

## กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

หทัยรัตน์ ตัลดาร์กซ์

การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งจากระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงเป็นเวลานาน และจากภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) เนื่องจาก 2 สาเหตุดังกล่าวเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด oxidative stress และ endothelial dysfunction ซึ่งโดยทั่วไป endothelial cell มีบทบาทสำคัญในการควบคุม vascular tone โดยหลั่งสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilator) และสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstrictor) ในปริมาณที่สมดุลกัน ซึ่งสาร vasodilator ที่สำคัญคือ nitric oxide (NO) มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการเจริญเติบโตที่ผิดปกติและการเคลื่อนย้ายของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ รวมถึงการเกาะกันของเกล็ดเลือด การเกิดลิ่มเลือด และการอักเสบ ในขณะที่สาร vasoconstrictor เช่น angiotensin II ทำให้เกิด vascular damage และการอักเสบ (Hsueh and Quiñones, 2003) ในภาวะที่ endothelial cell ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติบางส่วนหรือไม่ได้ทั้งหมดนั้นเรียกว่า endothelial dysfunction พบว่าการสร้าง NO จะน้อยลง ทำให้หน้าที่เกี่ยวกับ antiatherogenic protection ลดลง จึงทำให้เกิดโรคหลอดเลือด

แดงแข็ง (atherosclerosis) และนำไปสู่โรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ (หทัยรัตน์, 2550)

### การเกิด CHD จากภาวะ insulin resistance

ในภาวะปกติอินซูลินเป็น vasodilator โดยมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง NO จาก endothelial cell (Kirpichnikov and Sowers, 2001; Arcaro *et al.*, 2002; Hsueh and Quiñones, 2003) โดยที่อินซูลินออกฤทธิ์กระตุ้นผ่าน 2 pathway หลัก ๆ (รูปที่ 1.1) คือ

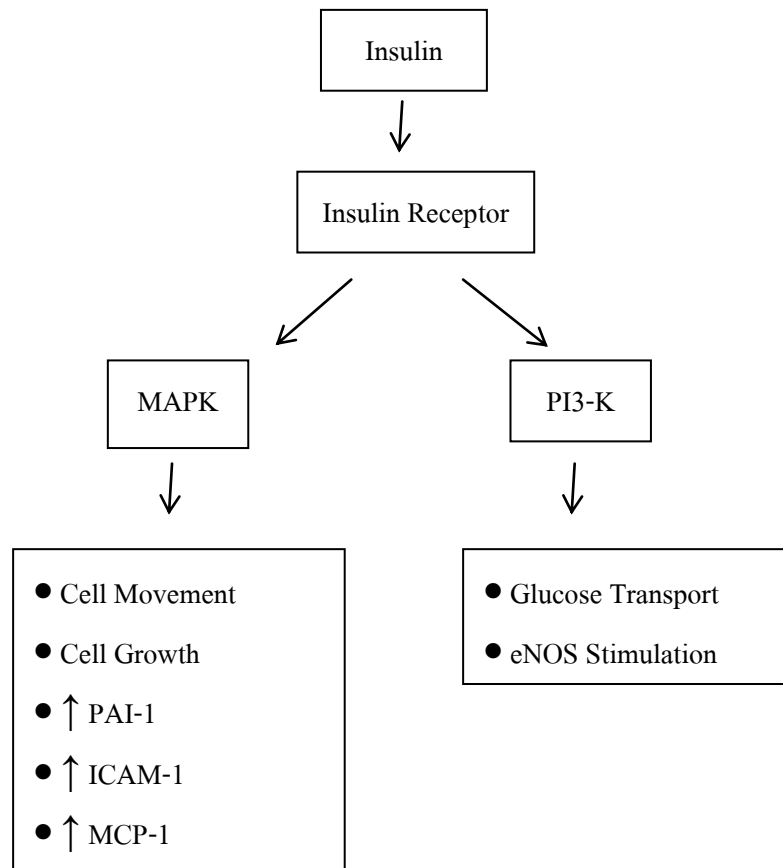
- 1) การออกฤทธิ์ผ่าน phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway เมื่ออินซูลินจับกับ receptor จะไปกระตุ้น PI3-K ทำให้มีการนำกลูโคสเข้าสู่เนื้อเยื่อ เช่น ที่กล้ามเนื้อลาย, หัวใจ และเนื้อเยื่อไขมัน (Hsueh and Quiñones, 2003; Shepherd *et al.*, 1998) และอินซูลินยังกระตุ้น endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) ทำให้มีการสร้าง NO และเพิ่มการทำงานของ  $\text{Na}^+$  pump ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (Kirpichnikov and Sowers, 2001)

- 2) การออกฤทธิ์ผ่าน mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway โดยอินซูลินเป็น growth factor ที่นอกจากจะทำให้เซลล์เจริญเติบโตแล้ว ยังเพิ่ม

