

กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวาน

วาสนา ลือประสิทธิ์กุล*
วิทยา ศรีดามา**

Lueprasitkul W, Sridama V. Pathogenesis of chronic diabetic complications. Chula Med J 1986 Nov; 30(11) : 1125-1135

Despite the discovery of insulin and oral hypoglycemic agents for many decades, chronic diabetic complications are still common and extensive studies of their pathogeneses are important in the understanding of these processes.

High level of blood glucose in diabetic patients leads to two major biochemical pathways, polyol and non-enzymatic glycosylation of proteins. In the polyol pathway, sorbitol is formed from glucose by aldose reductase. Sorbitol may accumulate in lens and schwann cells, leading to certain diabetic complications, namely cataract and peripheral neuropathy.

The discovery of an association between an elevated hemoglobin A_{1c} and imperfect diabetic control led to the hypothesis of non-enzymatic glycosylation of various proteins including collagen and elastin which are the components of vascular walls. The glycosylation may lead to functional and anatomical changes of the vessel walls with development of diabetic micro and macroangiopathy.

* แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมาเป็นเวลานาน ส่วนใหญ่จะเกิดพยาธิสภาพแทรกซ้อนในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งถือว่าเป็นลักษณะเฉพาะของโรคเบาหวาน

การค้นพบอินซูลิน ในปี ค.ศ. 1921⁽¹⁾ ซึ่งนำมาใช้รักษาโรคเบาหวานและการค้นพบยาลดระดับน้ำตาลในเลือด^(2,3) ในปี ค.ศ. 1942 ซึ่งสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ลงมาสู่ระดับปกตินั้น แพทย์คาดคะเนว่าจะสามารถป้องกันหรือยับยั้งการเกิดโรคแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวานได้ แต่ปรากฏว่ายังมีโรคแทรกซ้อนเหล่านี้ได้ในผู้ป่วยเบาหวาน ที่ได้รับการรักษา^(4,5)

การศึกษาค้นคว้าให้ทราบ กลไกการเกิดโรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานให้ดีขึ้น สามารถนำความรู้ไปประยุกต์ใช้ในการ ป้องกัน หรือการชะลอการเกิดโรคแทรกซ้อน ที่ทำให้เกิดการตายหรือความพิการในผู้ป่วยเบาหวาน รวมทั้งจะมีประโยชน์ในการใช้ยา สารเคมีหรือวิธีการสำหรับแก้ไขความผิดปกติที่เป็นต้นเหตุหรือผลตามของโรคแทรกซ้อนเรื้อรังได้

1. ประเภทของโรคแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวาน

1.1 แบ่งตามอวัยวะที่เกิดโรค เช่น ภาวะไตวาย, ตาเมัวจนกระทั่งตาบอด, เส้นประสาทพิการ, ตอกระดูก และภาวะหลอดเลือดใหญ่แข็งตัว (athero-

sclerosis) ที่บริเวณแขนขา ซึ่งทำให้เกิดอาการปวดเวลาเดิน (claudication) เนื้อตายจากหลอดเลือดอุดตัน (gangrene) รวมทั้งที่หลอดเลือดหัวใจ coronary ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)

1.2 แบ่งตามกลไกการเกิดโรค คือ

1.2.1 การเปลี่ยนแปลง เกิดที่หลอดเลือดฝอยขนาดเล็ก (microvascular) เช่น ภาวะไตวาย, ภาวะจอรับภาพ (retina) เปลี่ยนแปลง (retinopathy), ภาวะเส้นประสาทอักเสบชนิดที่เกิดที่เส้นประสาทเส้นเดียว (mononeuropathy)

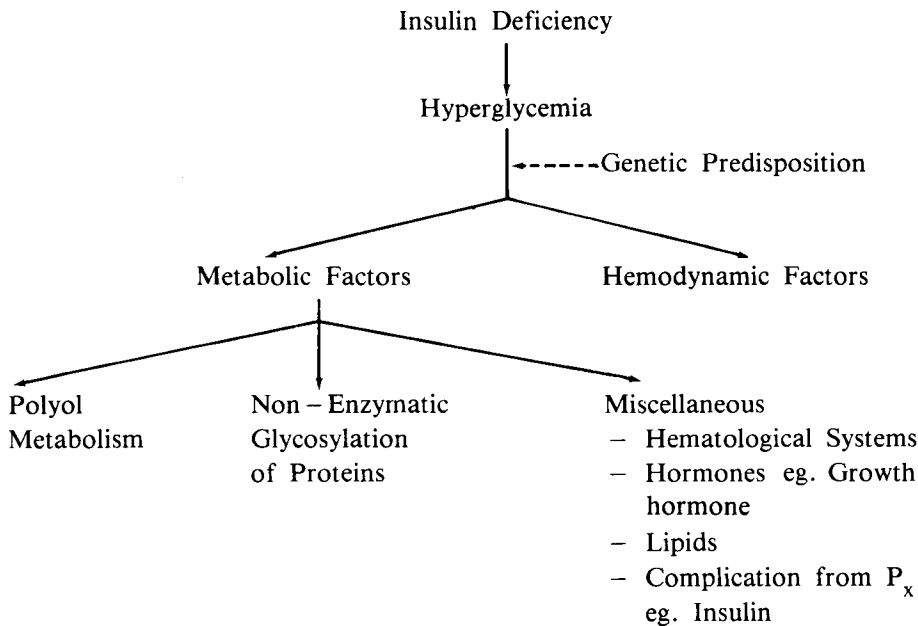
1.2.2 การเปลี่ยนแปลง เกิดที่หลอดเลือดฝอยขนาดใหญ่ (macrovascular) เช่น หลอดเลือดใหญ่แข็งตัว ที่บริเวณแขนขา และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เป็นต้น

