอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานและโรคเบา
หวานในชนกลุ่มหลังทางวิทยาการแผนใหม่ ซึ่ง
ปรากฏว่าเมื่อมีการพัฒนาด้าน โภชนาการเพิ่ม
มากขึ้น อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคส
อย่างผิดปกติจะเพิ่มขึ้นและแปรผันตามอายุใน
ทั้งสองเพศ โดยเฉพาะในเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่
50 ปีขึ้นไป จะพบมีอุบัติการณ์สูงขึ้นสูงกว่า
50% ชนเหล่านี้จึงเริ่มมีภาวะแทรกซ้อนของ
ระบบหมุนเวียนของโลหิตที่เสื่อมทรามปรากฏ
ชัดเจน เมื่อทำการศึกษานานคนอื่น ๆ ที่ยังไม่มี
การเปลี่ยนแปลงเศรษฐกิจสังคม หรือมีการเปลี่ยน
แปลงเพียงเล็กน้อย ซึ่งพบว่าไม่มีส่วนสัมพันธ์
กับการเกิด โรคเบาหวานและโรคเบาหวานทาง
กรรมพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญ ปรากฏว่าความชุก
ของโรคเบาหวานของโรคนี้ยังคงมีอยู่ในอัตราที่
ต่ำมากเช่นเดียว เมื่อพิจารณาคุณสมบัติประกอบ
ของอาการหลัก พบว่า อาหารหลักจะประกอบ

ด้วยอาหารจำพวกโปรตีนสูง จำพวกคาร์โบ-
ไฮเดรตต่ำ จำพวกไขมันปานกลาง และมีการ
ออกกำลังกายพอเหมาะพอควร

แม้จะมีการค้นหาหลักฐานอ้างอิงยืนยัน
โดยมีการเปรียบเทียบอัตราความชุกของโรคเบา
หวาน กับอัตราตายเนื่องจากโรคเบาหวาน
ตั้งแต่ปี 1870 เป็นต้นมา และส่วนมากจะได้
ข้อสมมติฐานสนับสนุนอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม
แต่กลวิธานที่สภาวะสิ่งแวดล้อมเข้ามามีบทบาท
สำคัญเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเบาหวานนั้น ยัง
ไม่เป็นที่กระจ่างชัด Cohen และคณะ (1972)
และผู้ทำการวิจัยหลายท่านได้ตั้งข้อสมมติฐาน
ร่วมกันว่า น้ำตาลฟอกขาว (เช่น น้ำตาลทราย
ฟอกขาวบริสุทธิ์ซึ่งนิยมรับประทานกันในบ้าน
เราและทั่ว ๆ ไป) ซึ่งได้จากการเตรียมและ
มีการขจัดเยื่อไขมันออกจะสามารถทำให้เกิด
อาการของโรคเบาหวานได้ สารพิษบางชนิดซึ่ง
อาจจะได้จากแหล่งภายนอก (เช่น alloxan)
หรือผลิตจากแหล่งภายในร่างกาย (เช่น Strepto-
tozotocin) อาจมีส่วนร่วมในการกำเริบของ
ภาวะเสื่อมทรามของเซลล์บีตาในตับอ่อนได้
โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของโรคเบาหวานแบบ
เจริญพันธุ์ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลสำคัญ ๆ ที่
เป็นที่วิพากษ์วิจารณ์กัน ในหมู่นักวิจัยและนัก
พันธุศาสตร์ อาจกล่าวสรุปได้ว่า ปัจจัยกระทบ
ต่อการเกิดเบาหวานโดยโภชนาการที่สำคัญที่สุด

ได้แก่ จำนวนอาหารที่รับประทานจนเกินต้องการหรือเกินจำเป็น ทั้งนี้ไม่ว่าโภชนาการนั้นจะได้มาจากแหล่งใด

โรคเบาหวาน จากการศึกษา ปรากฏผลสรุปแม้โรคเบาหวานจะมีอัตราเสี่ยงต่อการมีอาการเบาหวานเพียงเล็กน้อยก็ตาม แต่ก็มีข้อสันนิษฐานยืนยันว่าความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานจะเป็นไปอย่างมีนัยสำคัญยิ่ง จากการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 3,751 ราย เป็นเวลาติดต่อกันนาน 10 ปี โดยมีการตรวจสภาพร่างกาย (เน้นอาการโรคเบาหวานและโรคเบาหวาน) ก่อนปรากฏว่าอุบัติการณ์การเป็นโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับการเป็นโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นและเป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่ามาตรฐาน (โดยเฉพาะผู้ที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่ามาตรฐานเกณฑ์เฉลี่ยของกลุ่มศึกษา) จะไม่พบอุบัติการณ์เช่นนี้เลย จึงอาจกล่าวสรุปได้ว่า เมื่อพิจารณาจากสัมพันธ์ภาพระหว่างกรรมพันธุ์กับสภาวะสิ่งแวดล้อมแล้ว โรคเบาหวานจะแปรรวมกับโรคเบาหวาน

สตรีมีครรภ์กับโรคเบาหวาน มีหลักฐานยืนยันทางคลินิกสภาพว่าระบบการทำงานของร่างกายของสตรีที่เปลี่ยนแปลงไปในระหว่างการตั้งครรภ์ จะหรือเปิดให้เห็นลักษณะแฝงซ่อนของกรรมพันธุ์ของโรคเบาหวานอยู่เสมอๆ ซึ่งจะมีได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

ก. มารดาที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะให้เกิดทารกที่ปกติ ซึ่งการแก้ไขปัญหานี้กระทำโดยการให้น้ำบดด้วย insulin แก่สตรีตั้งครรภ์

ข. ภาวะผันกลับของการมีปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคส ซึ่งจะกลับสู่สภาวะปกติภายหลังคลอดจะชี้ให้เห็นถึงอัตราเสี่ยงอย่างสูงต่อการเป็นโรคเบาหวานอย่างถาวรในช่วงระยะต่อมา

สิ่งซึ่งไม่กระจ่างชัดได้แก่การที่ไม่ทราบว่าการตั้งครรภ์หลายครั้งมาโดยไม่ทราบว่ามีการของโรคเบาหวานหรือโรคเบาหวานจะเป็นสาเหตุทำให้มีความชุกสูงของการเป็นโรคเบาหวานในสตรีหรือไม่ แม้จะมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าความชุกของการเกิดโรคเบาหวานในสตรีมีบุตรหลายคนและมีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไปจะมีอยู่สูงกว่าในชายหรือหญิงที่ไม่เคยมีบุตรมาก่อนแต่หลักฐาน หรือข้อสันนิษฐานยืนยันการมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการตั้งครรภ์กับการเกิดอาการโรคเบาหวานภายหลังอายุ 40 ปีล่วงแล้วนั้น ยังไม่ ปรากฏอย่างแน่ชัด

เซลล์ตับอ่อนกับโรคเบาหวาน

ภาวะบกพร่องของระบบเอ็นโดไครน์ในโรคเบาหวานนั้นอาจกล่าวได้ว่าเป็นสาเหตุหลักในการทำให้เกิดภาวะขาดแคลน insulin แม้จะไม่นับว่าเป็นภาวะบกพร่องปฐมภูมิของ

เซลล์ที่สร้าง insulin อิทธิพลหรือบทบาทของตับอ่อนที่มีผลกระทบต่อความเป็นโรคเบาหวานนั้น ได้มีการทดลองในสัตว์ทดลอง ปรากฏผลว่าผลกระทบที่มีต่อเซลล์บางชนิดในตับอ่อนจะทำให้สัตว์ทดลองแสดงอาการคล้ายคลึงกับโรคเบาหวานอย่างเฉียบพลันในคน เมื่อ

1. กระทำศัลยกรรมผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อตับอ่อนออกเกินกว่า 80% หรือทั้งหมด

2. ทำลายเซลล์เบต้าในตับอ่อนไปเป็นจำนวนมากด้วยการใช้สารเคมีต่าง ๆ เช่น alloxan, dehydroascorbic acid, dithizone, streptozotocin เป็นต้น สารเหล่านี้จะทำให้เกิดภาวะเซลล์ตายของเซลล์เบต้าได้จำเพาะที่

3. ทำให้ insulin ในกระแสเลือดหมดสมรรถนะหรือเสื่อมฤทธิ์ลงโดยการให้ anti-insulin antisera เข้าไป การทดลองนี้ให้ข้อสังเกตที่ดีและมีหลักการ อย่างไรก็ดี พบว่าหากหยุดการให้ antibodies นี้แล้วจะทำให้สัตว์ป่วยเหล่านี้มีอาการกระเตื้องขึ้นจนกลับเป็นปกติได้

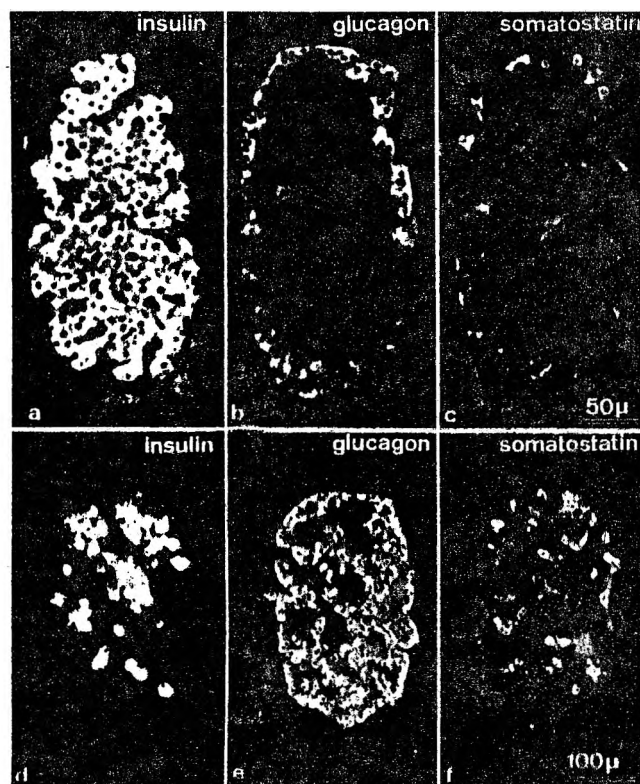
4. โรคเบาหวานแบบหวนกลับได้ (Transient diabetes) นั้นอาจกระทำให้เกิดขึ้นได้โดยการให้สารที่มีคุณสมบัติต้านเมสซังจิวิทยาในการยับยั้งการหลั่งของ insulin สารเหล่านี้ ได้แก่ Mannoheptulose, dioxide เป็นต้น

ข้อคิดเห็นจากการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของเซลล์ตับอ่อนต่อระบบเอ็นโดไครน์และการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วย ก่อให้เกิดเป็นสมมติฐานที่ได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน สมมติฐานนี้กล่าวว่าโรคเบาหวานหลาย ๆ แบบเป็นผลมาจากการทำงานเสื่อมทรามลงของอวัยวะเนื้อเยื่อ (เซลล์ตับอ่อน) มากกว่าที่จะเป็นสาเหตุจากการขาด insulin เพียงอย่างเดียว แต่ไม่ว่าข้อคิดเห็นหรือสมมติฐานนี้จะถูกต้องหรือไม่ก็ตาม อย่างน้อยที่สุดก็สามารถทำให้มีความเข้าใจในความซับซ้อนของสภาพพยาธิวิทยาและพยาธิสรีรภาพของโรคเบาหวานได้ดีขึ้นกว่าเดิม

นอกจากจะมีการศึกษาบทบาทของฮอร์โมนที่อยู่ในเซลล์ตับอ่อนที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานแล้ว ยังได้มีผู้ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ตับอ่อนที่ผลิตฮอร์โมน (โดยเฉพาะ insulin) กับฮอร์โมนจากแหล่งอื่น ๆ ที่อยู่นอกเซลล์ตับอ่อน โดยการให้ฮอร์โมนเหล่านี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ ฮอร์โมนเหล่านี้ได้แก่ สิ่งสกัดจากส่วนหน้าของต่อมใต้สมอง ฮอร์โมนกระตุ้นการเจริญเติบโตจากต่อมใต้สมอง, ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตและไทรอยด์ เป็นต้น โดยการเสนอข้อสมมติฐานว่า ผลกระทบทางเมตาบอลิซึมของฮอร์โมนเหล่านี้จะทำให้เกิดสภาวะการณ์ที่จะนำไปสู่การเพิ่มความ

ต้องการและการหลั่งของ insulin ซึ่งจะนำไปสู่
สภาวะการสร้าง insulin ไม่ได้เพียงพอต่อความ
ต้องการและการหลั่งของ insulin ซึ่งนำไปสู่
สภาวะการสร้าง insulin ได้ไม่เพียงพอต่อความ
ต้องการใช้ สมมติฐานนี้ได้นำมาใช้อธิบายกล-
วิชา การทำให้เกิดอาการโรคเบาหวานได้ใน

ผู้ที่ได้รับน้ำตาลในปริมาณสูงมากพอที่จะทำให้
มีปริมาณน้ำตาลในเลือดสูงอยู่ตลอดเวลา 24
ชั่วโมง แต่พบว่าปรากฏการณ์อื่นหลังนี้มีผล
ยืนยันในสัตว์ตระกูลแมวเพียงตระกูลเดียวเท่า-
นั้น ผลในสัตว์ตระกูลอื่นๆ ยังไม่แน่นอน
อย่างไรก็ดีได้มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีความ



ภาพที่ 1 ผลการทำภูมิคุ้มกันเรืองแสงในเนื้อเยื่อตับอ่อนเพื่อแสดงบริเวณที่มีการสร้างอินซูลิน, กลูคาگون และ
โซมาโตสแตตินตามลำดับ

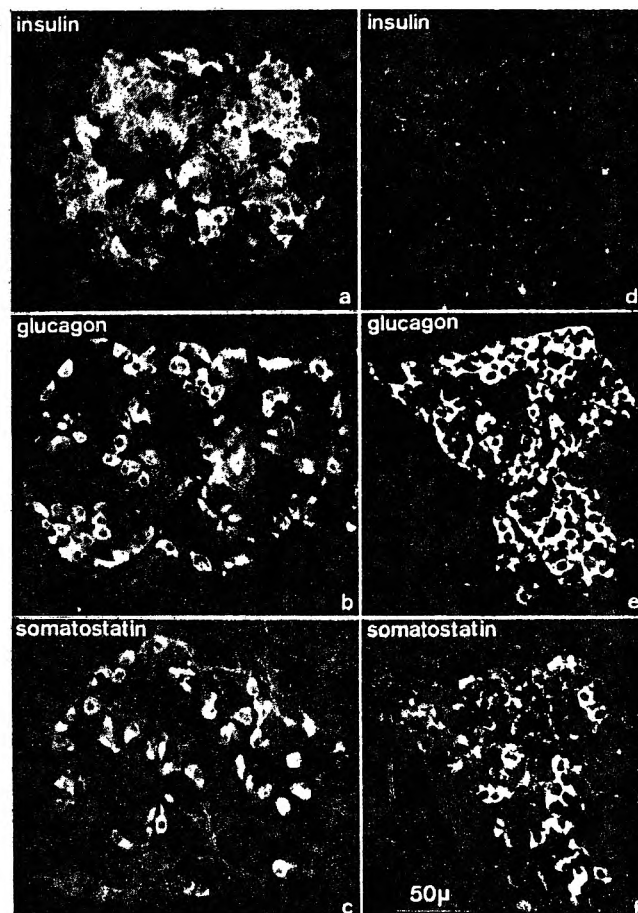
เอ, บี และ ซี เป็นภาพแสดงให้เห็นถึงการสร้างในเนื้อเยื่อตับอ่อนปกติไร้พยาธิสภาพ