ความสามารถในการทำงานของ endothelial cell การเคลื่อนย้ายของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และ monocytes ซึ่งเป็น proatherogenic

ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 ภาวะ insulin resistance จะทำให้การออกฤทธิ์ของ อินซูลินผ่านทาง PI3-K pathway ผิดปกติ ทำให้การสร้าง NO และการทำงานของ Na<sup>+</sup> pump ลดลง การขนส่งกลูโคสเข้าสู่เนื้อเยื่อ ลดลง ซึ่งความผิดปกติของ PI3-K pathway มีความสัมพันธ์กับการทำงานเพิ่มขึ้นของ

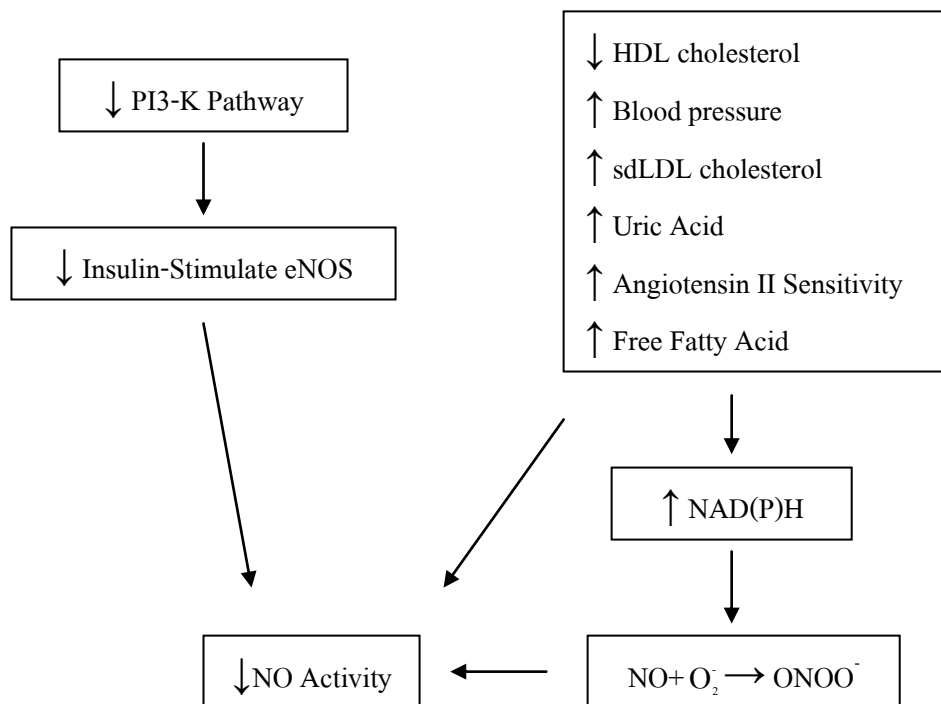
MAPK pathway ใน vascular cell (Pessin and Saltiel, 2000; Hsueh and Quiñones, 2003) ทำให้เกิดการเจริญเติบโตและการเคลื่อนย้ายของเซลล์ เพิ่มการสร้าง plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็น จุดเริ่มต้น ของการเกิด atherosclerosis (proatherogenic)



รูปที่ 1.1 การออกฤทธิ์ของ insulin ใน endothelial และ vascular smooth muscle cells eNOS = endothelial nitric-oxide synthase; ICAM-1 = intracellular adhesion molecule-1; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1; PI3-K = phosphatidylinositol 3-kinase; MAPK = mitogen-activated protein kinase (Hsueh and Quiñones, 2003)

นอกจากภาวะ insulin resistance จะทำให้การทำงานของ endothelial cell ผิดปกติหรือที่เรียกว่า endothelial dysfunction แล้วยังพบว่ามีปัจจัยอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคทางเมแทบอลิกที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด atherosclerosis เช่น ระดับ HDL-C ต่ำ และความดันโลหิตสูง ที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ endothelial dysfunction นอกจากนี้ 2 ปัจจัยดังกล่าวแล้วการเพิ่มขึ้นของ small dense LDL, การเกิด oxidation ของ LDL, uric acid, angiotensin II sensitivity และ free fatty acid ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือด

