

เบาหวานกับสมอง : คำถามที่ยังรอคำตอบ

รศ.ดร.นพ.เพิ่มพันธุ์ ธรรมสโรช

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

แม้ว่าอินซูลิน (Insulin) จะถูกค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1920 และได้นำมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานมาเป็นเวลานาน แต่ก็ยังพบว่าการเสียชีวิตและทุพพลภาพจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นกับตา ไต เส้นประสาท หัวใจและหลอดเลือดยังเกิดขึ้นได้ ในช่วง 20 ปีมานี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีอายุยืนขึ้น เนื่องจากการพัฒนาของการรักษาและการดูแลภาวะแทรกซ้อน แต่ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยกลุ่มนี้และกำลังเป็นที่สนใจของแพทย์และนักวิจัยคือ ภาวะแทรกซ้อนต่อสมอง โดยเฉพาะที่อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม

ข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยา (the Rotterdam Study) ปี ค.ศ. 1996^[1] แสดงให้เห็นว่า vascular dementia และ Alzheimer's dementia พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 DM) โดยเมื่อควบคุมตัวแปรอื่น ๆ เช่น ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง ประวัติโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขข้อในเลือดสูงแล้วเชื่อว่า การเกิด cerebral dysfunction หรือ dementia นี้เป็นผลจากภาวะ persistent hyperglycemia การศึกษา ACCORD-MIND ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปี ค.ศ. 2009^[2] แสดงว่าระดับ HbA1c ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับความสามารถของผู้ป่วยที่ลดลงในด้าน memory, learning และ executive functions คำถามมีอยู่ว่า ภาวะ dementia และ cerebral dysfunction ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นี้เป็นผลที่สัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้นและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่มีอยู่ หรือสัมพันธ์โดยตรงกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานซึ่งค่อย ๆ เกิดมาระยะเวลาหนึ่งตั้งแต่ช่วงอายุน้อยก่อนที่จะได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน

ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 พบว่า ความสามารถด้าน motor speed และ psychomotor efficiency ลดลง^[3] ซึ่งการศึกษาอื่น ๆ ได้แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง cognitive changes เหล่านี้กับการลดลงของ white matter volume ในสมอง^[4] นอกจากนี้ยังพบว่ามี

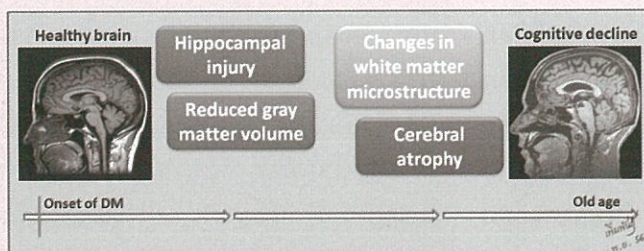
generalized atrophy และการลดลงของ gray matter density ในสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับภาษาและความจำในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ที่อายุน้อยด้วย^[5] (รูปที่ 1) บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะ chronic hyperglycemia, early onset หรือมี recurrent severe hypoglycemia อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด cerebral dysfunction^[6] ซึ่งถ้าความผิดปกติเหล่านี้เกิดขึ้นกับสมองของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งยังอายุน้อย ก็เป็นไปได้ว่าความผิดปกติเหล่านี้อาจเกิดกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อายุน้อยและยังไม่มี comorbidities อื่น ๆ ด้วยเช่นกัน และอาจเป็นไปได้ว่าความผิดปกตินี้เป็นผลจากพยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานที่มีต่อสมองโดยตรง

กลไกการเกิด cerebral dysfunction และ dementia ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