1.2.3 การเปลี่ยนแปลงเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การเกิดต่อกระดูก, การเกิดเส้นประสาทเสื่อมชนิดที่เกิดในเส้นประสาทหลายเส้น (polyneuropathy)

2. กลไกการเกิดโรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

กลไกการเกิดพยาธิสภาพในภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวานนั้น เกิดจากสาเหตุหลายประการ ซึ่งมีบทบาทส่งเสริมซึ่งกันและกัน ในการทำให้มีพยาธิสภาพ ดังสรุปไว้ในรูปที่ 1

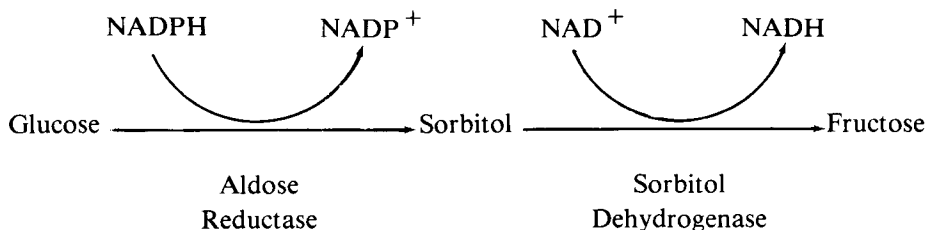
Figure 1. Effect of hyperglycemia and its consequence on the development of diabetic complications.



2.1 การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมโดยขบวนการของสาร polyol การเปลี่ยนแปลงของสาร polyol ในการเกิดโรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานนั้นเป็นที่รู้จักดีมานานหลายปีแล้ว⁽⁶⁾ กลูโคสที่มีระดับสูง

ในเลือดจะถูกเปลี่ยนให้เป็น sorbitol โดยเอนไซม์ aldose reductase^(6,7,8) และเปลี่ยนเป็น fructose โดยเอนไซม์ sorbitol dehydrogenase^(6,7) ดังแสดงไว้ในรูปที่ 2

Figure 2. Polyol pathways,⁽⁶⁾



การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดในเนื้อเยื่อที่ไม่จำเป็นต้องใช้อินซูลินในการนำกลูโคสเข้าไปในเซลล์ ได้แก่ เลนส์, เซลล์ schwann ของเส้นประสาท และเซลล์ของ endothelial^(6,9,10) เป็นต้น

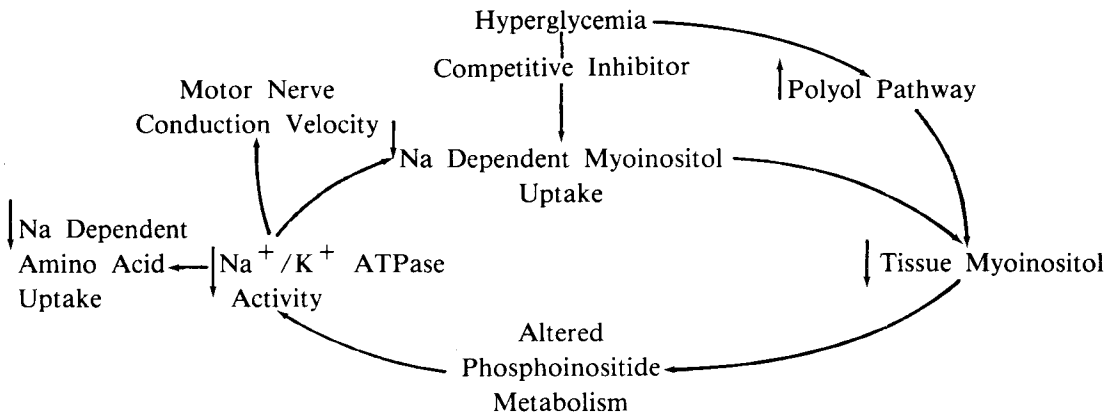
เป็นผลให้เกิดพยาธิสภาพที่ตามมา คือ ต้อกระจก^(6,11), การเกิดเส้นประสาทเสื่อมชนิด polyneuropathy^(6,7,9) รวมทั้งอาจมีพยาธิสภาพต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก^(12,13) และขนาดใหญ่ได้⁽¹⁴⁾