ดี, อี และ เอฟ เป็นภาพแสดงให้เห็นถึงการสร้างในเนื้อเยื่อตับอ่อนที่ทำให้พยาธิสภาพของโรค
เบาหวานเมื่อได้รับ Streptozotocin เข้าไปจำนวน 45 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

จะเห็นได้อย่างชัดเจนว่า จำนวนเซลล์เบตาซึ่งเป็นแหล่งสร้างอินซูลินได้ลดจำนวนลงอย่างมีนัยสำคัญ
ในขณะที่เซลล์ที่สร้างกลูคาгонและโซมาโตสแตตินได้เพิ่มทวขงทั้งจำนวนและสมรรถนะ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง
ในการสร้างกลูคาгон

สัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนเพคกับโรคเบาหวาน
เนื่องจากเซลล์ตับอ่อนในสัตว์หลายๆ
ตระกูลรวมทั้งคนด้วย แต่กลไกของความ

สัมพันธ์ยังไม่เป็นที่กระจ่างชัดในปัจจุบัน นอก
จากนั้นอาการโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นเพียง
ชั่วคราวอาจเกิดขึ้นได้จากสารพิษและสิ่ง



ภาพที่ 2 การเปรียบเทียบการสร้างอินซูลิน, กลูคากอน และโซมาโตสแตตินในเนื้อเยื่อตับอ่อนของบุคคลปกติ
กับของบุคคลป่วยโรคเบาหวานเรื้อรังแบบวัยเยาว์ โดยใช้กรรมวิธีแบบภูมิคุ้มกันเรืองแสง

เอ, บี และ ซี แสดงให้เห็นบริเวณที่มีการสร้างอินซูลิน, กลูคากอน และโซมาโตสแตติน ตาม
ลำดับในเนื้อเยื่อตับอ่อนของบุคคลปกติ

ดี, อี และ เอฟ แสดงให้เห็นบริเวณที่มีการสร้างอินซูลิน, กลูคากอน และโซมาโตสแตติน ตาม
ลำดับในเนื้อเยื่อตับอ่อนของบุคคลป่วยโรคเบาหวาน

จะเห็นว่า สมรรถนะในการสร้างอินซูลินในบุคคลป่วยโรคเบาหวานได้ลดต่ำลงมาอย่างมีนัยสำคัญ
ซึ่งจนแทบหมดไป ในขณะที่การสร้างกลูคากอนรวมทั้งโซมาโตสแตตินกลับเพิ่มขึ้นทั้งสมรรถนะและจำนวน

กระตุ้นบางอย่าง ซึ่งอาจโดยการรบกวนการใช้ กลูโคสของเซลล์ หรือ โดยทำให้มีการหลั่งสาร จากระบบซิมพาเทติก ของระบบประสาทส่วน กลาง

อินซูลิน (insulin) เป็นฮอร์โมนที่ผลิต โดยเซลล์เบต้าของตับอ่อนมีลักษณะโครงสร้าง ทางเคมีเป็นจำพวกโปรตีนที่มีขนาดโมเลกุลค่อนข้างเล็ก โดยจะประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย คือ หน่วยย่อย A และ B ซึ่งจะมีอนุสมการอะมิโน จำนวน 21 และ 30 หน่วยตามลำดับ การ ศึกษาโครงสร้างตลอดจนการสังเคราะห์ insulin นั้น อาจกล่าวได้ว่าได้มีการกระทำสำเร็จเสร็จ สิ้นไปตั้งแต่ปี 1972 หน่วยย่อยทั้งสองของ โครงสร้างของ insulin นั้นจะมีการเชื่อมติดต่อกัน เป็นโมเลกุลเดียวกันที่ 2 ตำแหน่ง คือ

ก. ระหว่างตำแหน่งที่ 7 ของโครงสร้าง ของแต่ละหน่วยย่อย A

ข. ระหว่างตำแหน่งที่ 20 ของโครง-
สร้างของหน่วยย่อย A กับตำแหน่ง
ที่ 19 ของหน่วยย่อย B

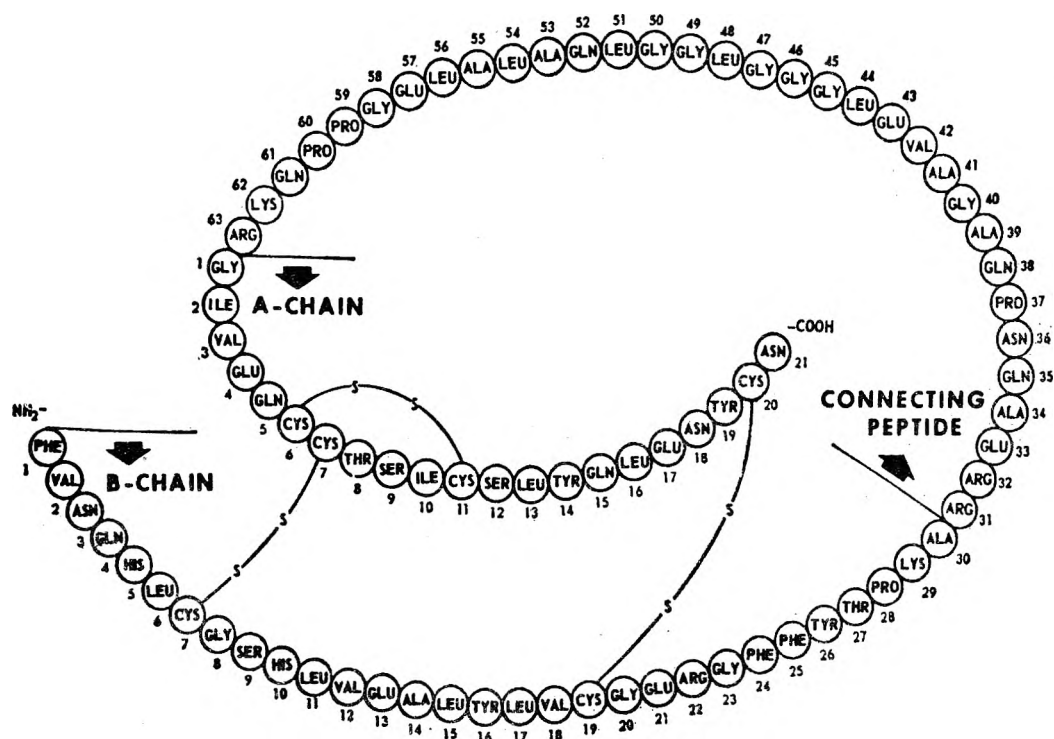
และ ค. นอกจากนั้นยังมีการยึดกันภายในโครงสร้างของหน่วยย่อย A ด้วย ทั้งนี้จะ เป็นการยึดกันด้วยแรง disulphide ทั้ง 3 แห่ง

จากการศึกษาถึงโครงสร้างและส่วน ประกอบทางเคมีของ insulin ในสัตว์นานา ตระกูล ปรากฏผลว่ามีลักษณะจำเพาะความ

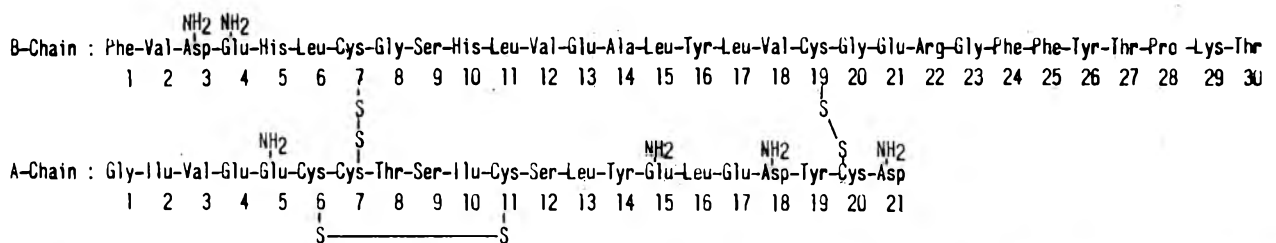
ผันแปรของวงศ์เกี่ยวกับลำดับตำแหน่งของ อนุสมการอะมิโนไม่ต่ำกว่า 2 ตำแหน่ง ตำแหน่ง จากจำนวนทั้งหมด 51 ตำแหน่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตำแหน่งที่ 8-10 กับ 12-14 ของหน่วยย่อย A และตำแหน่งปลาย C และ ปลาย N ของโครงสร้างของหน่วยย่อย B ขณะเดียวกันก็พบมีสัตว์หลายวงศ์ที่มีส่วนประกอบ และลำดับโครงสร้างของ insulin ที่เหมือนกัน ทุกประการ และแม้แต่บางวงศ์เองสัตว์ที่อยู่ใน วงศ์ที่คล้ายคลึงกันกลับมีความต่างกันมากกว่า สัตว์ที่อยู่ในวงศ์ต่างกัน ดังนั้นจึงเป็นการยาก ที่จะทำการจำแนกลำดับชั้นของวิวัฒนาการของ insulin ในสัตว์

เมื่อศึกษาบทบาทของสมรรถนะเชิง ชีววิทยาของลักษณะโครงสร้างของ insulin จะ เห็นว่ามีส่วนสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนรูป ลักษณะของโครงร่างของโมเลกุลของ insulin เช่นเดียวกัน แต่ความแตกต่างกันของลำดับ ของกรดอะมิโนในโครงสร้างก็มีส่วนรับผิดชอบ และ/หรือเกี่ยวข้องกับฤทธิ์/ความแรงของ insulin คุณลักษณะของส่วนประกอบของโครง สร้างส่วนกลางของหน่วยย่อย A อาจมีความ สำคัญมากที่สุดทางคุณสมบัติจำเพาะวงศ์ของ insulin แต่ก็มิได้หมายความว่าส่วนอื่นๆ ของ โครงสร้างของโมเลกุลจะมีความสำคัญที่น้อยกว่า และความจำเพาะของการใช้แทนกับของ

insulin ในสัตว์วงศ์ต่างๆ กันก็เป็นส่วนหนึ่งที่ แรงของฤทธิ์ ก็ได้ผลสรุปออกมาในทำนอง
ได้ทำการศึกษาร่วมกัน ไปกับการศึกษาความ เดียวกัน



ภาพที่ 3 ตัวอย่างลำดับของกรดอะมิโนในโครงสร้างปฐมภูมิทางเคมีของสายโพลีเพปไทด์เดี่ยว (โพรอินซูลิน) ในภาพจะแสดงให้เห็นถึงลักษณะการตัดสายโพลีเพปไทด์ออกเป็นหน่วยย่อยแล้วมีการเชื่อมต่อเข้าเป็นโมเลกุลเดียวกันที่ตำแหน่งต่างๆ กัน



ภาพที่ 4 ลำดับของกรดอะมิโนในโครงสร้างทางเคมีของอินซูลินในคน ซึ่งจะประกอบด้วยหน่วยย่อยหรือสายย่อย เอ และ บี ซึ่งมีกรดอะมิโนจำนวน 21 และ 30 อนุกรมตามลำดับ ทั้งสองสายย่อยนี้เชื่อมเข้าเป็นโมเลกุลเดียวกันที่ตำแหน่งที่ 7 ของสาย เอ กับตำแหน่งที่ 7 ของสายบี และตำแหน่งที่ 20 ของสายเอกับตำแหน่งที่ 19 ของสายบี ในสายเอนั้นยังพบมีการเชื่อมกันภายในระหว่างอนุกรมที่ 6 กับที่ 11 อีกด้วย

กลูคาгон (glucagon) เป็นฮอร์โมนอีกตัวหนึ่งที่สร้างขึ้นโดยเซลล์ตับอ่อน (เซลล์อัลฟา-2) มีบทบาทในการสลายตัวของแป้งที่ตัวออกเป็นน้ำตาล ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง กระบวนการศึกษาการกลูคาгонนี้ยังกระทำกันน้อยเมื่อเทียบกับ insulin ดังนั้นของความสำคัญของมันในด้านสรีรชีวภาพจึงมีอยู่น้อย ปัจจุบันจึงทราบเพียงบทบาทในการทำให้เกิดสารคีโตนและกระตุ้นการสลายไขมันของเยื่อไขมันกับการสังเคราะห์น้ำตาลกลูโคสจากสารอื่น ๆ (gluconeogenesis) ในตับในการศึกษานอกร่างกาย นัยสำคัญของบทบาทของกลูคาгонภายในร่างกายยังไม่เป็นที่กระจ่างชัด

กลูคาгонมีลักษณะโครงสร้างทางเคมีเป็นโปรตีนสายเดี่ยวประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 29 อนุโมล ซึ่งแปรเปลี่ยนมาจากโมเลกุลต้นกำเนิดขนาดใหญ่ที่เรียกว่า proglucagon นอกจากจะพบมีการผลิตจากเซลล์อัลฟา-2 ของตับแล้ว ยังพบมีการสร้างในเซลล์บุผิวของระบบทางเดินอาหารซึ่งมีโครงสร้างของเซลล์แบบเดียวกับเซลล์อัลฟา-2 ของตับอ่อน เมื่อมีการพิสูจน์กับทางสมรรถนะภูมิคุ้มกันระหว่างกลูคาгонที่ได้จากเซลล์ตับอ่อนกับที่ได้จากแหล่งอื่นๆ ปรากฏว่ามีความพ้องเหมือนกันหมด แต่อย่างไรก็ดีกลวิธีของการ

ควบคุมการสร้างขึ้นภายในเซลล์ที่แน่นอนนั้นยังไม่เป็นที่กระจ่างชัด

การวัดหาปริมาณกลูคาгонในน้ำเลือดนี้กระทำได้ด้วยกรรมวิธีทางภูมิคุ้มกันรังสีโดยใช้ antisera ที่จำเพาะพิเศษอันเนื่องมาจากการมีปฏิกิริยาข้ามกับปัจจัยหรือสารในระบบทางเดินอาหารที่มีความคล้ายกับ glucagon มาก พบว่าในบุคคลปกติ การผลิตกลูคาгонจะถูกกระทบได้เนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดเป็นสาเหตุใหญ่ นั่นคือยิ่งปรากฏมีความเข้มข้นของน้ำตาลในเลือดสูงมากขึ้นเท่าใด ปริมาณของกลูคาгонในเลือดก็จะเพิ่มขึ้นมากเท่านั้น ในอัตราแปรตามกัน ผลของระดับน้ำตาลในเลือดที่มีต่อระดับกลูคาгонนั้นสืบเนื่องเป็นผลโดยตรงกับเซลล์อัลฟา-2

ประเภทหรือชนิดของโภชนาหารก็ส่งผลต่อการสร้างกลูคาгонเช่นเดียวกัน พบว่าอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตจะลดการหลั่งของกลูคาгон ในขณะที่อาหารโปรตีนและไขมันช่วยกระตุ้น สาเหตุหรือปัจจัยกระทบอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการหลั่งกลูคาгонของร่างกายได้แก่การออกกำลังกาย, ความกังวล หรือ/และความเครียด ซึ่งจะช่วยเพิ่มระดับของกลูคาгонในระบบไหลเวียนของเลือด

ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีการเปลี่ยนแปลงการควบคุมการหลั่งกลูคาгон เมื่อมีภาวะ

น้ำตาลในเลือดสูงโดยเฉพาะเมื่อมีอาการร่วมกับการมีคีโตนในเลือดและมีภาวะความเป็นกรด-ด่างของเลือดเป็นกรด การขาดการหลั่งกลูคาگونจะหมดไป โดยทำนองเดียวกัน ในกรณีของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ต้องพึ่งการบำบัดด้วย insulin และเกิดมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดขึ้น ไม่พบมีปฏิกิริยาสนองกลับของร่างกายผู้ป่วยที่จะเร่งผลิตกลูคาгонออกมาถึงคนปกติ ระดับของกลูคาгонที่เพิ่มขึ้นในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานจึงอาจเป็นผลเนื่องจากการขาด insulin เพราะเมื่อให้ insulin เข้าไปทางเส้นเลือดหลาย ๆ ชั่วโมงต่อมาจะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดลงมาได้ แต่ผลของ insulin ดังที่ว่าจะลดต่ำลง และ/หรือ ไม่ปรากฏเกิดขึ้น หากมีการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตเข้าไป ดังนั้น ปัจจัยกระทบร่วมที่มีส่วนในการทำให้มีกลูคาгонในเลือดสูงผิดปกติจึงเป็นสิ่งที่มองข้ามไปไม่ได้ อย่างเช่นในกรณีของการเกิดอาการโรคเบาหวานขึ้นนั้น อาจเนื่องมาจากการเพิ่มการหลั่งของกลูคาгонอย่างผิดปกติก็เป็นได้ อย่างไรก็ตามได้มีการสังเกตจากการศึกษาผู้ป่วยโรคเบาหวานกลุ่มหนึ่งที่ต้องอาศัยการบำบัดด้วย insulin พบว่าปริมาณกลูคาгонในเลือดที่สูงผิดปกตินี้ ไม่ได้แปรตามระดับความรุนแรงของโรคเลย และพบว่า arginine ซึ่งเป็นกรดอะมิโนตัวหนึ่ง

สามารถส่งผลกระทบต่อให้เกิดภาวะกลูคาгонในเลือดสูงผิดปกติขึ้นได้ แต่ข้อมูลนี้ยังต้องการการวิจัยสนับสนุนเพิ่มเติม

Somatostatin เป็นสายเพปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 14 อนุโมล การศึกษาในระยะแรก ๆ โดยใช้ somatostatin ที่สกัดได้จากต่อมไฮโปธาลามัส ปรากฏผลว่าสารตัวนี้สามารถยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมนกระตุ้นความเจริญเติบโตของร่างกาย, กลูคาгонและ insulin ต่อมาได้มีการนำมาใช้ศึกษาหาบทบาทของฮอร์โมนบางชนิดที่เพิ่มขึ้น (ฮอร์โมนกระตุ้นความเจริญเติบโตของร่างกายกับ กลูคาгон) ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และพบว่าทำให้ somatostatin เข้าไปในร่างกายผู้ป่วยจะสามารถลดระดับกลูคาгонและกลูโคสในน้ำเลือดลงได้ นอกจากนั้นการให้ somatostatin ในระหว่างที่ถอนการให้ insulin จะสามารถป้องกันมิให้เกิดภาวะความเป็นกรดของเลือดเนื่องจากสารคีโตนในผู้ป่วยได้ แต่ผลประการหลังนี้ยังต้องการข้อยืนยันทางการวิจัย

ข้อสังเกตที่มีนัยสำคัญพอ ๆ กันคือ การค้นพบว่าเซลล์ตับอ่อนก็มีส่วนที่สามารถผลิต somatostatin ได้ ซึ่งพบว่าเซลล์นี้มีส่วนคล้ายคลึงกับเซลล์อัลฟาที่ผลิตกลูคาгон แต่ยังคงมีการเพิ่มเติมข้อสนเทศเกี่ยวกับความ

สำคัญทางสรีรชีวภาพร่วมกันระหว่างเซลล์
เอ็นโดไครน์ทั้ง 3 ชนิดที่ผลิต somatostatin,
กลูคาگون และ insulin นอกจากนั้น การที่
จำนวนของเซลล์อัลฟาและเซลล์บีต่ำเพิ่มขยาย
ขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวานเมื่อมีปริมาณ soma-
tostatin สูงขึ้น อาจจะเป็นข้อเสนอให้เห็นถึง
ความสำคัญของความสัมพันธ์ระหว่างการผลิต
ฮอร์โมนเหล่านี้กับกายรูป (morphology)

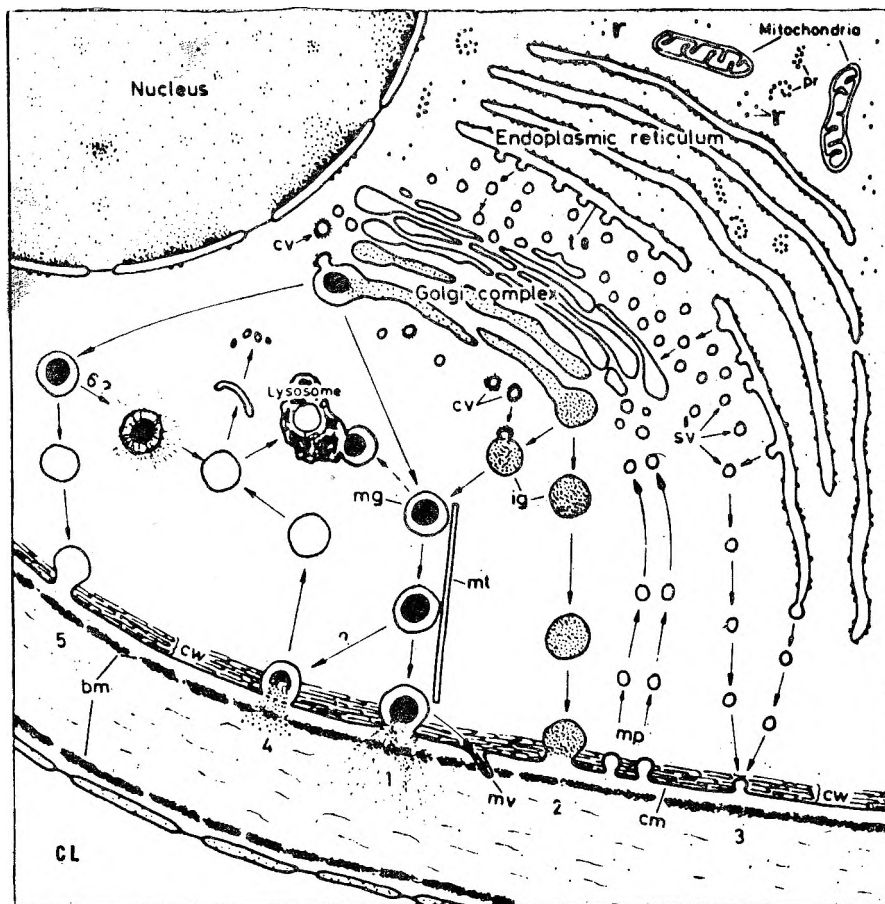
ชีวสังเคราะห์ของ insulin

เซลล์บีของตับอ่อนเป็นส่วนเนื้อเยื่อ
ร่างกายที่ทำการผลิต insulin โดยมีการ
สังเคราะห์เป็น proinsulin ก่อน (แต่ข้อสันเทศ
ในปัจจุบันนี้ยังบ่งว่าน่าจะมีการสร้างสารตัวเริ่ม
ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า proinsulin ก่อนที่
จะมาเป็น proinsulin และ insulin ตามลำดับ)
ความสำคัญของ proinsulin ที่มีต่อกระบวนการ
ชีวสังเคราะห์ของ insulin นั้น อยู่ที่การเรียง
ลำดับของอนุมูลกรดอะมิโนที่มีอยู่ในสายโปรตีน
หรือสายเพปไทด์นั้น ซึ่งจะพันโดยให้มีการ
สร้างแรงยึดเหนี่ยวแบบ disulphide bridges
ทั้งในระหว่างและภายในสายเพปไทด์ ณ
ตำแหน่งที่ถูกต้องและมีสมรรถนะสูงสุด อันจะ
ส่งผลขั้นที่สุดให้ได้มีโครงสร้างทุติยภูมิที่สม-
บูรณ์แบบและมีชีวสมรรถนะในการทำงาน

proinsulin ที่ได้จะถูกย่อยตัดแบ่งโครง-
สร้างสายเพปไทด์ออกบางส่วนโดยอาศัย

กระบวนการเอนไซม์ ทำให้ได้ insulin ออกมา
ถ้าหาก proinsulin ถูกย่อยด้วย trypsin จะทำ
ให้ได้ insulin ที่ผิดปกติไปเพราะปลาย C ใน
โครงสร้างของหน่วยย่อยถูกตัดหายไป ตัวของ
proinsulin เองก็จะมีชีวสมรรถนะในการลดน้ำตาล
ในเลือดต่ำกว่าของ insulin มาก และมีสัม-
พรรคภาพ (affinity) ที่ไม่แน่นอนและค่อนข้างต่ำกับ antiinsulin antisera insulin
จะเปลี่ยนแปลงมาจาก proinsulin ซึ่งประกอบ
ด้วยสายเพปไทด์ 2 หน่วยย่อย คือ หน่วยย่อย
A กับ B ซึ่งทั้งสองหน่วยย่อยนี้จะเชื่อมโยงกัน
ด้วยสายเชื่อมเพปไทด์ C ซึ่งจะประกอบด้วย
อนุมูลกรดอะมิโนต่าง ๆ กันและมีขนาดของ
สายต่างกันด้วย ทั้งนี้แล้วแต่ลักษณะจำเพาะ
ของสัตว์แต่ละวงศ์แต่ละตระกูล

เมื่อพิจารณาในเชิงชีวเคมี จะเห็นว่าชีว
สังเคราะห์ของ proinsulin จะแตกต่างจากกัน
ในขั้นมูลฐานในสัตว์แต่ละชนิด ขบวนการสัง-
เคราะห์ระยะแรกที่สุดได้แก่การขนถ่ายนำเอา
กรดอะมิโนเข้าสู่เซลล์บีตัว หรืออาจสังเคราะห์
ขึ้นเองก็ได้ภายในเซลล์ เมื่อผ่านขั้นตอนของ
การกระตุ้นหรือเปลี่ยนกรดอะมิโนให้อยู่ในรูป
ที่พร้อมจะถูกนำไปโดย sRNA แล้ว ก็จะมี
การสร้างสายเพปไทด์บน mRNA ซึ่งอยู่ติดกับ
polyribosomes ของ RER (RER เป็นคำที่
ย่อมาจาก rough endoplasmic reticulum)



ภาพที่ 5 แสดงลักษณะและลำดับขั้นตอนของกระบวนการสร้าง เส้นใยเซลลูโลส และหลั่งของอินซูลินในเซลล์เบต้าของเนื้อเยื่อตับอ่อน (ดูคำบรรยายประกอบภาพจากหัวข้อ “ชีวสังเคราะห์ของอินซูลิน”)

ในภาพ	r	หมายถึง	ไรโบโซมอิสระ
	pr	หมายถึง	กลุ่มไรโบโซม
	cv	หมายถึง	หน่วยของเซลล์ที่มีลักษณะเป็นถุง มีผนังหนา ซึ่งพบมากในบริเวณของกอลจิคอมเพล็กซ์
	ig	หมายถึง	เม็ดสะสมที่ยังไม่พร้อมจะหลั่งอินซูลิน
	mg	หมายถึง	เม็ดสะสมที่พร้อมจะหลั่งอินซูลิน
	mt	หมายถึง	หน่วยของเซลล์ที่มีลักษณะเป็นท่อเล็ก ๆ
	cw	หมายถึง	ส่วนของเซลล์ที่อยู่ติดจากเยื่อเซลล์เข้ามา
	mp	หมายถึง	ไมโครไฟโนไซต์
	bm	หมายถึง	ส่วนที่อยู่ระหว่างเยื่อเซลล์ติดจากเยื่อเซลล์ออกไป
	mv	หมายถึง	ไมโครเวลล์หรือส่วนที่ยื่นออกจากเยื่อเซลล์
	cm	หมายถึง	เยื่อเซลล์

จากนั้นต้องมีการนำไปยังส่วนของเซลล์ที่เรียกว่า Golgi Complex ซึ่งจะเป็นบริเวณที่มีการสะสมของ proinsulin และ insulin การสะสมนี้จะทำให้มีลักษณะเป็นเม็ดเล็ก (granules) และหลุดออกจากผิว golgi complex ในขั้นตอนนี้อาจจะมีการเปลี่ยนแปลงจนได้เป็น 3 รูปแบบคือ

ก. มีการสะสมเป็นเม็ดที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

หรือ ข. ถูกทำลายด้วย lysosomes

หรือ ค. หลั่งโดยวิธีใดวิธีหนึ่งในกระบวนการที่เป็นไปได้ทั้งหมด 6 ทาง

ค. 1 เม็ดสะสมที่ mature แล้วจะมีการหลั่งให้ฮอร์โมนออกสู่กระแสเลือดส่วนของเยื่อผนังของเม็ดสะสมที่คงเหลืออยู่จะรวมตัวเป็นเนื้อเดียวกับเยื่อเซลล์ของเซลล์บีต้า

ค. 2 มีการหลั่งของเม็ดสะสมที่ยังไม่พร้อม

ค. 3 มีการหลั่งในขั้นตอนก่อนการสะสมรวมตัวที่ golgi complex

ค. 4 มีการหลั่งเนื่องจากการเพิ่มสมรรถนะการซึมผ่านที่ตำแหน่งที่มีการติดกันระหว่างผนังของเม็ดสะสมกับเยื่อเซลล์ของเซลล์บีต้า

ค. 5 มีการหลั่งออกจากเม็ดสะสมซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของ insulin

ค. 6 มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของสิ่งที่อยู่ภายในเม็ดสะสม ทำให้ถูกทำลายได้ด้วย lysosomes หรือกระบวนการอื่นๆ

เนื่องจากส่วนประกอบภายในเม็ดสะสมเป็น insulin มากกว่าที่จะเป็น proinsulin หรืออื่นๆ (pre-proinsulin ?) ดังนั้นขั้นตอนของการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างสายเพปไทด์ที่ระหว่างขั้นตอนการมีชีวิตรังเคราะห์ที่ RER กับขั้นตอนการเป็นเม็ดสะสมที่พร้อมที่จะหลั่ง insulin ออกมานั้นคืออาจเป็นขั้นตอนหนึ่งหรือทุกขั้นตอนระหว่าง