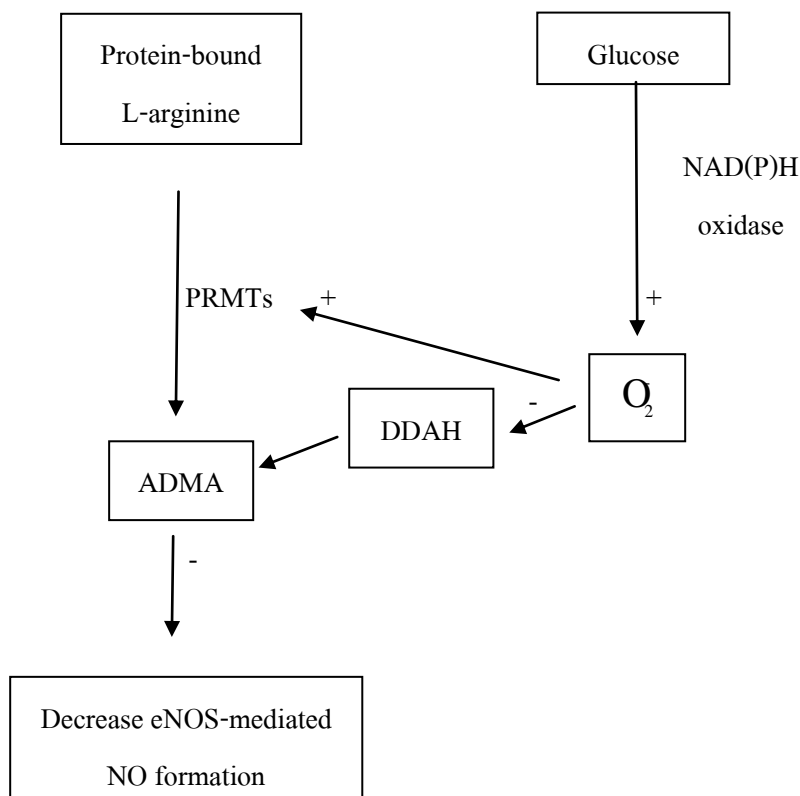
หัวใจตีบ ซึ่งนอกจากจะทำให้เกิด endothelial dysfunction ได้โดยตรงยังทำให้เกิด oxidative stress ได้ด้วย โดยไปเพิ่มการสร้าง reactive oxygen species (ROS) เช่น superoxide anion ( $O_2^-$ ), hydroxyl radical ( $OH^\cdot$ ), lipid radical ( $LO^\cdot$ ), hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) และ peroxynitrite ( $ONOO^-$ ) ทำให้ NO activity ลดลงเกิด endothelial dysfunction (รูปที่ 1. 2) (Hsueh and Quiñones, 2003)



รูปที่ 1.2 การเกิด endothelial dysfunction จากภาวะ insulin resistance eNOS=endothelial nitric-oxide synthase; HDL=high-density lipoprotein; NAD(P)H=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduce form); NO=nitric oxide; PI3-K=phosphatidylinositol 3-kinase; sdLDL=small dense low-density lipoprotein (Hsueh and Quiñones, 2003)

นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำตาลในเลือดที่สูงเป็นเวลานานในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์กับการเกิด endothelial dysfunction (Sydow and Münzel, 2003) ซึ่งมาจากการลดการทำงานของ eNOS และ NO ทำให้สาร superoxide anion ( $O_2^-$ ) เพิ่มขึ้นเกิดภาวะ oxidative stress ซึ่งภาวะนี้สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ asymmetric dimethylarginine (ADMA) ในพลาสมา จาก

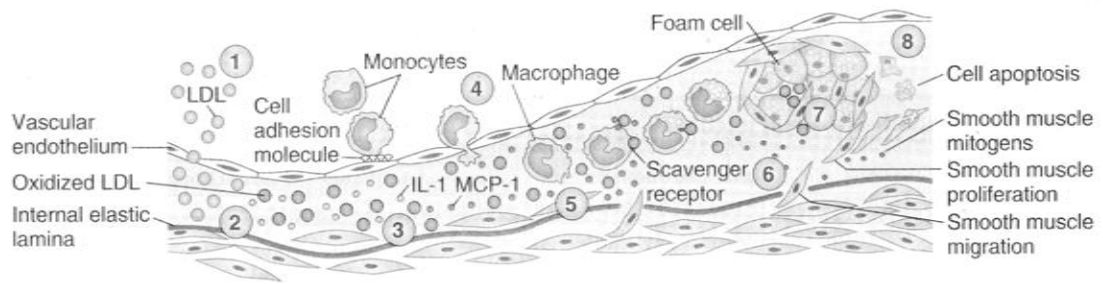
การเพิ่มการทำงานของ protein arginine *N*-methyltransferases (PRMT) หรือยับยั้งการทำงานของ dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) (รูปที่ 1.3) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ ADMA ดังกล่าวจะมีผลยับยั้งการทำงานของ eNOS ทำให้การสร้าง NO ลดลงเกิด endothelial dysfunction ได้เช่นกัน