พยาธิสภาพเกิดได้ เนื่องจากผลทาง osmosis เมื่อ glucose ผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อตั้งกล่าว เช่น เลนส์ โดยไม่ต้องอาศัยอินซูลิน แล้วจะถูกเปลี่ยนเป็น sorbitol และ fructose ภายในเลนส์ ซึ่งเป็นสารที่มีผลทาง osmotic pressure สูง^(6,11) และไม่สามารถผ่านกลับออกมาได้ จึงทำให้มีการคั่งของน้ำในเลนส์ เซลล์ schwann และเซลล์ endothelial ทำให้เลนส์บวมโตขึ้นและขุ่น, ทำให้เซลล์ schwann โตไปกด axon ของเซลล์ประสาทและทำให้ nerve

conduction เสียไป เป็นต้น

นอกจากนั้น ยังมีผลทาง myoinositol^(6,9,15) คือ ทำให้ระดับ myoinositol ในเนื้อเยื่อลดลง จึงมีการเปลี่ยนแปลงของ phosphoinositide metabolism ผลทำให้มีการลด ATPase activity การควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาทเสียไป เป็นผลทำให้ nerve conduction ลดลง ดังแสดงไว้ในรูปที่ 3

Figure 3. Effect of myoinositol and its consequence on the development of diabetic neuropathy.⁽⁷⁾

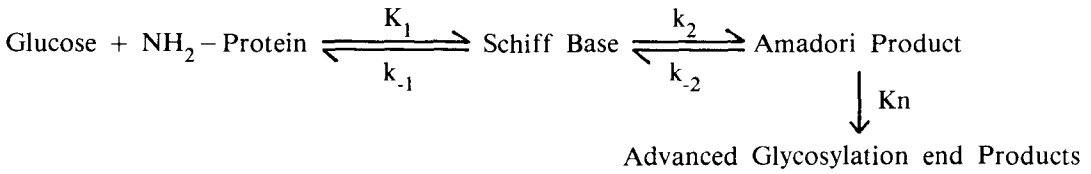


2.2 การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิก ในการเกิด non-enzymatic glycosylation ของ proteins
 ความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงชนิด non-enzymatic glycosylation ของ proteins นั้น เกิดเนื่องจากได้มีการพบ HbA_{1c}⁽¹⁶⁾ (Hemoglobin A_{1c}) และการที่พบว่าระดับของ HbA_{1c} ในผู้ป่วยเบาหวานมีความเกี่ยวข้องกับการควบคุมโรคเบาหวาน^(17,18) คือ จะมีระดับสูงขึ้นเมื่อควบคุมเบาหวานไม่ได้สมบูรณ์ ทำให้น้ำตาลส่วนที่เกินไปเกาะจับกับ hemoglobin หลังจากนั้น ก็พบว่าน้ำตาลสามารถที่จะเกาะกับโปรตีนอย่างอื่น โดย non-enzymatic glycosylation ได้เช่นกัน เช่น glycosylated albumin⁽¹⁹⁾ ดังนั้น จึงมีผู้ตั้งทฤษฎีว่า การเกิด

โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานบางอย่างอาจเกิดเนื่องจากขบวนการนี้^(20,21) เนื่องจากน้ำตาลสามารถทำปฏิกิริยา non-enzymatic glycosylation กับโปรตีนหลายชนิด รวมทั้ง collagen, elastin ที่เป็นส่วนประกอบของผนังหลอดเลือดได้

ปฏิกิริยาการเกิด non-enzymatic glycosylation นั้น กลูโคสจะรวมตัวกับโปรตีนเกิดเป็น Schiff base และ Amadori product ตามลำดับ ซึ่งเป็นส่วนที่เปลี่ยนกลับได้ (reversible product) และสุดท้ายจะเปลี่ยนเป็น advanced glycosylation end products ซึ่งเป็นส่วนที่เปลี่ยนกลับไม่ได้ (irreversible product) ตามรูปที่ 4

Figure 4. Mechanism of non-enzymatic glycosylation of protein.^(20,21)