1. ก่อนที่จะมีการสะสมรวมตัวกันที่ golgi complex

2. ขณะที่กำลังสะสมรวมตัวที่ golgi complex

และ 3. ขณะที่กำลังจะหลุดหรือแยกหลุดแล้วจาก golgi complex

การสะสม insulin เซลล์ตับอ่อนของบุคคลปกติจะมีปริมาณ insulin ในจำนวนที่เกินพอในกรณีฉุกเฉินที่ต้องการใช้ insulin อย่างรีบด่วน คนปกติจะมีการหลั่ง insulin ออกมาประมาณ 30-50 I.U. ต่อวัน และเป็นจำนวนที่ต้องการเพื่อรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในภาวะสมดุลปกติ ในผู้ป่วยรายที่ต้อง

มีการผ่าตัดเอาตับอ่อนออกหมด ปริมาณทั้งหมดของ insulin ที่มีอยู่ในตับอ่อนของคนจะอยู่ในเกณฑ์ระหว่าง 2-4 I.U. ต่อน้ำหนักเนื้อเยื่อ 1 กรัม หรือประมาณ 200 I.U. ต่อตับอ่อน และเนื่องจาก insulin สามารถละลายได้อย่างดีใน pH ของเซลล์ ดังนั้นจึงต้องมีการสะสมและเก็บไว้ในรูปซึ่งสามารถป้องกันการหลั่งออกทันที ซึ่งจะยังผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำลงมากอย่างเฉียบพลันทันที แต่หลักฐานที่มีอยู่ในขณะนี้ไม่สามารถที่จะตอบได้อย่างสมบูรณ์ว่า สิ่งที่จะสะสมอยู่ภายในเม็ดสะสมนั้นอยู่ในรูปแบบใดระหว่าง

ก. เป็นรูป insulin อิสระซึ่งมีชีวิตสมรรถนะเต็มพร้อม

ข. เป็นรูประหว่างการเปลี่ยนแปลงจาก proinsulin ไปเป็น insulin

ค. เป็นรูป insulin ที่จับอยู่กับโปรตีนจำเพาะ

หรือ ง. เป็นรูป insulin จับกลุ่มกันโดยมีอนุโมลสังกะสีอยู่ด้วย แต่หลักฐานที่สามารถบ่งชี้ได้ชัดเจนที่สุดได้แสดงให้เห็นว่า insulin ที่สะสมอยู่ภายในเม็ดสะสมนั้นน่าจะรวมอยู่ในรูปของกลุ่มประกอบด้วย insulin จำนวน 6 โมเลกุล มากกว่าแบบอื่น

การควบคุมการหลั่ง insulin

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วแต่ต้น ซึ่งอาจสรุป

ได้อย่างกว้างๆ ไว้ว่า การควบคุมการหลั่ง insulin สู่กระแสเลือดนั้นเป็นการผสมผสานหน้าที่, ผลกระทบ และ/หรือปฏิกิริยาระหว่าง

1. โภชนาหาร
2. สาร substrates
3. ฮอร์โมน

และ 4. ระบบประสาทส่วนกลาง

โภชนาหารและ substrates

โดยทั่วๆ ไปแล้ว ได้เป็นที่ยอมรับกันว่า insulin เป็นฮอร์โมนอันดับแรกที่ทำหน้าที่ควบคุมการใช้และการสะสมสารจำพวกคาร์โบไฮเดรต จากการศึกษาสภาวะการกระตุ้นให้มีการหลั่งของ insulin ในสัตว์วงศ์ต่างๆ เปรียบเทียบกับคน ปรากฏว่ามีสารโภชนาหารอยู่หลายตัวที่สามารถเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญต่อการหลั่งได้เท่าๆ กับกลูโคส ซึ่งน้ำตาลชนิดกลูโคสยังคงเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่สุดในคน ในขณะที่กรดอะมิโนเป็นตัวที่สำคัญที่สุดในตระกูลคางคกที่ต้องอาศัยซากเน่าหรือสารโปรตีนที่ถูกทำลายบ้างแล้วบางส่วนหรือกรดไขมันขนาดเล็กรวมทั้งอนุพันธ์ของมันจะเป็นตัวกระตุ้นที่มีสมรรถนะสูงต่อการหลั่ง insulin ในสัตว์เคี้ยวเอื้อง จากการศึกษาเปรียบเทียบนี้ทำให้สรุปได้ว่า ในขณะที่สารหนึ่งเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่สุด จะมีสารตัวอื่นๆ มาช่วยในการกระตุ้นให้มีการหลั่ง insulin ออกมาไม่ว่าโดย

ทางตรงหรือทางอ้อมหรืออาจกล่าวได้เป็นอีก
นัยหนึ่งว่า การกระตุ้นให้มีการหลั่งโดยสาร
ต่าง ๆ นั้นจะเป็นได้ทั้งกลวิธานจำเพาะยิ่งกับ
กลวิธานที่จำเพาะน้อยกว่า การกระตุ้นแบบที่
จำเพาะน้อยกว่าเป็นผลสะท้อนทางอ้อมในการ
กระตุ้นอันเนื่องมาจาก

ก. อาหารที่รับประทานเข้าไป

ข. การผลิตสารจำพวก pyruvate,
citrate เป็นต้น

ค. สารอื่น ๆ เช่น ATP, NADH,
NADPH เป็นต้น

ซึ่งตรงกันข้ามกับการกระตุ้นแบบจำเพาะ
ยิ่ง การกระตุ้นแบบนี้เป็นผลจาก

1. พวกลำไส้กลางที่เกิดจากการเปลี่ยน
แปลงโดยตรงของสารตั้งต้น เช่น จาก
glucose-6-phosphate

2. โครงสร้างของสารตั้งต้นนั้นเอง เช่น
อนุพันธ์ของกรดอะมิโนซึ่งอนุมาณการมีตำแหน่ง
รับ (receptor) ที่สามารถจำแนกอนุพันธ์ที่ยัง
ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงและทำปฏิกิริยากันกับ
สารนั้น

เมื่อพิจารณาถึงผลในการเป็นฮอร์โมน
ควบคุมการสะสมคาร์โบไฮเดรตของ insulin
แล้ว นำที่จะเปลี่ยนคำนิยามผลกระทบอันให้
รัดกุมยิ่งขึ้น กล่าวคือ insulin จะทำหน้าที่เป็น

ฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการจำกัดหรือละแหล่ง
สะสมพลังงาน แต่ในสัตว์บางชนิดนั้น insulin
จะทำหน้าที่เป็นฮอร์โมนหลักในการเก็บสะสม
สารให้พลังงาน และภายใต้สภาวะการณ์ที่ต่าง
ไปโดยสิ้นเชิงของการมีได้โภชนาหารนั้น ตัว
ของ insulin ร่วมกันกับกลวิธานที่ควบคุมการ
หลั่งจะต้องมีความสามารถในการปรับสมดุล
ในทุกสภาพการสิ่งแวดล้อม ปรากฏการณ์เช่น
ที่ว่่านี้ได้มีหลักฐานว่าพบได้ในคนทั้งบุคคลปกติ
และผู้ป่วยเบาหวาน

ฮอร์โมนและสารอื่น ๆ นอกเหนือไป จากโภชนาหาร

จากการศึกษากระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ
การหลั่งของ insulin ที่มีอยู่ในปัจจุบัน เรา
สามารถจำแนกออกได้เป็น 10 กลุ่ม ดังนี้

1. จูทรบ (receptors) ที่อยู่บนเยื่อ
เซลล์หรือภายในเซลล์สำหรับสารกระตุ้น (เช่น
กลูโคส, กรดอะมิโน เป็นต้น)

2. จูทรบบเยื่อเซลล์ที่ร่วมกับ adeny-
late cyclase เช่น สำหรับสารแทน (agonist)
 α - และ β - adrenergics, กลูคาγον, PGs
 เป็นต้น

3. Adenylate cyclase

4. สารที่มีผลกระทบต่อบรรบบ cAMP
เช่น protein kinase, phosphoprotein phos-
phatase

5. อนุมูล Ca^{2+} และกลไกการย้ายโยกที่ของมัน

6. ส่วนองค์ประกอบเล็กๆ บางอย่างในเซลล์บีต้า

7. ระบบสารกระทบที่ทำให้เกิดการหลอมเชื่อมเยื่อเซลล์

8. ระบบตัวรับและตัวส่งผลกระทบทางพาราซิมพาเทติก

9. ระบบยับยั้ง α -adrenergic

10. สารตั้งต้นอื่นๆ เช่น ATP เป็นต้น

จากสาเหตุต่างๆ ทั้ง 10 อย่างนี้บางอย่างที่ได้มีการอธิบายไปแล้วตั้งแต่ต้น ดังนั้นในที่นี้จะอภิปรายเพิ่มเติมเกี่ยวกับสาเหตุเหล่านี้เพียงบางประการซึ่งมีหลักฐานที่พอฟังได้มาสนับสนุน จากการศึกษาถึงการมีส่วนร่วมในการกระตุ้นให้มีการหลั่งของ insulin จากเซลล์บีตานั้น มีหลักฐานว่า cAMP และระบบต่างๆ ที่มันเกี่ยวข้อง เช่น จุลรีบบนเยื่อเซลล์ที่เชื่อมกับ adenylate cyclase, adenylate cyclase เป็นต้น จะมีส่วนร่วมบ้างบางส่วนในการควบคุมการหลั่ง insulin และพบว่าระบบเหล่านี้ นอกจากจะมีการควบคุมกันเองแล้ว ก็ยังถูกควบคุมด้วยระบบประสาทส่วนกลาง

มีหลักฐานต่างๆ มากพอที่จะสนับสนุนให้เห็นถึงความสำคัญของระบบประสาทส่วน

กลางที่เข้ามามีส่วนร่วมในการควบคุมการสนองตอบในการหลั่ง insulin ของเซลล์บีต้า เมื่อมีสิ่งกระตุ้นจำเพาะบางอย่างมากระทบ โดยเฉพาะการเพิ่มการหลั่ง insulin เมื่อมีกระตุ้นเส้นประสาท Vagus โดยตรง และผลทางเภสัชวิทยาของสารบางตัวที่มีต่อ α - และ β -adrenergics โดยพบที่ปลายประสาทและ ganglia ของระบบประสาทอัตโนมัติในเซลล์ตับอ่อนของสัตว์หลายๆ วงศ์ ซึ่งปลายประสาทเหล่านี้จะใกล้กับพื้นผิวของเซลล์บีตามาก ซึ่งจะให้เห็นถึงความมีอิสระพอสมควร นั่นคือจะไม่ขึ้นกับระบบประสาทส่วนกลางทั้งหมดเสียทีเดียว เป็นข้ออธิบายถึงความคงมีการควบคุมและการประสานงานกันของระบบ แม้จะมีการตัดประสาทใหญ่หรือมีการย้ายส่วนตับอ่อนไปที่อื่น กระจุกก็ดี กลไกโดยละเอียดของผลกระทบของกระตุ้นให้มีการหลั่ง insulin โดยระบบประสาทส่วนกลางยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างแน่นอน เพียงทราบว่าผลกระทบในการกดของ α -receptor นั้น มีมากกว่าฤทธิ์การกระตุ้นของ β -adrenergic

การกระตุ้นเซลล์บีต้าโดยกลูโคสหรือสารอื่นๆ ไม่เพียงแต่จะทำให้มีการสะสมของ cAMP เท่านั้น แต่ยังมีส่วนสัมพันธ์กับการแปรความเข้มข้นภายในเซลล์ของ Ca^{2+} ได้ชั่วคราว ทั้งนี้

อาจเป็นผลมาจากการเพิ่มการรับ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์ หรือเพิ่มการเคลื่อนที่ของแหล่งสะสม Ca^{2+} ภายในเซลล์โดย mitochondria หรือองค์ประกอบอื่นๆ ของเซลล์ ผลลัพธ์ที่ได้จะเป็นการเพิ่มความเข้มข้นของ Ca^{2+} ในส่วนน้ำของเซลล์ในลักษณะเดียวกันกับการที่เกิดภายในกล้ามเนื้อขณะมีสมรรถนะอยู่ การเพิ่ม Ca^{2+} นี้จะมีความจำเป็นต่อกลไกการหลั่ง insulin พอๆ กับการเพิ่มพุนระดับ cAMP

กลไกการหลั่งของ insulin

เมื่อให้เซลล์บีต้าได้รับน้ำตาลจำนวนสูงเป็นเวลานานๆ ติดต่อกันไป ปรากฏว่าการหลั่ง insulin ไม่ได้มีการเพิ่มแบบแปรตามเวลา กล่าวคือ

1. ระยะที่ 1 จะมีการเพิ่มการหลั่ง insulin สูงขึ้นมากทันที ซึ่งจะเป็นประมาณ 5-20 เท่าของระดับปกติ

2. ระยะที่ 2 จะมีการลดจำนวนการหลั่งลงมาเหลือเพียงประมาณ 2-3 เท่าของระดับการหลั่งปกติ

3. ระยะที่ 3 จะมีการเพิ่มระดับการหลั่ง insulin ขึ้นอีกครั้งหนึ่งจนอาจสูงเท่าหรือเกือบเท่าการเพิ่มระยะปฐมภูมิ

จากผลการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายและจากสัตว์หลายๆ ชนิด (รวมทั้ง

คนด้วย) ทำให้ได้ข้อสมมติฐานว่าน่าจะมีแหล่งสะสม insulin อยู่ 2 แห่ง ซึ่งทำให้มีข้อสมมติฐานเพิ่มขึ้นอีกหลายอย่างเกี่ยวกับการเกิดพยาธิสภาพของโรคเบาหวานในคน

ทฤษฎีการหลั่งของ insulin

จากข้อสันนิษฐานที่กล่าวมาทั้งหมด ทำให้สามารถสรุปออกมาเป็นทฤษฎีและ/หรือข้อสมมติฐานเกี่ยวกับการหลั่งของ insulin จากเซลล์บีต้าได้ว่า การหลั่งของ insulin นั้นจะขึ้นอยู่กับ

1. ระบบการตรวจจับน้ำตาลในเลือดและสารโภชนาหารอื่นๆ บางอย่าง ซึ่งส่วนมากจะมีลักษณะเป็นระบบจับ (receptor)

2. ระบบร่วมในการส่งผ่านข้อสันนิษฐานจากจุดตรวจจับและรับที่อยู่บนเยื่อเซลล์ไปยังจุดสนองตอบที่อยู่ภายในเซลล์ ทำให้เกิดผลกระทบต่างๆ เช่น การควบคุมการสร้างและใช้พลังงาน ชีวิตสังเคราะห์ของ insulin และเป็นผลให้มีการหลั่งของ insulin ออกมา ข้อสมมติฐานหรือทฤษฎีนี้จำเป็นต้องทราบว่าระบบร่วมนี้จะเกี่ยวข้องกับการส่งผ่านสัญญาณกระตุ้นทางใดระหว่างสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงจากสารโภชนาหาร กับสารส่งสัญญาณจำเพาะที่มีอยู่ในเซลล์ หรือทั้งสองแบบ