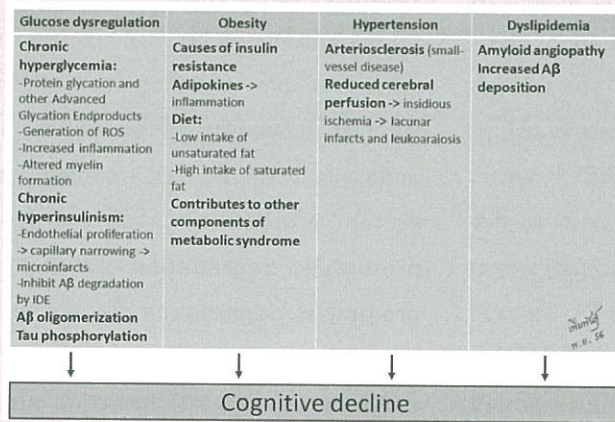
1. พาโดยตรงจากภาวะ hyperglycemia ?

ข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าภาวะ hyperglycemia อาจทำให้เกิด toxic effects ต่อสมองโดยตรง โดยผ่านทางกลไกต่อไปนี้ (รูปที่ 2)

- การเพิ่ม glucose flux สู่สมองผ่านทาง polyol และ hexosamine pathways
- การรบกวน second messenger pathways ต่าง ๆ ภายในเซลล์สมอง
- การทำให้เกิดภาวะไม่สมดุลระหว่างการสร้างและการกำจัด reactive oxygen species



รูปที่ 1



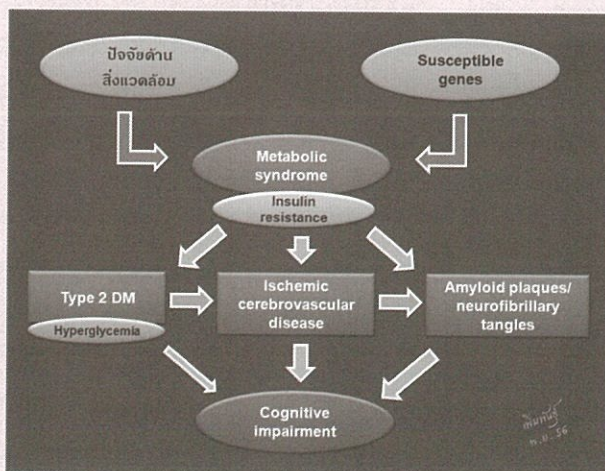
รูปที่ 2

- การเพิ่มการเกิดกระบวนการ glycation ของโปรตีนที่เป็นโครงสร้างของเซลล์สมอง

ซึ่งกลไกเหล่านี้มีผลโดยตรงต่อเนื้อเยื่อสมองและนำไปสู่ micro-vascular changes ในสมอง อย่างไรก็ตาม ปัจจัยจาก hyperglycemia อย่างเดียวอาจไม่สามารถอธิบายได้กับผู้ป่วยทุกราย เพราะการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของสมองอาจพบได้ตั้งแต่ระยะ pre-diabetic stages ที่เพียงแต่มีความผิดปกติของ impaired glucose tolerance test เท่านั้น

2. พลาสมา: metabolic syndrome ?

เป็นที่ทราบกันว่าโรคเบาหวานและภาวะ insulin resistance มีความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่น ๆ เช่น ความอ้วน atherogenic dyslipidemia (triglyceride สูง LDL-C สูงและ HDL-C ต่ำ) ความดันโลหิตสูง และภาวะ pro-thrombotic/pro-inflammatory states ซึ่งรวม ๆ กันอาจจะเรียกว่ากลุ่มอาการ metabolic syndrome หรือ insulin resistance syndrome ซึ่งแต่ละปัจจัยของกลุ่มอาการ metabolic syndrome ก็พบว่า เป็น independent predictor ของภาวะสมองเสื่อม^[7] (รูปที่ 2 และ 3) และ



รูปที่ 3

เมื่อผู้ป่วยมีปัญหา metabolic syndrome ก็เป็นการยากที่จะบอกว่าปัจจัยใดในกลุ่มอาการนี้ที่เป็นตัวบ่งชี้หลัก (prime determinant) ที่จะนำไปสู่การเกิด cognitive dysfunction ในอนาคต คำถามที่ต้องหาคำตอบคือ metabolic syndrome เป็น strong predictor ของ cerebral dysfunction ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือไม่ และผลของ metabolic syndrome นี้เป็นอิสระต่อหรือไม่ขึ้นอยู่กับ (independent) ความผิดปกติของ glucose และ insulin metabolism หรือไม่

3. การสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดสมองตีบและอุดตัน ?

โรคเบาหวานและกลุ่มอาการ metabolic syndrome เป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิด atherosclerosis ของหลอดเลือด carotid และหลอดเลือดในสมอง (intracranial arteries) จึงอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและภาวะสมองเสื่อมได้ ในระยะยาวพบว่าภาวะ hyperglycemia ในโรคเบาหวานอาจทำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือด capillaries ในสมอง เช่น basement membrane thickening ซึ่ง microvascular changes เหล่านี้อาจนำไปสู่ภาวะขาดเลือดเรื้อรังของสมองและนำไปสู่การเกิด subcortical white-matter lesions และจากการศึกษาเชิงประชากรพบว่า subcortical white-matter lesions เหล่านี้สัมพันธ์กับการเกิด frontal lobe impairments^[8] แม้ว่า white matter lesions จะพบได้ในผู้สูงอายุที่มีสุขภาพปกติ อุบัติการณ์และความรุนแรงของรอยโรคกลับพบได้สูงในผู้ที่มี vascular risk factors ผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองตีบและผู้ที่มีการศึกษาจากภาพ MRI สมองในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ก็พบความรุนแรงของ white matter lesions ค่อนข้างมากรวมทั้งอุบัติการณ์ของ silent brain infarct^[9]

4. ความสัมพันธ์กับภาวะสูงวัย (ageing) ?

การพบว่าผลของโรคเบาหวานต่อสมองจะเห็นเด่นชัดในกลุ่มผู้สูงอายุ ทำให้เชื่อว่า ageing brain ไวต่อการรับผลนี้ มีหลายกลไก

ที่ toxic effects ของ hyperglycemia อาจทำให้เกิด ageing brain เช่นภาวะ oxidative stress การสะสมของ advanced glycation end-products ในสมองและการเกิด microangiopathy อย่างไรก็ตาม การศึกษาเปรียบเทียบ cognitive function และ MRI สมองระหว่างผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 กับกลุ่มปกติ^[10] พบว่า cognitive impairments และ MRI changes ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (ระยะเวลาที่เป็นเบาหวานเฉลี่ย 35 ปี) มีน้อยกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ระยะเวลาที่เป็นเบาหวานเฉลี่ย 9 ปี) แสดงว่า นอกจากอายุแล้ว พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคที่แตกต่างกันระหว่างโรคเบาหวานชนิดที่ 1 กับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ก็น่าจะเป็นปัจจัยบ่งชี้ที่สำคัญประการหนึ่งของ toxic effects ของโรคเบาหวานที่มีต่อสมอง

5. ผลโดยตรงของอินซูลินต่อสมอง ?

มีหลักฐานเพิ่มขึ้นที่แสดงความสัมพันธ์โดยตรงของอินซูลินต่อ cognitive decline และภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เช่น การพบการเปลี่ยนแปลงของ cerebral insulin receptor signaling (cerebral equivalent ของ peripheral insulin resistance) การพบว่าอินซูลินมีผลต่อ metabolism ของ β -amyloid ($A\beta$) และ tau ซึ่งเป็นโปรตีนที่สำคัญในการป้องกันการเกิด amyloid plaques และ neurofibrillary tangles ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ทางพยาธิวิทยาของโรคสมองเสื่อม Alzheimer