ปฏิกิริยาชนิดเปลี่ยนกลับได้ เกิดกับโปรตีนที่มี half-life สั้น เช่น albumin^(19,21) ส่วนปฏิกิริยาที่เปลี่ยนกลับไม่ได้เกิดกับโปรตีนที่มี half-life ยาว เช่น ฮีโมโกลบิน, crystallin, collagen, elastin, myelin เป็นต้น^(21,22)

ปฏิกิริยา non-enzymatic glycosylation นั้น เกิดขึ้นมากน้อยขึ้นอยู่กับระดับน้ำตาลที่เพิ่มในเลือด และระยะเวลาที่ระดับน้ำตาลสูง⁽²³⁾ ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดสูงอยู่เป็นเวลานาน จะเกิดปฏิกิริยามาก นอกจากนั้นยังขึ้นอยู่กับชนิดของโปรตีน ถ้าเป็นโปรตีนที่มี half-life ยาว จะเกิดปฏิกิริยามาก⁽²³⁾

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก non-enzymatic glycosylation นั้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านหน้าที่และโครงสร้างของอวัยวะและเนื้อเยื่อได้แก่

2.2.1 โปรตีนที่ถูก glycosylated นั้น ความสามารถที่จะรวมตัวกับสารบางชนิดลดลง ทำให้โปรตีนนั้นทำหน้าที่ผิดปกติไป เช่น glycosylated ฮีโมโกลบิน จะรวมตัวกับ 2, 3-diphosphoglycerate ได้น้อยลง เป็นผลทำให้ ฮีโมโกลบิน นั้นปล่อยออกซิเจนให้กับเนื้อเยื่อได้ลดลง^(18,24) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่ใช้อธิบายพยาธิสภาพของจอรับภาพของตา (retinopathy)⁽¹³⁾

โปรตีนอีกชนิดหนึ่งที่เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว คือ glycosylated anti-thrombin III ซึ่งจะรวมตัวกับ heparin ได้น้อยลง ทำให้ความสามารถในการต่อต้านฤทธิ์ thrombin ลดลง⁽²⁵⁾

เป็นผลทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดได้ง่าย ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่ใช้อธิบายพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดใหญ่⁽¹⁴⁾

2.2.2 โปรตีนที่ถูก glycosylated จะ รวมตัวกันแล้วตกตะกอน ทำให้เกิดพยาธิสภาพตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น โปรตีนของเลนส์ (crystallin) เมื่อตกตะกอนจะทำให้เกิดต้อกระจก^(22,26,27) โปรตีนของเซลล์ประสาท (tubulin) เมื่อตกตะกอนจะทำให้ nerve conduction ลดลง และเส้นประสาทเสื่อมชนิด axonopathy^(20,21) โปรตีนของเซลล์ประสาทชนิด myelin เมื่อตกตะกอนจะทำให้เกิดเส้นประสาทเสื่อมชนิดที่มีพยาธิสภาพแบบ segmental demyelination,^(28,29) glycosylated collagen เมื่อตกตะกอนจะมีความสามารถในการจับกับ อัลบูมิน และอิมมูโนโกลอบบูลิน จี ในกระแสเลือด, ถ้าหากจับกับ อัลบูมิน จะทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดขนาดเล็ก คือมีการหนาตัวของเยื่อใต้เซลล์เอนโดทีเลียม⁽²¹⁾, ถ้าหากจับกับอิมมูโนโกลอบบูลิน จี จะทำให้เกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไต (glomerulonephritis)^(21,30) โดยแบ่งตามพยาธิกำเนิดทางอิมมูน ได้ 2 แบบ คือ แบบเส้นตรง (linear) และแบบเป็นกลุ่ม (granular) ซึ่งพบว่าการนี้จะเกิดได้ดี เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานมีการเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือดมากขึ้น ซึ่งจะเป็นตัวช่วยนำ อัลบูมิน และอิมมูโนโกลอบบูลิน จี จากกระแสเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อใต้เซลล์เอนโดทีเลียม

2.2.3 โปรตีนที่ถูก glycosylated จะถูกย่อยด้วยเอนไซม์ลดลง เช่น glycosylated collagen จะถูกย่อยด้วยโปรตีนเอสลดลง⁽³¹⁾ ทำให้เกิดการสะสมของสารนี้ เมื่อนานเข้าก็เกิดมีการอุดตันของหลอดเลือดขนาดเล็กได้, โปรตีน ไพบรีโนเจน และไฟบริน ที่ถูก glycosylated จะถูกย่อยด้วยเอนไซม์พลาสมินลดลง ทำให้เลือดแข็งตัวได้ง่าย เกิดการอุดตันทางเส้นเลือด ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดขนาดเล็ก⁽¹³⁾ และหลอดเลือดขนาดใหญ่⁽¹⁴⁾