3. ระบบที่กล่าวในข้อ 1 และข้อ 2 นี้ จะมีการเปลี่ยนแปลงแปรไปได้จากผลกระทบที่

ส่งมาจากระบบประสาทส่วนกลาง หรือสัญญาณ
เอ็นโดไครน์ หรือทั้งสองอย่าง

การขนถ่าย insulin

แม้จะมีหลักฐานสนับสนุนว่า insulin ที่
อยู่ในกระแสเลือดจะจับอยู่กับโปรตีนบางชนิด
ที่มีอยู่ในซีรัม (โดยเฉพาะ α - และ β -globu-
lins) แต่ก็ยังมีข้อพิพาทเกี่ยวกับการจับกัน
ว่ามีนัยสำคัญทางสรีรภาพในการเป็นรูปแบบ
ของการขนส่ง insulin หรือไม่ เนื่องจากหลักฐาน
ที่มีอยู่นั้นยังให้ข้อมูลที่ขัดแย้งกันเองอยู่
อย่างไรก็ดีจากการศึกษาโดยการวัดภูมิสมรรถนะ
ของ insulin กับชีวสมรรถนะของสารคล้าย
insulin ในท่อน้ำเหลืองในบริเวณต่อทรวงอก,
ตับและขาในระลอกแรก, ระหว่างและหลังการ
กระตุ้นตับอ่อนกัลโคส พบว่ามี insulin
จำนวนมากที่ถูกหลั่งออกมาและไหลวนเวียน
ตามกระแสเลือดจะอยู่ในรูปโมเลกุลอิสระ แต่
ก็พบมีอีกจำนวนหนึ่งซึ่งอยู่กับโปรตีนของซีรัม
พวกนี้จะแสดงสมรรถนะของ insulin เช่นเดียว
กันและพวกนี้ไม่ถูกกดโดย antiinsulin serum

ปัจจุบันนี้ คงมีอยู่เพียงการจับกัน
ระหว่าง insulin กับโปรตีนในซีรัม ซึ่งเป็นที่
ยอมรับกันว่ามีนัยสำคัญทางสรีรภาพ ได้แก่
การจับกันระหว่าง insulin กับ antibodies
ของสารผลึก insulin ที่เกิดขึ้นจากการฉีด

insulin การจับกันนี้อาจทำให้เกิดการไหลเวียน
สะสมของ insulin เมื่อใดก็ตามที่การจับกัน
ระหว่าง insulin กับ antibodies หรือการสร้าง
antibodies เกิดการเปลี่ยนแปลงไป จำนวน
antibodies ที่สังขึ้นจะทำให้เกิดการค้ำหรือ
ต้านฤทธิ์ insulin ขึ้นได้ แต่ปัญหานี้สามารถ
แก้ไขได้โดยการใช้ insulin ชนิดที่ทำให้เกิดการ
สร้างภูมิต้านทานได้น้อย

การกำจัดฤทธิ์และการขับถ่าย insulin

แหล่งสำคัญของร่างกายคนที่ทำหน้าที่ลด
จำนวน insulin ที่ไหลวนเวียนในกระแสเลือด
ลงได้แก่ตับและไต โดยแต่ละแห่งจะสามารถ
กำจัดแบบไม่อาจย้อนกลับได้สูงถึง 40 % ของ
insulin ที่ผลิตได้ทั้งหมดใน 24 ชั่วโมง เนื้อเยื่อ
ส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย เช่น กล้ามเนื้อและ
เนื้อเยื่อไขมันนั้นจะสามารถจับกับ insulin ได้
เช่นเดียวกัน แต่จะเป็นกระบวนการแบบย้อน
กลับได้ จึงถือเป็นเพียงส่วนประกอบย่อยของ
กระบวนการกำจัด insulin ทั้งหมดเพราะเป็นความ
จำเป็นที่จะต้องมีส่วนกับฮอร์โมนใด ๆ ก็ตามที่
เกี่ยวข้องกับการควบคุมระบบระยะต่อระยะซึ่ง
จะต้องมีคุณสมบัติร่วมกัน 2 ประการ

1. จะสามารถหลั่งออกมาได้ทันทีที่ต้องการ

การ

2. จะถูกกำจัดไปได้อย่างรวดเร็ว

ระดับความเข้มข้นของ insulin ในหลอดเลือดดำในไตจะเป็นประมาณ 60 % ของความเข้มข้นทั่วไปได้ในหลอดเลือดแดง การกำจัด insulin ผ่านทางไตจะเป็นประมาณ 200 มิลลิกรัมต่อวันที่ ในขณะที่การกำจัดทางปัสสาวะเป็นเพียง 0.3–0.5 มิลลิกรัมต่อวันที่เท่านั้น แต่จะคงที่ตลอดเวลา ดังนั้นการวัดหาปริมาณ insulin ในปัสสาวะอาจแสดงหรือสะท้อนให้เห็นถึงความแปรเปลี่ยนของความเข้มข้นของ insulin ในน้ำเลือด การทำงานในการกำจัด insulin ผ่านทางไตนั้นคาดว่าจะยังคงต่ำกว่าขีดความสามารถของมัน ประสิทธิภาพในการกำจัด insulin โดยตับนั้นจะสูงกว่าในไต แต่คาดว่าขีดความสามารถในการกำจัด insulin ในตับที่แสดงออกมานั้นใกล้เคียงกับขีดความสามารถสูงสุดของมัน จากการทดลองจะแสดงให้เห็นว่าการเกิดความเสียหายอย่างมากต่อการทำงานของไตจะสามารถส่งผลกระทบต่ออัตราการหายไปของ insulin จากกระแสเลือดได้มากกว่าเมื่อเกิดโรคตับ อย่างไรก็ตามก็ตინกวิจัยส่วนมากยังคงถือว่าการขับถ่ายและการกำจัดฤทธิ์ insulin นั้นยังคงมีความสำคัญเป็นส่วนน้อยในการควบคุมจำนวนหรือปริมาณของ insulin ที่สามารถนำมาใช้ได้

การทำลาย insulin โดยตับและไตนั้นจะเริ่มด้วยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของโมเลกุล คือที่ disulphide bridges ระหว่าง

หน่วยย่อยทั้งสองก่อน ทั้งนี้โดยอาศัยเอนไซม์ชื่อ glutathione (GSH)–insulin transhydrogenase ทำให้มีการสลายสายเพปไทด์ A และ B โดยเอนไซม์ peptidases ในกรณีที่มี antibodies ของ insulin อยู่ด้วยอย่างเช่นในกรณีของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่บำบัดด้วย insulin จะมีการลดกระบวนการกำจัดลงทำให้ยากลำบากหรือกระทบต่อผลการประเมินค่าการกำจัด insulin ในผู้ป่วยเหล่านี้

ผลกระทบของ insulin ต่อระบบเมตาบอลิซึม

โดยทั่วไป insulin จะเป็น “สัญญาณ” อันหนึ่งที่เตือนร่างกายให้รู้ว่ากำลังอยู่ในระยะอิ่มมีพื้มัน ระบบสรีรภาพใด ๆ ก็ตามที่เกี่ยวข้องหรือเกี่ยวพันไปถึงการมีการสะสมอาหารของร่างกาย (รวมทั้งภาวะที่ร่างกายกำลังเจริญเติบโตด้วย) จะทำให้มีการเพิ่มการทำงานของ insulin แม้ในการเพาะเนื้อเยื่อในห้องปฏิบัติการเองก็จำเป็นต้องใช้ insulin เพื่อผลิตในการแบ่งตัวของเซลล์โดยนัยตรงกันข้าม ระบบ insulin ที่ต่ำลงจะเป็นสัญญาณเตือนให้รู้ว่าร่างกายกำลังอยู่ในระยะ “อด” ทำให้มีการลดแหล่งสะสมสารก่อกำเนิดพลังงาน และจะเป็นเหตุกระตุ้นให้มีการเคลื่อนย้ายที่ของสารพลังงาน/หรือสารก่อกำเนิดพลังงานจากแหล่งสะสมในอัตรา

จำเพาะที่ร่างกายกำลังต้องการ ระบบประสาท และฮอร์โมนอื่น ๆ จะถูกกำจัดหรือควบคุมเพื่อให้ร่างกายสามารถดำรงรักษาภาวะสมดุลอย่างมีประสิทธิภาพที่สุด

การจับกันระหว่าง insulin กับจุดรับจำเพาะสูงบนเยื่อเซลล์จะมีลักษณะที่ซับซ้อนมากเนื่องจากยังมีปริมาณ insulin ที่ถูกจับไว้มาก สมรรถภาพของจุดรับที่เหลือนบนเยื่อเซลล์ก็จะยิ่งลดลง ลักษณะที่ไม่เอื้อต่อการจับกันระหว่างสาร 2 ชนิดนี้ เรียกว่า Negative cooperativity ในส่วนของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน การขนถ่ายกลูโคสผ่านเยื่อเซลล์จะมีอัตราเร็วเพิ่มขึ้นโดย insulin ซึ่งจะเป็นจุดจำกัดอัตราของการใช้กลูโคสในเนื้อเยื่อเหล่านี้ และพบว่าแม้ insulin จะมีอัตราการถูกเปลี่ยนแปลงไป 50 % ของทั้งหมด (half-life) เพียงช่วงเวลาอันสั้น คือเพียงไม่กี่นาที แต่ผลกระทบของ insulin ที่มีต่อระบบเมตาบอลิซึม (metabolic half-life) จะนานกว่านั้น เช่นผลที่มีต่อระดับน้ำตาลในเลือดคนจะนานประมาณครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมง insulin จะเร่งการขนถ่ายกลูโคสออกจากเนื้อเยื่อโดยการช่วยในการซึมแพร่ผ่านเยื่อเซลล์โดยไม่ต้องใช้หรืออาศัยพลังงาน ทำให้ระดับของกลูโคสลดลงโดยไม่คำนึงถึงความเข้มข้นที่มีอยู่ ซึ่งกระบวนการนี้จะต่างไปจากการ

ขนถ่ายกลูโคสในลำไส้และท่อไตซึ่งเป็นอิสระจากผลกระทบของ insulin โดยกระบวนการนี้กลับต้องการ ATP และอนุมูล Na^+ ช่วยในการขนถ่ายย้อนความเข้มข้นได้ กลวิธานและจุลนาศาสตร์ที่แน่ชัดในบางประการเกี่ยวกับฤทธิ์ของ insulin ยังต้องการการค้นคว้าวิจัยเพิ่มเติม

ในกระบวนการสำคัญเกี่ยวกับฤทธิ์และหน้าที่ในเชิงสรีรวิทยาของ insulin นั้น ที่สำคัญ ๆ และจะเน้นในที่นี้มีอาทิ

ก. พบมีการเพิ่มกระบวนการสังเคราะห์ glycogen ในตับ กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน โดยนัยกลับกัน ระบบการสลาย glycogen ในเซลล์เหล่านี้กลับมีสมรรถนะลดลง ทั้งนี้จะมีองค์ประกอบอย่างน้อย 3 อย่างที่เกี่ยวข้องกับระบบเมตาบอลิซึมของ glycogen กล่าวคือ

ก. 1 ทุติยสัญญาณของ insulin (ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อสนเทศที่แน่ชัดเกี่ยวกับสารตัวนี้) จะเริ่มหรือกระตุ้นให้มีการสร้างเอ็นไซม์บางตัวก่อน

ก. 2 ระดับ cAMP ที่ลดลงไป ภายหลังการหลั่ง insulin นั้นจะเป็นการกระตุ้นสมรรถนะของเอ็นไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ glycogen และลดทอนสมรรถนะของระบบ glycogen phosphorylases

ก. 3 โมเลกุลของกลูโคสภายในเซลล์จะแสดงผลออกมาเป็นแบบ allosterics ในการเพิ่มชีวสังเคราะห์ของ glycogen และลดระบบการสลาย glycogen

ข. เอ็นไซม์ที่มีคุณสมบัติทางด้านการเป็นตัวจำกัดอัตราสมรรถนะเกี่ยวกับการใช้คาร์โบไฮเดรตและการสังเคราะห์ไขมันจำพวก triglycerides ที่มีความเกี่ยวเนื่องถึงกระบวนการต่างๆ มากว่ในเนื้อเยื่อไขมันและในตับจะมีสมรรถนะและจำนวนเพิ่มขึ้นในจำนวนเหล่านี้ได้แก่เอ็นไซม์ที่จำเป็นต้องใช้ในการทำให้น NADPH , glucose-6-phosphate, 6-phosphogluconate และ malate dehydrogenase

ค. มีการเพิ่มเอ็นไซม์ที่มีคุณสมบัติของการจำกัดอัตราสมรรถนะในกระบวนการวิถีการสลายน้ำตาล (Embden-Mayerhof-Parnas Pathway) รวมทั้งปัจจัยร่วมการทำงานของเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับชีวสังเคราะห์ของกรดไขมัน

ผลกระทบที่มีต่อข้อ ข. และข้อ ค. นั้น จำเป็นต้องใช้เวลานานนับเป็นชั่วโมงๆ หรือนับวันก่อนที่จะเริ่มทำให้มีสมรรถนะสูงสุด

ง. ผลกระทบของ insulin ต่อระบบเมตาบอลิซึมของโปรตีน อย่างเช่น ในกรณีของการมีการใช้กรดอะมิโนในกล้ามเนื้อ ทำให้มี

การสร้างโปรตีนและระดับอัตราการสลายโปรตีนของร่างกายลง เกี่ยวกับผลทางด้านนั้นสันนิษฐานว่าไม่ขึ้นอยู่กับระดับของ cAMP

จ. ในเนื้อเยื่อไขมัน พบว่าการใช้สารไขมันจำพวก triglycerides ในกระแสเลือดนั้น จะเพิ่มขึ้นด้วยการเพิ่มสมรรถนะของ lipoprotein lipase

กล่าวโดยสรุปแล้วจะเห็นได้ว่าระดับที่สูงของ insulin จะกระตุ้นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ (อะนาบอลิซึม) และระดับที่ต่ำลงของ insulin จะเร่งให้มีกระบวนการสลายสาร (คะตาบอลิซึม) ปรากฏสูงขึ้น ทั้งขึ้นอยู่กับเศรษฐกิจการใช้พลังงานของร่างกาย แต่ขณะเดียวกันสำหรับกรณีที่มีเอ็นไซม์จำเพาะเข้ามาเกี่ยวข้องของ insulin จะแสดงผลออกมาทางด้านอะนาบอลิซึมหรือคะตาบอลิซึมย่อมสุดแล้วแต่บทบาทจำเพาะของเอ็นไซม์นั้นที่เกี่ยวข้องกับการใช้ การสร้างรูปพลังงานของร่างกายว่ามีอยู่มากน้อยเพียงใด ตัวอย่างเช่น insulin ลดสมรรถนะของ glucose-6-phosphatase ในตับลงทำให้มีการผลิตกลูโคสในตับลดลงในขณะที่ glucocorticoids จะทำให้สมรรถนะเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีการผลิตกลูโคสในตับเพิ่มขึ้นด้วย

insulin กับโรคเบาหวานในคน

ก่อนที่จะมีการวิพากษ์ถึงพยาธิสรีรภาพของโรคเบาหวานนั้น จำเป็นที่จะต้องมีความ

เข้าใจอย่างกระจ่างชัดพอสมควร (เท่าที่มีข้อ
สนทนอยู่ในขณะนี้) เกี่ยวกับบทบาทของ
insulin ในคนที่อยู่ในระยะ “อด” และ “อิม”

ระยะ “อิม”