อินซูลินไม่ได้ทำหน้าที่เป็น major regulator ของการใช้กลูโคสของเซลล์สมอง (ต่างจากที่ทำหน้าที่ในตับ กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน) แต่พบอินซูลินและ insulin receptors ได้เกือบทุกบริเวณของสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ hypothalamus และ hippocampus และเชื่อว่ามีบทบาทสำคัญต่อ food intake และ body weight ของร่างกาย นอกจากนี้ยังอาจกล่าวได้ว่าอินซูลินเป็น “neuromodulator” ซึ่งช่วยในการหลั่งสารสื่อประสาท (neurotransmitters) รวมทั้งการ reuptake และพบว่าช่วยทำให้ความจำและการเรียนรู้ดีขึ้น กระบวนการของ insulin receptor signaling cascade ในสมองหลังจาก insulin binding แล้วแตกต่างจากในเนื้อเยื่ออื่น ๆ ของร่างกายและพบว่าอาจเกี่ยวข้องกับ neuronal glutamate receptors

ความบกพร่องของ cerebral insulin signaling pathways อาจมีส่วนในการเกิดโรคสมองเสื่อม Alzheimer รวมถึงภาวะ brain ageing พบการลดลงของปริมาณอินซูลินและจำนวน receptors ใน ageing brain และ

ในโรคสมองเสื่อม Alzheimer ก็พบการลดลงของปริมาณอินซูลินร่วมกับความบกพร่องของ insulin receptor signaling ในภาวะปกติ $A\beta$ ที่มากขึ้นในสมองจะถูกกำจัดโดยกระบวนการ endolysis โดยอาศัย LDL-receptor-related protein หรือโดยตรงทางวิธี extracellular proteolytic degradation ซึ่งกระบวนการ proteolytic degradation นี้อาศัย insulin-degrading enzyme (IDE) การศึกษาพบว่าอินซูลินช่วยกระตุ้น $A\beta$ secretion และยับยั้ง extracellular proteolytic degradation ของ $A\beta$ โดย IDE (รูปที่ 2) การศึกษาชิ้นเนื้อของสมองส่วน hippocampus ของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม Alzheimer พบการลดลงอย่างชัดเจนของ IDE ทั้งที่ระดับโปรตีนและ mRNA โดยที่น่าสนใจคือ การลดลงของ IDE นี้พบเฉพาะในกลุ่มที่มี APOE (apolipoprotein E) $\epsilon 4$ allele เท่านั้น ซึ่งความสัมพันธ์กับ APOE $\epsilon 4$ genotype พบว่าเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองเสื่อม Alzheimer ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน^[11]

สรุป

กลไกหลายประการอาจเกี่ยวข้องกับการเร่งให้เกิด cognitive decline และภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (รูปที่ 2) แต่หลักฐานในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุได้ว่าปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งเป็นปัจจัยที่เฉพาะต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยโรคเบาหวาน การศึกษาเพิ่มเติมในปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้จะช่วยให้ทราบถึงแนวทางการป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้ CVM

เอกสารอ้างอิง

1. Diabetologia 1996; 39 : 1392-1397.
2. Diabetes Care 2009; 32 : 221-226.
3. N Engl J Med 2007; 356 : 1842-1852.
4. Diabetologia 2007; 50 : 1763-1769.
5. Diabet Med 2006; 23 : 32-39.
6. Diabetes Care 2009; 32 : 445-450.
7. Br Med 2005; 330 : 1360.
8. J Diabetes Complications 1997; 10 : 228-242.
9. Stroke 2003; 34 : 392-396.
10. JINS 2003; 9 : 583-584, Abstract.
11. Diabetes 2002; 51 : 1256-1262.

โปรดติดตามข่าวสารความเคลื่อนไหวเกี่ยวกับการป้องกันและการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง จากผู้เชี่ยวชาญได้ในทุกฉบับของวารสาร พร้อมแจ้งเรื่องที่สนใจได้ที่กองบรรณาธิการ ตามที่อยู่ในหน้าสารบัญ