2.2.4 โปรตีนที่ถูก glycosylated จะทำปฏิกิริยากับ receptors ที่เยื่อหุ้มเซลล์ลดลง เช่น เมื่อ LDL (low density lipoprotein) ถูก glycosylated จะจับกับ receptors ลดลง⁽³²⁾ ในภาวะปกติการที่ LDL จับกับ receptors นั้น ทำให้โมเลกุลของ LDL เข้าสู่ภายในเซลล์ เป็นการควบคุมระดับไขมันเลวในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้น เมื่อความสามารถในการจับตัวของ LDL ต่อ receptors เสียไป, ระดับไขมันเลวในเลือดก็สูง นอกจากนั้นจะทำให้เกิดปฏิกิริยาของ LDL ที่ถูก glycosylated นี้กับ Non-LDL-receptor ได้มากขึ้น, Non-LDL-receptor นั้นพบในเซลล์ macrophage และเซลล์กล้ามเนื้อหลอดเลือด ซึ่งขบวนการนี้ทำให้มีไขมันเลวไปสะสมในผนังของหลอดเลือดใหญ่ เป็นเหตุให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดใหญ่ได้ง่ายกว่าปกติ^(14,32)

2.3 กลไกการเปลี่ยนแปลงทางด้านอื่น ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในโรคแทรกซ้อนเรื้อรังทางเบาหวานมีการเปลี่ยนแปลงในระบบต่างๆ ดังนี้

2.3.1 ระบบโลหิตวิทยา มีการเปลี่ยนแปลงของเกร็ดเลือด, โปรตีนที่ทำให้เลือดแข็งตัว, เม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์

พบว่าเกร็ดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน มีการเกาะติดกับเส้นเลือดและเกาะกลุ่มกันเองมากกว่าปกติ⁽³³⁾

เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของสารที่กระตุ้นให้เกร็ดเลือดเกาะกลุ่มกัน ได้แก่ Von Willibrand factor⁽³⁴⁾, thromboxane A₂⁽³³⁾ ในขณะที่สารที่ต่อต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ได้แก่ prostacyclin⁽³⁵⁾ ลดลง ซึ่งกลไกการเปลี่ยนแปลงนี้ อาจทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดขนาดเล็ก⁽¹³⁾ และหลอดเลือดขนาดใหญ่⁽¹⁴⁾

พบว่าโปรตีนที่ทำให้เลือดแข็งตัว ได้แก่ Factor VIII^(33,34) เพิ่มขึ้น ในขณะที่โปรตีนที่ต่อต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ Plasminogen activator ลดลง ผลทำให้เส้นเลือดอุดตันได้ง่าย ซึ่งมีส่วนในการทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดขนาดเล็ก⁽¹³⁾ และขนาดใหญ่⁽¹⁴⁾

ส่วนการเปลี่ยนแปลงในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเบาหวาน เป็นผลมาจากการที่โปรตีนที่เยื่อหุ้มของเม็ดเลือดแดงถูก glycosylated ทำให้เม็ดเลือดแดงมี deformability ลดลง และมีการเกาะกลุ่มกันเองเพิ่มขึ้น⁽³⁷⁾ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้ อาจมีส่วนในการทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็ก⁽³⁷⁾

นอกจากนั้น มีการเปลี่ยนแปลงที่เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ พบว่าเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์มีปฏิกิริยากับเซลล์ของเอ็นโดทีเลียมมากขึ้น⁽³⁸⁾ ทำให้มีเซลล์โมโนไซต์อยู่ที่บริเวณเยื่อใต้เซลล์เอ็นโดทีเลียมมากขึ้น, เซลล์โมโนไซต์นี้จะทำหน้าที่จับกินสารไขมันไขมันเลวด้วยเหตุนี้จึงมีสารไขมันสะสมที่เส้นเลือดผู้ป่วยเบาหวานมากขึ้น ซึ่งเชื่อว่าเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงใหญ่⁽¹⁴⁾

2.3.2 การเปลี่ยนแปลงทางด้านฮอร์โมน พบว่า ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสได้ไม่ดี จะมีระดับของ growth hormone เพิ่มขึ้น⁽³⁹⁾ ซึ่งมีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็กที่จอร์รับภาพ ทำให้เกิดการเสื่อมชนิด proliferative retinopathy^(39,40)

2.3.3 การเปลี่ยนแปลงทางด้านสารไขมัน พบว่า ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี จะมีระดับของ VLDL (very low density lipoprotein)^(41,42) VLDL remnants⁽¹⁴⁾ และ LDL⁽⁴²⁾ (low density lipoprotein) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ HDL^(41,42) (high density lipoprotein) ลดลง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงใหญ่ (macroangiopathy)