แม้ระดับของ insulin ที่มีภูมิสมรรถนะ
ในซีรัม (IRI) จะแปรแตกต่างกันไปในแต่ละ
บุคคลภายหลังการมีการดูดซึมของสารอาหาร
โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายหลังการย่อยหรือการให้
อาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรต และโปรตีน/กรด
อะมิโน แต่ประสิทธิภาพสนองตอบของ insulin
อย่างรวดเร็วจะเกี่ยวพันหรือเทียบเคียงได้ดีที่
สุดกับประสิทธิภาพสนองตอบต่อกลูโคส ยิ่งมีอัตรา
ส่วนของ insulin ที่หลังจากเซลล์บีต้ามายู่ใน
กระแสไหลเวียนอย่างรวดเร็วภายหลังการกระตุ้น
อยู่มากเท่าใด การเคลื่อนย้ายเปลี่ยนแปลงของ
กลูโคสก็ยิ่งจะมีประสิทธิภาพมากขึ้นเท่านั้น
การให้ insulin ที่มีฤทธิ์นานแก่บุคคลที่ไม่มีการ
สร้าง insulin ภายในร่างกาย (หรืออาจมีการ
สร้างแต่เพียงเล็กน้อยมาก) จะไม่เพียงพอที่
จะทำให้มีประสิทธิภาพสนองต่อกลูโคสอยู่ในสภาวะ
ปกติได้ แม้จะมีการให้ในจำนวนมากพอที่
จะรักษาระดับของน้ำตาลให้อยู่ในระดับต่ำกว่า
ปกติได้ก็ตาม แต่ถ้าหากให้ insulin ที่มีฤทธิ์
นานในจำนวนที่สูงมาก ๆ จนทำให้เกิดสภาวะ
น้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงได้แล้ว การมี

การเปลี่ยนแปลงหรือดูดซึมของกลูโคสก็จะอยู่
ในสภาวะปกติได้โดยนัยเดียวกัน ผู้ที่โรค
เบาหวานที่มีอาการอ่อนแอจะแสดงปฏิกิริยา
สนองต่อกลูโคสลดลงได้อันเนื่องมาจากความ
เฉื่อยของเซลล์บีต้า ซึ่งความเฉื่อยต่อการ
กระตุ้นของเซลล์บีต้าจะมีมากขึ้นถ้ามีการดื้อยา
ต่อ insulin ร่วมกับโรคเบาหวาน มีหลักฐานยืนยัน
ว่าความเฉื่อยของเซลล์บีต้าในเนื้อเยื่อตับอ่อน
จะทำให้เกิดสภาวะไม่อาจทนต่อสารคาร์โบไฮ-
เดรตในผู้ป่วยเช่นเดียวกัน เช่น sulphonylureas
ที่ให้ทางปาก, กรดอะมิโน หรือมีสารพิษทำ
อันตรายอย่างอ่อนต่อเซลล์บีต้า เป็นต้น

ระยะ “อด”

ปกติแล้ว คนและสัตว์บกสัตว์ปีกโดย
ทั่วไป ซึ่งมีความเคลื่อนไหวของส่วนต่างๆ
ของร่างกายจะใช้แหล่งสะสมไขมันในร่างกาย
เป็นแหล่งให้พลังงานเพื่อความอยู่รอดโดยเฉพาะ
อย่างยิ่งในระยะเวลาที่มีการรับประทานอาหารน้อย
หรือไม่มีเลย ทั้งนี้เนื่องมาจากสารไขมันส่วน
มากจะให้พลังงานออกมาสูงและอยู่ในสภาวะ
ปราศจากน้ำอยู่ในองค์ประกอบของโครงสร้าง
เมื่อมีการสะสมอาหารจำพวกโปรตีนและคาร์โบ
ไฮเดรต (ในสัตว์มักเป็นรูปของ glycogen เป็น
ส่วนมาก) มันจำเป็นต้องมีการสะสมน้ำและ
เกลือแร่ภายในเซลล์ ซึ่งจะให้พลังงานออกมา

เพียง 1–2 kcal ต่อเมาน้ำหนักสารให้พลังงาน
จำนวน 1 กรัม ในขณะที่พวกสารไขมัน (มัก
อยู่ในรูปของ triglycerides) จะให้ได้ถึง 6–9
kcal/mole

ในขณะที่มีโภชนาหารสมบูรณ์ insulin
จะช่วยในการเพิ่มการสะสมแหล่ง glycogen
และโปรตีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากร่างกายมี
สารสะสมพวกนี้ร่อยหรอลง จากนั้นจึงจะทำให้
มีการเปลี่ยนแปลงพลังงานส่วนเกินมาเก็บไว้ใน
รูปของไขมัน ในบุคคลที่ปกติจะพบมีพวก
glycogen ในปริมาณเพียง 200–300 กรัม ซึ่ง
นับว่าเล็กน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับจำนวน
ไขมันจำนวนหลาย ๆ กิโลกรัมที่เก็บสะสมไว้
อยู่ในเนื้อเยื่อไขมัน ส่วนของโปรตีนในร่างกาย
ก็มักจะเก็บสะสมไว้ในปริมาณที่สูงเท่าขีดระดับ
สูงสุดของเกณฑ์ปกติอยู่แล้ว ดังนั้นสาร
โภชนาหารหรือพลังงานใด ๆ ที่เป็นส่วนเกิน
และไม่ว่าจะรับประทานเข้าไปในรูปใดจะถูก
เปลี่ยนกลับมาอยู่ในรูปไขมันทั้งสิ้น

ดังนั้นเมื่อมีกรณีจำศีล, การถือศีล,
ความอดอยาก, การงดรับประทานอาหารหรือ
รับประทานอาหารลดลง, etc. ซึ่งกล่าวโดยสรุป
จะเป็นภาวะที่ร่างกายได้สารโภชนาหารลดลง
การดำรงชีวิตอยู่จึงขึ้นอยู่กับประสิทธิผลของ
ร่างกายในการทำเอาสารไขมันจากแหล่งสะสม

มาใช้ และมีการทดแทนของ glycogen กับ
โปรตีน (โดยเฉพาะโปรตีนกล้ามเนื้อ) การ
เปลี่ยนสารโภชนาหารและเก็บไว้ในรูปของสาร
ไขมันระหว่างที่มีโภชนาหารมากจึงเป็นหน้าที่ที่
มีความสำคัญเป็นเบื้องต้น เพื่อจะได้นำมาใช้
เป็นประโยชน์ได้สูงสุดในช่วงที่มีโภชนาหาร
น้อยหรือลดลง

เมื่อนำผลการศึกษเกี่ยวกับผลกระทบ
ของ insulin ที่มีต่อระบบเมตาบอลิซึมของ
ร่างกายทั้งในบุคคลปกติและผู้ป่วยโรคเบาหวาน
มารวบรวมกันเข้า อาทิเช่น

- การศึกษาอัตราหมุนเวียนของการใช้
สารโภชนาหาร
- การเลือกใช้หลอดสวนในพื้นที่บาง
ส่วนของร่างกาย
- ภาวะสมดุลทางเมตาบอลิซึมทั้งหมด
- การหาปริมาณโภชนาหารที่ใช้ไป
ในบุคคลปกติและอดนอน เป็นต้น ซึ่งเป็น
ที่น่าสังเกตว่า ส่วนของสมองจะมีการใช้กลู
โคสในอัตราสูงสุด คือประมาณ 140 กรัม
ตลอด 24 ชั่วโมง เนื้อเยื่อส่วนอื่นๆ ของ
ร่างกาย เช่น เนื้อเยื่อแดง, เนื้อเยื่อ
ขาว, กล้ามเนื้อ, ระบบประสาททั่วไป และ
กล้ามเนื้อ จะมีการใช้กลูโคสเช่นเดียวกัน
(เรียงลำดับจากมากไปหาน้อยลงตามลำดับ) ซึ่ง

รวมทั้งหมดเป็นประมาณ 36 กรัม ตลอด 24 ชั่วโมง ซึ่งจะเป็นประมาณ 1 ใน 5 ของปริมาณไขมันทั้งหมดของกลูโคส ในเนื้อเยื่อเหล่านี้ (ยกเว้นในสมอง) จะมีกระบวนการย่อยสลายกลูโคสไปเป็นรูปของ lactate กับ pyruvate ซึ่งจะถูกล่อยกลับเข้าสู่กระแสเลือดไปยังตับและไตเพื่อสร้างกลับมาเป็นกลูโคสใหญ่ แต่เมื่อร่างกายเกิดภาวะขาดแคลนโภชนาหาร ร่างกายจะหยุดใช้กลูโคสเป็นแหล่งให้พลังงาน แต่จะกลับใช้กรดไขมันอิสระและกรดคีโตเป็นแหล่งให้พลังงานแทน การจำกัดการใช้หรือการใช้กลูโคสนี้เป็นผลจากปัจจัยกระทบหลายอย่างเช่น

- มี insulin ในกระแสเลือดลดลง
- การเพิ่มปริมาณกรดไขมันและกรดคีโตในกระแสเลือด
- ปัจจัยอื่น ๆ

พบว่าเนื้อเยื่อตับจะใช้กรดอะมิโน (ส่วนใหญ่ได้จากโปรตีนกล้ามเนื้อ) เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กลูโคส (แต่จะไม่มีการใช้เพื่อตัวมันเอง) และประมาณ 1 ใน 4 ของจำนวนกรดไขมันอิสระที่ได้จากเนื้อเยื่อไขมันจะมีกระบวนการสลายให้พลังงานออกมาในตับ ส่วนของกรดไขมันอิสระที่เหลือ จะมีการนำตรงจากเนื้อเยื่อไขมันไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย

ในระยะ 1-2 วันแรกภาวะขาด/ลดโภชนาหาร glycogen จะเป็นแหล่งให้กลูโคสออกมาได้แต่เพียงเล็กน้อย แต่หลังจากนั้นแล้วร่างกายจะได้กลูโคสโดยกระบวนการวิถีสังเคราะห์ที่ใช้สารอื่น ๆ เป็นสารตั้งต้น

ถ้าร่างกายมีภาวะขาดโภชนาหารเป็นระยะเวลานานออกไป สมองจะหยุดใช้กลูโคส และใช้กรดคีโตเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญแทน กระบวนการนี้เป็นกระบวนการหรือวิถีแห่งความอยู่รอดของร่างกาย เนื่องจากถ้ามีการใช้โปรตีนของร่างกายไปในอัตรา 75 กรัมต่อวัน เพื่อใช้ในการสร้างและใช้กลูโคสในสมอง ร่างกายจะมีชีวิตอยู่ได้ประมาณ 2-3 สัปดาห์เท่านั้น ในขณะที่บุคคลปกติและที่เป็นโรคเบาหวานจะสามารถอยู่ได้นานกว่านี้โดยใช้ไขมันแทน ดังนั้นในกรณีที่มีภาวะขาดโภชนาหารนาน ๆ สมองก็จำเป็นต้องใช้สารอื่น ๆ ที่เปลี่ยนแปลงจากไขมันมาเป็นสารให้พลังงานแทน และมีการใช้กลูโคสแต่อัตราต่ำสุดเท่านั้น ทั้งจะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเพียง lactate/pyruvate เท่านั้นก่อนที่เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อสร้างเป็นกลูโคสขึ้นใหม่จากตับ เราเรียกวงจรนี้ว่า “Cori cycle” ซึ่งจะเป็นวิถีหลักของการสร้างพลังงานโดยการใช้พลังงานที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงของไขมันในตับมาใช้ เป็นพลังงานเพื่อ

เปลี่ยน lactate/pyruvate ไปเป็นกลูโคสเพื่อนำไปใช้หมุนเวียนเช่นนี้ต่อไป จนกว่าร่างกายจะได้รับโภชนาหารจากภายนอกเพิ่มเติมเข้ามา

ระดับของ insulin ในน้ำเลือดของคนอดอาหารจะลดต่ำลงมาเหลือเพียงประมาณครึ่งหนึ่งของที่มีอยู่ในบุคคลปกติหลังมื้ออาหาร ระดับของฮอร์โมนช่วยการเจริญเติบโตของร่างกาย, ฮอร์โมน glucocorticoids จากต่อมหมวกไต และ catecholamines จะแปรและไม่นิ่งแน่นอน แต่กลูคาгонจะเพิ่มขึ้นชั่วคราวแล้วจะคงอยู่ในระดับนี้ หรืออาจลดสู่สภาวะปกติพบว่าไม่ว่าในกรณีใดก็ตาม อัตราส่วนระหว่าง glycogen กับ insulin จะยังคงสูงมากกว่าในภาวะร่างกายหลังมื้ออาหาร ระดับที่ต่ำของ insulin ในน้ำเลือดจะสามารถควบคุมอัตราการหลั่งกรดอะมิโนจากกล้ามเนื้อ และกรดไขมันจากเนื้อเยื่อไขมันได้ ดังนั้นแม้จะมีการอดอาหารเป็นระยะเวลานาน ๆ ระดับของ insulin ที่มีอยู่แม้จะต่ำแต่ก็มีความสำคัญต่อการควบคุมกระบวนการสร้างและใช้พลังงานทั้งหมด และดังได้กล่าวมาแล้ว กรดคีโตก็มีความสำคัญ เช่นเดียวกันในการเป็นสารตัวกลางในสรีรภาพปกติ มันสามารถแพร่ผ่านเยื่อผนังระหว่างเลือดและสมอง (BBB) ได้ นับเป็นการลดภาวะการสังเคราะห์กลูโคสกับสารอื่นกับการใช้โปรตีนของร่างกาย ระดับกรดคีโตในเลือดจะสูงมากพอที่

จะทำให้เกิดภาวะความเป็นกรดอย่างอ่อนของระบบเมตาบอลิซึม และพบมีสารคีโตนในปัสสาวะ (ประมาณ 10 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง) เมื่อไรก็ตามที่ระดับของ insulin ในเลือดต่ำลงจนไม่เพียงพอต่อการรักษาสารการใช้สาร จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการเคลื่อนที่ของกรดไขมันและกรดอะมิโนจากแหล่งสะสม ยังผลให้มีการสังเคราะห์กลูโคสจากสารอื่น ๆ ของร่างกาย จะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และพบมีกลูโคสออกมากับปัสสาวะ ร่างกายจะมีอาการอื่น ๆ ตามมา เช่น น้ำหนักตัวลด, กระหายน้ำ (polydipsia), ปัสสาวะมาก (polyuria) และการสร้างกรดคีโตเพิ่มขึ้นทั้งหมดนี้จะเป็นอาการของภาวะโรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ในผู้ป่วยเบาหวานที่ต้องพึ่ง insulin หรือแบบวัยเยาว์

จากการศึกษาระบบเมตาบอลิซึมในผู้ป่วยโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์ทำให้ทราบถึงการเกิดสภาวะ ketoacidosis และระดับความรุนแรงของการตกสมดุลของวิถีเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตในร่างกาย การเปลี่ยน pyruvate/lactate ไปเป็นกลูโคสในตับนั้นจำเป็นต้องใช้พลังงานซึ่งได้จากกรดคีโตที่เปลี่ยนมาจากกรดไขมันขนาดใหญ่ และพบว่ามีความสัมพันธ์กันโดยตรงระหว่าง ketoacidosis กับความรุนแรงของการมีน้ำตาลในปัสสาวะเนื่องจาก