**รูปที่ 1.3** กลไกการเกิด endothelial dysfunction เนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นไปมีผลเพิ่ม superoxide ( $O_2^-$ ) โดย  $O_2^-$  ทำให้ระดับ asymmetric dimethylarginine (ADMA) สูงขึ้นจากการเพิ่มการทำงานของ protein arginine *N*-methyltransferases (PRMT) หรือจากการยับยั้งการทำงานของ dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) ซึ่งระดับ ADMA ที่สูงขึ้นจะไปยับยั้งการทำงานของ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ทำให้การสร้าง NO ได้น้อยลง เกิด endothelial dysfunction ในผู้ป่วยเบาหวาน (Sydow and Münzel, 2003)

หลังจากเกิด endothelial dysfunction ในผู้ป่วยเบาหวานแล้วพบว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือด เนื่องจากเกิด inflammation การขยายตัวของหลอดเลือดลดลง เซลล์กล้ามเนื้อเรียบเกิดการเจริญเติบโตผิดปกติเกิดเป็น atherosclerosis plaque ซึ่งเริ่มมาจากการสะสมของ lipoprotein particle ในชั้น intima และกลายเป็น modified LDL (mLDL) โดยกระบวนการ oxidation หรือ glycation เกิดภาวะ oxidative stress ซึ่งกระตุ้นให้มีการหลั่ง local cytokine ซึ่ง cytokine จะกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ adhesion molecules ที่ vascular endothelium และ chemoattractant molecules เช่น monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) โดย adhesion molecules จะจับกับ monocyte และเกิดการเคลื่อนที่ของ monocyte จากชั้น media เข้าสู่ชั้น intima และตอบสนองต่อ chemoattractant ทำให้เกิดการ expression ของ scavenger receptors

เพิ่มมากขึ้น scavenger receptor จะกิน mLDL particles เกิดเป็น foam cell และเกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในชั้น media เข้าสู่ชั้น intima ทำให้ชั้น intima หนาตัวขึ้น จากการสะสมของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งมีการแบ่งตัวที่ผิดปกติกลายเป็นที่เกาะของเกล็ดเลือดจนกลายเป็นลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (Gordon and Libby, 2003) (รูปที่ 1.4) ผลการเกิด plaque ดังกล่าวเป็นส่วนสำคัญของการเกิด atherosclerosis หากเกิดที่หลอดเลือดหัวใจอาจทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและกลายเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ซึ่งประกอบไปด้วย โรคเบาหวาน, ภาวะไขมันในเลือดสูง, ความดันโลหิตสูง และ HDL-C ต่ำ ต่างก็มีความสัมพันธ์กับภาวะ endothelial dysfunction ซึ่งจะนำไปสู่โรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ทั้งสิ้น



**รูปที่ 1.4** การเกิด atherosclerosis plaque โดยเริ่มจาก 1) มีการสะสมของ lipoprotein particle ในชั้น intima และกลายเป็น modified LDL (mLDL) โดยกระบวนการ oxidation หรือ glycation 2) เกิด oxidative stress ซึ่งกระตุ้นให้มีการหลั่ง local cytokine 3) cytokine จะกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ adhesion molecules ที่ vascular endothelium และ chemoattractant molecules เช่น monocyte chemoattractant protein1 (MCP-1) โดย adhesion molecules จับกับ leukocytes และเกิด migration ของ monocyte เข้าสู่ชั้น intima 4) หลังจาก blood monocyte เข้าสู่ผนังหลอดเลือดแดง monocyte จะตอบสนองต่อ chemoattractant ทำให้เกิด expression ของ scavenger receptors มากขึ้น 5) scavenger receptor จะกิน mLDL particles เกิดเป็น foam cell 6) เกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในชั้น media เข้าสู่ชั้น intima 7) ชั้น intima หนาขึ้นจากการสะสมของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบซึ่งมีการแบ่งตัวที่ผิดปกติ 8) เกิด fibrosis และเกิด smooth muscle cell death (Gordon and Libby, 2003)

### เอกสารอ้างอิง

1. หทัยรัตน์ ตัลยารักษ์. การเปลี่ยนแปลงระดับสมรรถภาพทางกายและปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2. วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาสรีรวิทยา. บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2550.
2. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, *et al.* Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation.* 2002;105(5):576-82.
3. Gordon MB, Libby P. **Atherosclerosis.** 3<sup>rd</sup> ed. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins: Awolters Kluwer Company; 2003.
4. Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of Endothelial Dysfunction in Insulin Resistance. *Am J Cardiol.* 2003;92(suppl):10J-7J.

5. Kirpichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. **TRENDS in Endocrinology & Metabolism**. 2001;12(5):225-30.
6. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathway in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**. 2000;106(2):165-9.
7. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. **Biochem J**. 1998;333(Pt 3):471-90.
8. Sydow K, Münzel T. Diabetes mellitus, oxidative stress and endothelial dysfunction. **International Congress Series**. 2003;1253:125-38.