2.3.4 การเปลี่ยนแปลงที่เป็นผลมาจากการรักษาเบาหวาน เช่น การรักษาเบาหวานด้วยการใช้อินซูลินที่มีสิ่งเจือปนมาก จะทำให้ร่างกายสร้าง แอนติบอดีต่อต้าน และรวมกับอินซูลินโมเลกุลเป็นสารประกอบเชิงซ้อน ประกอบด้วย อินซูลินและอินซูลิน แอนติบอดี ซึ่งจะมีการปลดปล่อยอินซูลินโมเลกุลออกจากสารประกอบเชิงซ้อนได้ ถ้าหากระดับของอินซูลินอิสระในกระแสเลือดลดลงต่ำลง⁽⁴³⁾ เชื่อกันว่า อินซูลินโมเลกุลนี้จะไปออกฤทธิ์ที่เซลล์กล้ามเนื้อหลอดเลือด ทำให้แบ่งตัวเพิ่มมากขึ้น เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดใหญ่ (macroangiopathy)⁽⁴³⁾

2.4 การเปลี่ยนแปลงทางด้านกรไหลเวียนของกระแสเลือด โดยพบว่าภาวะระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง จะทำให้เกิดการเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงกลุ่มหลอดเลือดฝอยของไต (single nephron glomerular filtration rate) นานเข้าก็ทำให้เกิดการเสื่อมของหลอดเลือดฝอยของไต (glomerulosclerosis) ซึ่งนำมาอธิบายพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของไตวายในผู้ป่วยเบาหวาน^(5,44,45,46)

2.5 บทบาททางด้านพันธุกรรม พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่มี HLA-DR 4⁽⁴⁷⁾ มีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็กที่จอร์รับภาพ (retinopathy) ได้สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ทั้งนี้อาจเป็น

เพราะว่า ผู้ป่วยที่มี HLA-DR 4 จะสร้างอินซูลินแอนติบอดีได้มากและรวมกับอินซูลิน เป็นสารประกอบเชิงซ้อน และทำให้เกิดพยาธิสภาพตามกลไกที่อธิบายไว้ในหัวข้อของการเปลี่ยนแปลงที่เป็นผลมาจากการรักษาเบาหวานด้วยอินซูลิน (ข้อ 2.3.4)

สรุป

ผลการศึกษาทางเมตาบอลิกและชีวเคมีในผู้ป่วยเบาหวานบ่งชี้ว่าภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานส่วนใหญ่นั้นเกิดจากระดับน้ำตาลในเลือดสูง และผลตามที่เกิดขึ้น โดยกลไกหลายวิธี และ 2 วิธีที่เป็นสาเหตุใหญ่คือ polyol และ non enzymatic glycosylation ของโปรตีน

ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดเวลา จะทำให้โรคแทรกซ้อนดังกล่าวเกิดล่าช้าออกไป การรักษาแบบวิธีเดิม (conventional treatment) นั้น อาจไม่เพียงพอที่จะลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ปกติตลอดเวลา เช่น การฉีดอินซูลินวันละครั้งไม่สามารถที่จะเลียนแบบธรรมชาติได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนั้นการควบคุมโรคเบาหวานและปรับการรักษาโดยการตรวจระดับน้ำตาลก่อนอาหารเมื่อมาหาแพทย์เดือนละ 1 ครั้งนั้นไม่เพียงพอที่จะช่วยยืนยันว่าระดับน้ำตาลปกติเสมอ ดังนั้นการใช้วิธีการควบคุมเบาหวานด้วยตนเอง ต้องตรวจระดับน้ำตาลเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอที่บ้านของผู้ป่วยร่วมกับการใช้วิธีให้อินซูลินที่เลียนแบบธรรมชาติมากขึ้น เช่นใช้ insulin infusion pump เป็นต้น น่าจะป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนดังกล่าวได้ดีกว่าวิธีธรรมดา

ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคดังกล่าว ทำให้มีการนำไปใช้ยาสำหรับขัดขวางการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกบางอย่าง เช่น การใช้ aldose reductase inhibitor (sorbitol) ในการขัดขวางขบวนการเกิด polyol pathway ใช้ในผู้ป่วยที่เกิด

อาการแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน เช่น ภาวะ neuropathy แล้ว และเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการดำเนิน

ของโรคแทรกซ้อนนั้นมากขึ้น และพยายามควบคุมระดับน้ำตาลให้ดีขึ้นด้วย

อ้างอิง

1. Mcleod JJR. History of the researches leading to discovery of insulin. *Bull Hist Med* 1978;52:295-312
2. Taft P. Rational use of oral hypoglycemic drugs. *Drugs* 1979 Feb;17 (2) : 134-139
3. Timoney FJ. Oral hypoglycaemic drugs-our current practice. *Postgrad Med J* 1979;55 Suppl 2:22-26
4. Sipertein MD. Diabetic microangiopathy and the control of blood glucose. *N Engl J Med* 1983 Dec 22; 309 (25) : 1577-1579
5. Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti G. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985 Mar 7;312 (10) : 617-621
6. Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973 Apr 19, 288 (6): 831-836
7. Finegold D, Lattimer SA, Nolle S, Bernstein M, Greene DA. Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism. : a suggested relationship in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1983 Nov; 32 (11) : 988-992
8. Judzewitsch RG, Jaspan JB, Polonsky KS, Weinberg CR, Halter JB, Halar E. Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *N Engl J Med* 1983 Jan 20;308 (3) : 119-125
9. Greene DA, Lattimer S, Ulbrecht J, Carroll P. Glucose induced alterations in nerve metabolism. Current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy. *Diabetes Care* 1985 May-Jun; 8 (3) : 290-299
10. Kohner EM. Recent advances in diabetic retinopathy. In : Alberti KGMM, Krall LP. eds. *The Diabetes Annal*. New York : Elsevier, 1985. 257-287
11. Kinoshita JH, Kador P, Catiles M. Aldose reductase in diabetic cataracts. *JAMA* 1981 Jul 17 ; 246 (3) : 257-261
12. L'Esperance, FA, James WA. The eye and diabetes mellitus. In : Ellenberg M, Rifkin H, eds. *Diabetes Mellitus*. New York : New York Medical Examination Publishing, 1983. 727-757
13. Rand LI. Recent advances in diabetic retinopathy. *Am J Med* 1981 Mar; 70 (3) : 595-602
14. Colwell JA, Winocour PD, Lopes-Virella M, Halushka PV. New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Am J Med* 1983 Nov : 75 (5) : 67-80
15. Mayer JH, Tomlinson DR. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myoinositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 1983 Aug; 25 (2) : 433-438
16. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971 Feb 18 ; 284 (7) : 353-357
17. Garlick RL, Mazer JS, Higgins PJ, Bunn HF. Characterization of glycosylated hemoglobins. Relevance

- to monitoring of diabetic control and analysis of other proteins. *J Clin Invest* 1983 May; 71 (5) : 1062-1072
18. Bunn HF, Cahill, Jr. GF. Glycosylated hemoglobins the role in the control and complication of diabetes mellitus. In : Isselbacher KJ, Adam RD. eds. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 9 ed. New York: McGraw-Hill, 1981. 33-41
 19. Garlick RL, Mazer JS. The principle site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem* 1983 May ; 258 (10) : 6142-6146
 20. Cerami A, Stevens VJ, Monnier VM. Role of nonenzymatic glycosylation in the development of the sequelae of diabetes mellitus. *Metabolism* 1979 Apr; 28 (4) : 431-439
 21. Brownlee M, Vlassare H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984 Oct; 101 (4) : 527-537
 22. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning in vivo : possible process for aging of long-lived proteins. *Science* 1981 Jan 30;211 (4481) : 491-493
 23. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and browning of proteins in vivo. In : Waller GR, Feather MS, eds. *The Maillard Reaction in Foods and Nutrition*. American Chemical Society Symposium Series No. 215. Washington. D.C., 1983. 431-39
 24. Samaja M, Melotti D, Carenini A, Pozza G. Glycosylated haemoglobins and the oxygen affinity of whole blood. *Diabetologia* 1982 Jun ; 23 (6) : 399-402
 25. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Inhibition of heparin-catalysed human antithrombin III activity by non enzymatic glycosylation : possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes* 1984 Jun 33 (6) : 532-535
 26. Monnier VM, Stevens VJ, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation, sulfhydryl oxidation, and aggregation of lens proteins in experimental sugar cataracts. *J Exp Med* 1979 Nov; 150 (5) : 1098-1107
 27. Garlick RL, Mazer JS, Chylack, LT, Tung WH, Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of human lens crystallin. effect of aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1984 Nov; 74 (5) : 1742-1749
 28. Clements, RS. Diabetic neuropathy. new concepts of its etiology. *Diabetes* 1979 Jun; 28 (6) : 604-611
 29. Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Ann Neurology* 1984 Jan; 15 (1) : 2-12
 30. Brownlee M, Pongor S, Cerami A. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen : role in the in situ formation of immune complexes. *J Exp Med* 1983 Nov; 158 (5) : 1739-1744
 31. Schnider SL, Kohn RR. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glycosylation of human skin collagen. *J Clin Invest* 1981 Jun; 67(6) : 1630-1635
 32. Gonen B, Baenziger J, Schonfeld G, Jacobson D, Farrar P. Nonenzymatic glycosylation of low density lipoproteins in vitro. effect on cell interactive properties. *Diabetes*. 1981 Oct ; 30 (10) : 875-878
 33. Mustard JF, Packham MA. Platelets and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984 Sep 6 ; 311 (10) : 665-667
 34. Jaffe EA. Endothelial cells and the biology of factor VIII. *N Engl J Med* 1977 Feb 17 ; 296 (7) : 377-383