สมดุลระหว่างการสร้างและการใช้กรดคีโตจะถูกรบกวน มีหลักฐานยืนยันได้ว่าหากขาด insulin อย่างรุนแรงแล้ว กล้ามเนื้อจะไม่สามารถใช้สาร acetoacetate ได้ทำให้ระดับของกรดคีโตในเลือดเพิ่มสูงขึ้น และมีการสูญเสียไปทางปัสสาวะได้ถึง 50-75 กรัม(หรือเทียบเท่ากับ 500-700 mEq)ต่อวัน ทำให้มีการสูญเสียเกลือแร่สำคัญและน้ำของร่างกายอย่างรุนแรง ยังผลให้ร่างกายจะดำรงอยู่ต่อไปได้

อัตราการเปลี่ยนสถานะจากสภาวะการมี insulin สูงไปยังสภาวะที่มี insulin ต่ำนั้นนับเป็นสิ่งสำคัญ ในบุคคลปกติจะพบมีการเพิ่มของสารคีโตนในปัสสาวะเมื่อร่างกายมีกรดคีโตในเลือดเพิ่มขึ้นในระยะสัปดาห์แรกที่มีการอดอาหาร ไตจะมีการปรับตัวเกี่ยวกับอัตราการสร้างแอมโมเนียเพื่อให้สัมพันธ์กับการสูญเสียกรดคีโตนนั้น และเพื่อเป็นการรักษาระดับ Na^+ และ K^+ ของร่างกาย มีการใช้กรดคีโตในสมองซึ่งต้องการสารเหล่านี้เพิ่มขึ้นในเลือดในระยะเวลาเหล่านี้ โดยจะมีระบบเอนไซม์เพื่อใช้ในการนี้อย่างพอเพียง ทั้งนี้ปัจจัยวิกฤตในการตรวจการใช้สารพวกคีโตนได้แก่ระดับของ มันที่มีอยู่ในเลือด ดังนั้นผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับ insulin จึงไม่สามารถจะชดเชยหรือแก้ไขภาวะ ketoacidosis ที่เกิดขึ้นได้หากว่ามีการหยุด insulin อย่างเฉียบพลันหรือมีการยับยั้ง

ฤทธิ์ต่อเมตาบอลิซึมของมัน ทั้งนี้ได้มีการยืนยันแฟงจรรย์ธรรมเกี่ยวกับการศึกษานี้ไว้โดยทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าในสัตว์ทดลองที่ทำให้เป็นโรคเบาหวานด้วย alloxan นั้นปกติจะไม่เกิดภาวะ ketoacidosis ที่ทำให้ถึงตาย แต่เมื่อให้ insulin เข้าไประยะเวลาหนึ่งแล้วหยุดการให้อย่างกะทันหัน จะทำให้สัตว์ทดลองเกิดภาวะ ketoacidosis ที่ไม่อาจชดเชยหรือแก้ไขได้ ทำให้สัตว์ทดลองตายทันที ซึ่งแต่เดิมก่อนที่จะมีการค้นพบ insulin เพื่อนำมาใช้ในการบำบัดนั้น ผู้ป่วยโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์ในส่วนของที่รอดชีวิตได้ (ในจำนวนที่จำกัดอย่างยิ่ง) ได้รับการบำบัดรักษาโดยการให้อุดอาหารควบคู่ไปกับการให้เกลือแร่โดยเฉพาะ NaHCO_3

เมื่อกล่าวโดยสรุปแล้ว บุคคลปกติจะสามารถปรับปรุงสมดุลของร่างกายได้เป็นอย่างดี ทั้งในระหว่างที่มีโภชนาการสมบูรณ์และที่ขาดแคลนอดอยาก อันเนื่องมาจากสมรรถนะของร่างกายในการเปลี่ยนแปลงระดับ insulin ที่ไหลเวียน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้นมีการปรับสมดุลได้บ้างในการหลัง insulin การปรับตัวให้เข้ากับสภาวะเมื่อร่างกายมีโภชนาการนั้นจะถูกกระทบทำให้สาร ให้พลังงาน อยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น แต่ถ้าเกิดภาวะการขาด insulin อย่างรุนแรงและ/หรืออย่างเฉียบพลันด้วยแล้ว

คุณลักษณะการปรับสมดุลให้เป็นปกติของร่างกายในภาวะขาดโภชนาการจะถูกกระทบอย่างใหญ่หลวง ทำให้มี

– การปล่อยสารให้พลังงานสู่กระแสเลือดอย่างมากมาย

– มีการสร้างสารคีโตน/กรดคีโต และกลูโคสจากสารอื่น ๆ เกิดความต้องการ

– ภาวะมีสารคีโตนในปัสสาวะ

– ภาวะมีน้ำตาลในปัสสาวะ

– ภาวะขาดน้ำของร่างกาย

– ภาวะความเป็นกรดของเลือด

– ภาวะเลือดมีปริมาณน้อย โดยเฉพาะ

ส่วนของน้ำเลือด (Hypovolemia)

และ – ตายเนื่องจากภาวะ ketoacidosis ในกรณีที่สภาวะการณ์ไม่ได้รับการแก้ไขทันที่

ผลสืบเนื่องจากรโรคเบาหวาน

พยาธิสรีรภาพที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กันระหว่างอาการเบาหวานอย่างเฉียบพลันอันเป็นผลโดยตรงจากการขาด insulin กับอาการเบาหวานอย่างเรื้อรังนั้น ยังไม่มีข้อสรุปออกมาเป็นที่แน่นอนกระจ่างชัดจนเป็นที่รับรองกันได้หมดแต่อย่างไรก็ตาม ก็ได้มีการจัดแบ่งอาการเรื้อรังอันสืบเนื่องจากการเป็นโรคเบาหวานออกมาได้เป็น 3 กลุ่มกว้าง ๆ ดังนี้

ก. ผนังหลอดเลือดแดงฝอยหนาและแข็ง

ข. พยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก

ค. กลุ่มอาการที่ดูเหมือนไม่มีส่วนสัมพันธ์กัน เช่น

ก.1 การเป็นโรคต้อในผู้สูงอายุก่อนเวลาอันควร (premature senile cataract)

ก.2 เนื้อบริเวณรอบข้ออักเสบ (periarthrititis)

ก.3 เนื้อเยื่อตาย (necrobiosis)

ก.4 พยาธิประสาทสภาพ (diabetic neuropathy)

ก.5 มีความพิการแต่กำเนิดในทารกที่มีแม่ป่วยเป็นโรคเบาหวานเหล่านี้เป็นต้น แต่พวกนี้อาจมีพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงด้วยภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง (อันเกิดเนื่องจากการเป็นโรคเบาหวาน) เหล่านี้ สามารถจำแนกย่อยออกเป็นลักษณะจำเพาะได้มีอาทิ

1. มีความผิดปกติของเซลล์

2. เมื่อเซลล์ผิดปกติ

3. ภาวะไตแข็งอันเนื่องมาจากความผิดปกติของหลอดเลือด

4. ระดับฮอร์โมนช่วยกระตุ้นความเจริญเติบโตสูง

5. ระบบการไหลเวียนของเลือด

6. สารองค์ประกอบในระบบการไหลเวียนของเลือดเปลี่ยนไป

7. การเปลี่ยนแปลงระดับของ polyols ในเนื้อเยื่อ

8. มีซีโมโกลบินผิดปกติเกิดขึ้น ซึ่งจะแตกตัวแยกไปเป็นแต่ละหน่วยได้ดังนี้

ความผิดปกติของเซลล์

โดยปกติแล้วภาวะผิดปกติใด ๆ อันเนื่องมาจากกรรมพันธุ์ มักจะแสดงออกมาให้เห็นได้ โดยการทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ซึ่งอาจเป็นเพียงองค์ประกอบอย่างเดียวหรือหลาย ๆ อย่างก็ได้ ความผิดปกติเกี่ยวกับเซลล์นี้อาจจำแนกกว้าง ๆ ได้เป็น

ก. ความผิดปกติเกี่ยวกับเยื่อเซลล์

ข. ความผิดปกติอื่น ๆ ของเซลล์

ความผิดปกติเกี่ยวกับเยื่อเซลล์มักแสดงออกมาให้เห็นได้ว่ามีความหนาของเยื่อเซลล์เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะเยื่อเซลล์ของหลอดเลือด และนับเป็นคุณลักษณะสำคัญประการหนึ่งของโรคเบาหวาน พบได้มากของบริเวณหลอดเลือดในไต (renal glomeruli), กล้ามเนื้อ, ผิวหนัง, จอตา (retina) ฯลฯ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สืบสายจากพ่อแม่ที่เป็นโรคเบาหวานทั้งสองคนมีหลักฐานยืนยันโดยใช้ไฟฟ้าแผ่นชนิดไขว้ไขว้เดียวกัน (มีทั้งผู้ไม่เป็นและเป็นโรคเบาหวาน) แสดง

ให้เห็นว่า การเพิ่มความหนาของเยื่อเซลล์นับเป็นผลจากการป่วยเป็นโรคเบาหวานมากกว่าที่จะเป็นสาเหตุเนื่องจาก gene เฉพาะอย่างและยังพบว่ามีความสัมพันธ์แปรตามความรุนแรงของอาการและระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานอีกด้วย

ส่วนความผิดปกติอื่น ๆ เกี่ยวกับเซลล์นั้น มีผู้พบว่าประสิทธิภาพในการทำงานของเซลล์ fibroblasts จะหมดไป และมีผู้เสนอข้อคิดเห็นว่าโรคเบาหวานนั้นเป็นรูปแบบหนึ่งที่ทำให้มีการ “แก่” ก่อนกาลอันควรของพวกเซลล์ (premature senescence) นอกจากสิ่งเหล่านี้แล้วยังพบมีความผิดปกติเกิดขึ้นกับองค์ประกอบของเซลล์ชนิดต่าง ๆ อีก มีอาทิ

– สภาพที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ได้ง่าย

– การเพิ่มการเชื่อมโยงสายของเนื้อเยื่อ collagen

– ลดการทำงานของเซลล์บีต้า ทำให้ผู้มีสายพันธุ์กรรมที่ผิดปกติอยู่แล้วสำแดงอาการของโรคเบาหวานแบบวัยเจริญพันธุ์ออกมา

– เป็นสาเหตุส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง

– มีการสะสมเกินพอของสารจำพวกที่มีคุณลักษณะคล้ายแป้งและหรือไขมัน

- มีการลดอย่างมีนัยสำคัญของการหลั่ง insulin ในเด็กซึ่งพ่อแม่เป็นโรคเบาหวานทั้งสองคน

ภาวะไตแข็งแบบ glomerulosclerosis

เนื่องจากไตมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการตายของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์ได้ถึง 50 % ดังนั้นจึงมีผู้สำรวจคุณลักษณะทางพยาธิสภาพของมัน พบว่าในระยะเริ่มแรกของการมีอาการโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์นั้น ลักษณะเยื่อเซลล์ของหลอดเลือดฝอยทั่วๆ ไปยังมีโครงสร้างเป็นปกติอยู่ เป็นการยืนยันข้อสังเกตที่ว่า การเปลี่ยนแปลงของเยื่อเซลล์เป็นลักษณะสำคัญรองไปจากการปรากฏอาการ โรคเบาหวาน มีการเริ่มการทำลายในไตโดยมีการสะสมพวกโปรตีนในเซลล์ (ทั้งในคนและสัตว์ทดลอง) แต่ลักษณะทางเคมีของการเปลี่ยนแปลงนี้ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ อย่างไรก็ตามที่พบสะสมในไตอันนำมาซึ่งพยาธิสภาพของไตนี้มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 26,000–205,000 ดัลตัน ในเนื้อเยื่อของไตส่วนที่คล้ายคลึงกับ collagen นั้นจะพบมีปริมาณของอนุมูล lysine ในโครงสร้างเปลี่ยนแปลงไป (hydroxylation) ซึ่งจะทำให้ปฏิกิริยาจับกับน้ำตาลซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วยกลูโคสและกาแลคโตส พบว่าในไตจะมีการเพิ่มสมรรถนะการทำงานของเอนไซม์

ชื่อ glucosyltransferase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในชีวสังเคราะห์ของน้ำตาลจำพวก disaccharides

จากที่กล่าวมานี้ยังต้องการผลยืนยันที่แน่นอนเพิ่มขึ้นมากกว่านี้ เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการสนับสนุนหาสาเหตุสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพของไตที่เกิดขึ้นกับภาวะโรคเบาหวานทั้งสอง

ปัจจัยจากฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง

ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองที่ความสัมพันธ์บ้างกับภาวะโรคเบาหวานในผู้ป่วยได้แก่ฮอร์โมนที่ทำหน้าที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของร่างกาย พบว่าระดับของฮอร์โมนนี้ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน จะลดลงและกลับเข้าสู่ระดับปกติเมื่อมีการบำบัดด้วย insulin อย่างระมัดระวัง ดังนั้นการเพิ่มระดับของฮอร์โมนนี้จึงไม่มีความผิดปกติที่เกิดขึ้นอย่างอิสระ แต่จะเป็นอาการรองของโรคเบาหวาน มีหลักฐานสนับสนุนฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองตัวนี้แสดงผลกระทบของมันออกมาโดยผ่านทาง somatostatin ซึ่งเป็นสารที่หลั่งจากเนื้อเยื่อตับอ่อน การเพิ่มระดับฮอร์โมนกระตุ้นการเจริญเติบโตของร่างกายในบุคคลป่วยโรคเบาหวานที่ไม่มีการรักษาอย่างถูกแบบแผนอาจเป็นผลเนื่องจากการปราศจากกลไกย้อนกลับในร่างกายก็เป็นได้

ได้มีผู้ค้นคว้าสนับสนุนข้อคิดเห็นอันนี้ โดยแสดงให้เห็นว่าระดับของ somatostatin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานจะเป็นปกติหรือค่อนข้างต่ำ เมื่อทำการทดลองในสัตว์พบว่า การผลิตหรือสร้าง somatostatin จะลดลงเมื่อให้อาหารหรือเกิดภาวะโรคเบาหวานขึ้น แต่จะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ทั้ง insulin และฮอร์โมนกระตุ้นการเจริญเติบโตของร่างกาย

การเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนของเลือด

มีปรากฏการณ์ที่ชวนให้คิดเกี่ยวกับผู้ป่วยเบาหวานแบบวัยเยาว์ ได้แก่การที่ผนังหลอดเลือดยอมให้โปรตีนแพร่ผ่านเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นถึงการมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรภาพในระบบไหลเวียนของเลือดก่อนที่มีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ตามมา และเป็นการย่ำถึงการมีอัตราเพิ่มการกรองและการแพร่ผ่านของไต ทำให้เกิดภาวะไตโตและมีการสะสมของสารบางชนิดในไตซึ่งได้กล่าวมาแล้ว

นอกจากจะพบมีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับหลอดเลือดแล้ว ยังปรากฏมีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานหรือหน้าที่ของมัน (รวมทั้งขององค์ประกอบของเลือด) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานอีกด้วย มีอาทิ

- มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณองค์ประกอบของเลือด ทำให้เลือดมีความหนืดเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย

- มีการรวมตัวอย่างผิดปกติของเกล็ดเลือด

- มีการเพิ่มระดับของปัจจัยป้องกันโรคโลหิตไหลไม่หยุด (ชนิด Von Willebrand)

- มีการลดสมรรถนะการสลาย fibrin

โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะพบมีมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการโรคเบาหวานร่วมกับพยาธิสภาพของจอตา แต่ขณะเดียวกันก็ยังมีคำถามที่ต้องคำตอบอันกระจ่างชัดอยู่อีกมากเช่น