35. Johnson M, Harrison HE, Raftery AT, Elder JB. Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man. *Lancet* 1979 Feb 10 ; 1 (8111) : 325-326
36. Almer LO, Pandolfi M, Nilsson IM. Diabetic retinopathy and the fibrinolytic system. *Diabetes* 1975 Jun ; 24 (6) : 529-534
37. McMillan DE, Brooks SM. Erythrocyte spectrin glycosylation in diabetes. *Diabetes* 1982 Jun; 31 Suppl 3 : 64-69
38. Kitahara M, Eyre HJ, Lynch RE, Rallison ML, Hill HR. Metabolic activity of diabetic monocytes. *Diabetes* 1980 Apr ; 29 (4) : 251-256
39. Gerich JE. Role of growth hormone in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984 Mar 29 ; 310 (13) : 848-850
40. Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med* 1984 Mar 29;310 (13) : 810-815
41. Brunzell JD, Chait A, Bierman EL. Plasma lipoproteins in human diabetes mellitus. In : Alberti KGMM, Krall LP. eds. *The Diabetes Annal*. New York : Elsevier, 1985. 463-479
42. Soseuko JM, Breshow JL, Meittinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels : a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1980 Mar 20 ; 302 (12) : 650-654
43. Reeves WG. Immunological aspects of therapy. In : Alberti KGMM, Krall LP. eds. *The Diabetes Annal*. New York : Elsevier, 1985. 463-479
44. West KM, Erdreich LJ, Stober JA. A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 1980 Jul; 29 (7) : 501-508
45. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1985 Mar 7;312 (10): 642-644
46. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med* 1984 Jul 12 ; 311 (2) 89-93
47. Dronan TL, Ting A, McPherson CK, Peckar CO, Mann JI, Turner RC, Morris PJ. Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1982 Mar; 31 (3) : 226-231
48. Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Rich SS, Mauer SM. Studies of kidney and muscle biopsy specimens from identical twins discordant for type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985 May 16 ; 312(20) : 1282-1287
49. Mogenson CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984 Jul 12 ; 311 (2) : 89-93
50. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 1984 Aug 9 ; 311 (6) : 365-372
51. Viberti G, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984 Jul ; 33 (7) : 686-692
52. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts : Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes : implication for foot care. *N Engl J Med* 1984 Dec 20 ; 311 (25) : 1615-1619
53. Howard-Williams J, Hillson RM, Bron A, Awdry P, Mann JL, Hockaday TDR. Retinopathy is associated with higher glycaemia in maturity onset type diabetes. *Diabetologia*.

- 1984 Apr ; 27 (4) : 198-202
54. Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, Warran JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985 Dec 5 ; 313 (23) : 1433-1438
55. Ellenberg M. Diabetic neuropathy. In : Ellenberg M, Rifkin H, eds. *Diabetes Mellitus*. New York : New York Medical Examination Publishing, 1983. 777-801
56. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy : cardiovascular, hormonal and metabolic studies. *Diabetes* 1982 Aug; 31 (8) : 730-737
57. Ward JD. Diabetic neuropathy. In : Alberti KGMM, Krall LP. eds. *The Diabetic Annal*. New York : Elsevier, 1985. 288-308.
58. Ellis EN, Mauer SM. Diabetic nephropathy. In : Alberti KGMM, Krall LP. eds. *The Diabetic Annal*. New York : Elsevier, 1985. 309-322
59. Chait A, Bierman EL, Brunzell JD. Diabetic macroangiopathy. In : Alberti KGMM, Krall LP. eds. *The Diabetic Annal*. New York : Elsevier, 1985. 323-348
60. Mc Millan DE. Hematological changes in diabetes. In : Alberti KGMM, Krall LP. eds. *The Diabetic Annal*. New York : Elsevier, 1985. 349-362
61. Camerini-Davalos RA, Velasco C, Glasser M, Bloodworth, JMB. Drug-induced reversal of early diabetic microangiopathy. *N Engl J Med* 1983 Dec 22 ; 309 (25) : 1551-1556
62. Raskin P, Pietri AO, Unger R, Shannon, Jr WA. The effect of diabetic control on the width of skeletal-muscle capillary basement membrane in patients with type I diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1983 Dec 27 ; 309 (25) : 1546-1550
63. Winegrad AI, Simmons DA, Martin DB. Has one diabetic complication been explained? *N Engl J Med* 1983 Jan 20; 308 (3) : 152-154