ก. ภาวะขาดแคลน insulin ของร่างกาย

ข. ภาวะการมีน้ำตาลในเลือดสูง

ค. ภาวะการเปลี่ยนแปลงเบี่ยงปรูมจากการเป็นโรคเบาหวาน

ง. ผลกระทบโดยตรงต่อพยาธิสภาพของหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็ก

จ. การลดการแลกเปลี่ยน oxygen ของเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยโรคเบาหวานอันเนื่องจากการลดปริมาณของ 2,3 DPG ได้ (ภาวะเช่นนี้สามารถบำบัดได้บ้างโดยการให้อาหารเสริมที่มี phosphate ในโภชนาการของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคเบาหวาน) เหล่านี้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนของเลือดมากขึ้นน้อยเพียงใด

Polyols การเปลี่ยนแปลงปริมาณ polyols ในเนื้อเยื่อผู้ป่วยโรคเบาหวานนับเป็น

สาเหตุร่วมอันหนึ่งในการทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้น มีผู้พบว่าถ้ามีการเพิ่มสาร sorbitol ในเลนส์นัยน์ตาร่วมกันกับการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จะทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับแรงดันภายในนัยน์ตาขึ้น ผลที่ตามมา มีอาทิเช่น

- นัยน์ตาบวมพอง
- ความเข้มข้นของสารโภชนาหารจำเป็นลดลง
- เกิดความเสียหายต่อเซลล์ ทั้งในกรณีของเลนส์นัยน์ตา จะทำให้เกิดโรคต้ออย่างเฉียบพลัน (แต่จะเป็นคนละแบบกับการเกิดโรคต้อในผู้ป่วยเบาหวานส่วนมากอันมีสาเหตุมาจากภาวะเสื่อมโทรมอันเนื่องมาแต่อายุ)

พยาธิสภาพจอตาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน จึงทำให้มีการสะสมของ sorbitol ขึ้น จึงได้มีผู้พยายามหาทางบำบัดอาการเช่นนี้โดยหาสารยับยั้งกระบวนการหรือวิธีการเปลี่ยนแปลงจากกลูโคสไปเป็น sorbitol พบว่าจะมีการสังเคราะห์ sorbitol ในเนื้อเยื่อบางชนิด เช่นนัยน์ตา เส้นประสาท ฯลฯ ซึ่งจำเป็นต้องใช้เอนไซม์จำเพาะซึ่งต้องการกลูโคสในปริมาณความเข้มข้นสูง ทั้งนี้เพราะเอนไซม์ตัวนี้มีสัมพรรคภาพต่ำในการเปลี่ยนแปลงกลูโคสไปเป็น sorbitol (เอนไซม์นี้มีชื่อเรียก aldose reductase)

นอกจาก sorbitol (พบในระดับความเข้มข้น μM ในเซลล์) แล้วพวก polyol อื่น ๆ เช่น myoinositol จะพบมีในขนาดความเข้มข้นสูงกว่ามาก (สูงถึงระดับขนาด mM) โดยเฉพาะในเซลล์ประสาท พบว่าการให้ myoinositol ร่วมเข้าไปเป็นอาหารเสริมในผู้ป่วยโรคเบาหวานจะสามารถปรับสมรรถนะการทำงานของเซลล์ประสาทที่เสื่อมทรามไปให้ดีขึ้นได้ และ/หรือป้องกันการร่อยหรอจนหมดไปของ myoinositol ได้ด้วยการให้ insulin อย่างระมัดระวังและเหมาะสม

การเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ

ได้มีหลักฐานสนับสนุนอย่างมากมายเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างกลูโคสกับสารประเภทโปรตีน กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ แต่มีนัยสำคัญและไม่ต้องพึ่งพาระบบเอนไซม์ใด ๆ โดยอนุมูล aldehyde อิสระในโครงสร้างของกลูโคสจะทำปฏิกิริยากับอนุมูลอะมิโนอิสระทางปลาย N ของสายเพปไทด์หรือโปรตีนภายใต้สภาวะสรีรภาพปกติ ปรากฏการณ์เช่นนี้ที่สำคัญได้แก่การสร้างฮีโมโกลบินชนิด $\text{A}_{1\text{c}}$ ($\text{HbA}_{1\text{c}}$ และ HbA_3) ซึ่งโมเลกุลของกลูโคสจะทำปฏิกิริยากับอนุมูล lysine บนสายเพปไทด์บีตาของฮีโมโกลบิน ความสัมพันธ์ระหว่างกันของปฏิกิริยาสนองต่อกลูโคสหรือระบบการควบ

คุมกลูโคสของผู้ป่วยโรคเบาหวานกับปริมาณที่สูงขึ้นของ HbA_{1c} ได้ชี้หรือแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นที่สูงผิดปกติของกลูโคสจะเป็นเหตุปฐมภูมิของการเกิด HbA_{1c} ทำให้สามารถใช้ระดับของ HbA_{1c} เป็นดัชนีควบคุมในการบำบัดโรคเบาหวานในระยะ 2-3 สัปดาห์แรก อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อสงสัยว่าปฏิกริยาระหว่างกลูโคสกับโปรตีนจะเป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดภาวะผิดปกติต่าง ๆ ในเซลล์หรือเนื้อเยื่อส่วนอื่น ๆ ของร่างกายทั้งที่ได้กล่าวมาแล้วแต่ตอนต้นหรือไม่ หรือจะเป็นสาเหตุร่วมอันหนึ่งในการทำให้เกิดผลดังกล่าว

มาตรการการควบคุมโรคเบาหวาน

จากข้อสังเกตต่าง ๆ เกี่ยวกับโรคเบาหวานที่ได้เสนอมาดังแต่ต้นแล้วนั้น สามารถชี้

ให้เห็นได้ว่า ปัญหาส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโรคเบาหวาน เป็นผลสืบเนื่องมาจากผลกระทบเรื้อรังที่มีต่อระบบเมตาบอลิซึมของร่างกายที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ดังนั้นมาตรการการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับประมาณสรีรภาพจึงเป็นสิ่งพึงคำนึง จากข้อมูลที่มีอยู่นั้น ได้มีการชี้หรือแสดงถึงประสิทธิผลอย่างดียิ่งในการนำเอา insulin มาใช้ในการบำบัดโรคเบาหวานรวมกันกับการบำบัดด้วยกระบวนการวิธีอื่น ๆ อีกทั้งได้มีมาตรการการค้นคว้าหาวิธีป้องกันมิให้เกิดขึ้นหรือแสดงอาการของโรคเบาหวานออกมาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของผู้ป่วยโรคเบาหวานแบบวัยเยาว์

Reference

1. Blackard, WG & Nelson, NC : Diabetes 20 (1971) 286
2. Blood worth, JMB & Engerman, RL : Diabetes 22 suppl. 1 (1973)
3. Bookshin, RM & Gallop, PM : Biochem. Biophys. Res. Commun. 32 (1968) 86
4. Bagdade, JD ; Bierman, EL & Porte, D Jr : J. Clin. Invest. 46 (1967) 1549
5. Bagdade, JD ; Bierman, EL & Porte D Jr : Diabetes 20 (1971) 664
6. Bunn, HF ; Haney, DN; Gabbay, KH & Gallop, PM : Biochem. Biophys. Res. Commun. 67 (1975) 103
7. Bunn, HF ; Haney, DN ; Kamin, S ; Gabbay, KH & Gallop, PM : J. Clin. Invest. 57 (1976) 1652
8. Block, NB ; Rosenfield, RL ; Malco, ME ; Steiner, DF & Rubenstein, AH : N. Engl. J. Med. 288 (1973) 1144

9. Cahill, GF Jr : N. Engl. J. Med 282 (1970) 668
10. Cahill, GF Jr : Diabetes 20 (1971) 785
11. Cuatrecasas, P : Ann. Rev Biochem. 43 (1974) 169
12. Cahil, GF Jr ; Etzwiler, DD & Freinkel, N : N. Engl. J. Med. 294 (1976) 1004
13. Cohen, AM ; Teitelbaum, A & Saliternik, R : Metabolism 21 (1972) 235
14. Crespín, SR ; Greenough, WB III & Steinberg, D : J. Clin. Invest. 48 (1969) 1934
15. Cahill, GF Jr ; Herrera, MG ; Morgan, AP ; Soeldner, JS ; Steinke, J ; Reichard, GA Jr & Kipnis, DM : J Clin. Invest. 45 (1966) 1951
16. Demeys, P ; Bianco, AR & Roth, J. : J. Biol. Chem. 251 (1976) 1877
17. Fenn, WO & Haeghe, LF : J. Biol. Chem. 136 (1940) 87
18. Frohman, LA ; Ezdinli, EZ & Javid, R : Diabetes 16 (1967) 443
19. Flier, JS ; Kahn, CR ; Roth, J & Bar, RS : Science 190 (1975) 63
20. Gamble, DR & Taylor, KW ; Br. Med. J^s (1969) 631
21. Gossain, VV & Sugawara, MS : J. Clin. Endocrinol. Metab. 41 (1975) 1020
22. Gamble, DR ; Taylor, KW & Cumming, H : Br. Med. J. 4 (1973) 260
23. Gerich, FE ; Charles, MA & Grodsky, GM : Ann. Rev. Physiol. 38 (1976) 353
24. Greenough, WB III & Steinberg, D : Lancet 2 (1967)
25. Gerich, JE ; Langlois, M ; Noacco, C ; Karam, JH & Forsham, PH : Science 182 (1973) 171
26. Gerich, JE ; Lorenzi, M ; Bier, DM ; Schneider, V , Tsalikian, E ; Karam, JH & Forsham, PH : N. Engl J. Med. 292 (1975) 985
27. Goldstein, S ; Littlefield, JW & Soeldner, JS : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 64 (1969) 155
28. Horino, M ; Machlin, LJ ; Hertelendy, F & Kipnis, DM : Endocrinology 83 (1968) 118
29. Hutchinson, JH ; Keay, AJ & Kerr, MM : Br. Med. J. 2 (1962) 436
30. Issenberg, P : Fred. Proc. 35 (1976) 1322
31. Johansen, K & Hansen, AP : Br. Med. J. 2 (1969) 356
32. Jefferson, LS ; Rannels, DE ; Munger, BL & Morgon, HE : Fred. Proc. 33 (1974) 1098
33. Haansen, AP : J. Clin. Invest. 50 (1971) 1806
34. Keller, N ; Urguhart, J. & Yates, FE : Fred. Proc. 31 (1972) 282
35. Kaneto, A ; Kajinuma, H ; Kosaka, K & Nakao, K : Endocrinology 80 (1967) 530
36. Kahn, CR ; Flier, JS ; Bar, RS ; Archer, JA ; Gorgen, P ; Martin, MM & Roth, J : N. Engl. J. Med. 294 (1976) 739
37. Kahn, CB ; Soeldner, JS ; Gleason, RE ; Rojas, L ; Camerini Davalos, RA & Marble, A : N. Engl. J. Med. 281 (1969) 343

38. Koenig, RJ ; Peterson, CM ; Jones, RL ; Saudek, C ; Lehrman, M & Cerami, A : N. Engl. J. Med. 295 (1976) 417
39. Koenig, RJ ; Peterson, CM ; Kilo, C ; Cerami, A & Williamson, JR : Diabetes 25 (1976) 230
40. Lawrence, RD : Lancet 250 (1946) 724
41. Lendrum, R ; Walker, G & Gamble, DR : Lancet 1 (1975) 880
42. Levin, ME ; Boisseau, VC & Avioli, LV : N. Engl. J. Med. 294 (1976) 291
43. Louis, LH ; Conn, JW & Manick, MC : Metabolism 12 (1963) 867
44. Maclaren, NK & Huang, SW : Lancet 1 (1975) 997
45. Malaisse, W ; Malaisse-Lagae, F ; Wright, PH & Ashmore, J : Endocrinology 80 (1967) 975
46. Mac Cuish, AC ; Jordon, J ; Campbell, CJ ; Duncan, LJP & Irvine, WJ : Diabetes 23 (1974) 693
47. Nelson, PG ; Pyke, DA ; Cudworth, AC ; Woodrow, JC & Batchelor, JR : Lancet 2 (1975) 193
48. Nerup, J ; Anderson, OO ; Bendixen, G ; Egeberg, J & Poulsen, JE : Diabetes 20 (1971) 424
49. Orci, L : Metabolism 25 (1976) 1303
50. Orci, L & Unger, RH : Lancet 2 (1975) 1243
51. O'Sullivan, JB : N. Engl. J. Med. 264 (1961) 1082
52. O'Sullivan, JB & Nahan, CM : J.A.M.A. 194 (1965) 587
53. Owen, OE & Richard, C : J. Clin. Invest 50 (1971) 1536
54. Owen, OE ; Morgan, AP ; Kemp, HG ; Sullivan, JM ; Herrera, MG & Cahill, GG Jr : J. Clin. Invest. 46 (1967) 1589
55. Patel, YC & Eeir, GC : Clin. Endocrinol. 5 (1976) 191
56. Porte, D Jr : Diabetes 15 (1966) 543
57. Porte, D Jr ; Graber, AL ; Kuzuya, T & Williams, RH : J. Clin. Invest. 45 (1966) 228
58. Portha, B ; Levacher, C ; Picon, L & Rosseelin, G : Diabetes 23 (1974) 289
59. Remein, QR & Wilkerson, HLC : J. Chronic Dis. 13 (1961) 6
60. Rubenstein, AH & Spitz I : Diabetes 17 (1968) 161
61. Schade, DS & Eaton, RP : J. Clin. Invest. 56 (1975) 1340
62. Spiro RG & Spiro, MJ : Diabetes 20 (1971) 641
63. Schwartz, R ; Schafer, IA U Renold, AE : Am. J. Med. 28 (1960)
64. Seltzer, HS ; Allen, EW & Henon, AL : J. Clin. Invest. 46 (1967) 323
65. Soclgner, JS ; Tobin, JD & Gleason, RE : Diabetes 18 (1969) 373
66. Steiner, DF ; Kemmler, W ; Tager, HS & Peterson, JD : Fred. Proc. 33 (1974) 2105

67. Sonksen, PH ; McCormick, JR ; Egdahl, RH & Socldner, JS : Clin. Sci. 38 (1970) 1
68. Tattersali, RB & Fajans, SS : Diabetes 24 (1975) 44
69. Tattersali, RB & Pyke, DA : Lancet 2 (1972) 1120
70. Tomizawa, HH & Varandani, PT : J. Biol. Chem. 249 (1965) 3191
71. Unger, RH : Diabetes 25 (1976) 136
72. Unger, RH & Orci, L : Lancet 1 (1975) 14
73. Van Heyningen, R : Nature (Lond) 184 (1959) 194
74. Varandani, DS & Eaton, RP : J. Clin. Invest. 56 (1975) 1340
75. Weir, GC ; Knowlton, SD & Watin, DB : J. Clin. Invest. 54 (1974) 1403
76. Whitfield, AGW ; Crane, CW ; Frencl, JM & Bayley, TJ : Lancet 1 (1965) 675
77. Zonana, J & Rimoin, DL : N. Engl. Med. 265 (1976) 603