



บทที่ 1

บทนำ

โรคเบาหวาน คือ โรคเรื้อรังชนิดหนึ่งเกิดจากความผิดปกติของอินซูลิน (insulin) ทั้งในแง่ของการสร้างและการนำไปใช้ ทำให้ร่างกายมีเมตาบอลิซึม (metabolism) ของทั้งคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน ผิดปกติโดยมีลักษณะที่เด่นชัดคือ มีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง (hyperglycemia) สำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นมานานหรือเรื้อรังจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นอันได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณจอภาพของตา (retinopathy) , การเปลี่ยนแปลงที่ไต (nephropathy) , การเปลี่ยนแปลงที่ระบบประสาท (neuropathy) ในปี ค.ศ.1988 Siperstein และคณะ ได้แสดงสถิติสาเหตุของการตายในผู้ป่วยเบาหวาน พบว่ามีอัตราการตายเนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และมีความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular abnormalities) ทำให้เสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 33 ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ต้องพึ่งอินซูลิน (insulin dependent diabetic mellitus, IDDM)

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานนั้น พบว่ามีพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหัวใจที่เรียกว่า diabetic cardiomyopathy หรือ primary myocardial disease (Ledet, และคณะ, 1979) ในปี ค.ศ.1977 Krolewski และคณะ ได้รายงานว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานจะมีอัตราการตายถึง 1.3 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ซึ่งอัตราการตายนี้ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากโรคของหลอดเลือดในหัวใจ (coronary heart disease) และโรคของระบบหลอดเลือดในสมอง (cerebrovascular disease)

สำหรับผลของเบาหวานต่อการทำงานของหัวใจ Regan และคณะ (1974) พบว่าสุนัขที่ให้อยู่ในภาวะเบาหวานเรื้อรังมีการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบและหน้าที่การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทั้งนี้อาจเป็นผลกระทบจากความผิดปกติของระบบหลอดเลือดในหัวใจ ต่อมา Fischer และคณะ (1979) ได้ทำการศึกษาพยาธิสภาพของโครงสร้างของ coronary artery ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคเบาหวาน จำนวน 24 ราย พบว่ามีลักษณะของกล้ามเนื้อหัวใจโต (myocardial hypertrophy) และมีการหนาตัวของชั้นเนื้อเยื่อพื้นฐาน (basal laminar thickness) ของหลอดเลือด นอกจากนี้จากการศึกษาของนักวิจัยหลายกลุ่ม (Penpargkul, และคณะ, 1980; Facter, และคณะ, 1981; Lesserli, และคณะ, 1983) โดยใช้สัตว์ทดลองที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานพบว่าได้ผลการทดลองที่ตรงกันคือ ในกลุ่มเบาหวานจะมีสมรรถภาพการทำงานของหัวใจลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยพบค่าของ cardiac output, aortic flow rate และ left ventricular systolic pressure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ในปัจจุบันสาเหตุของ diabetic cardiomyopathy หรือการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจนั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากสาเหตุใด แต่จากภาวะ diabetic cardiomyopathy นั้น นักวิจัยหลายกลุ่ม (Regan, และคณะ, 1977; Jackson, 1985) เชื่อว่าอาจเกิดจากการแข็งตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ (coronary atherosclerosis) หรือเนื่องจากความผิดปกติภายในเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจเอง มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ ventricular wall compliance นอกจากนี้ยังมีผลจากพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็กร่วมด้วย (Hamby, และคณะ, 1974)

ในปัจจุบันพบว่าคนที่ เป็นโรคเบาหวานจะมีภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดเกิดขึ้นได้เร็วกว่าคนปกติ ถึงแม้ว่ากลไกการเกิดที่แท้จริงนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกที่สำคัญต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวจะเริ่มต้นจากมี endothelial cell injury ทำให้ monocyte macrophage มาเกาะติดที่ผนังหลอดเลือดแล้วเคลื่อนเข้าสู่ชั้น subendothelium และกลไกที่มาเสริมอีกกลไกหนึ่งคือ การรวมตัวกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) มากกว่าปกติ ตามมาด้วยการหลั่งสารที่เรียกว่า platelet derived growth factor (PDGF) ซึ่งทำให้หลอดเลือดหดตัวแล้วไปกระตุ้นให้เกิดภาวะการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังของหลอดเลือดบริเวณที่เกิด injury เพิ่มมากขึ้น (Colwell, และคณะ, 1986; Colwell, 1991)

จากการศึกษาเกี่ยวกับ myocardial renin-angiotensin system โดย Hirsch และคณะ ในปี 1991 พบว่ากลุ่มของหนูที่ทำให้เกิดภาวะ heart failure นั้นมี cardiac angiotensin converting enzyme (ACE) activity เพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อของ right ventricle และ interventricular septum แต่ไม่พบใน plasma หรือเนื้อเยื่ออื่น ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อมาในปี 1992 Lever พบว่า angiotensin-II (ANG II) มีฤทธิ์เป็น mitogenic และมี trophic effect ต่อ vascular smooth muscle cell คือมีผลทำให้เซลล์กล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือดมีการสร้างโปรตีนมากขึ้น ปัจจุบันเชื่อว่า myocardial angiotensin II receptor มีบทบาทในการควบคุมการเจริญเติบโตของ fibroblasts และ myocytes ด้วยจึงมีการเพิ่มขนาดของเซลล์มากขึ้นในกล้ามเนื้อหัวใจ (Motz and Strauer, 1989)

สรุปแล้วจะเห็นได้ว่าภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานนั้นคือ มีสมรรถภาพของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง (myocardial dysfunction), มีการหนาตัวและแข็งตัวของหลอดเลือด (atherosclerosis) เกิดขึ้นร่วมกับ myocardial hypertrophy รวมทั้งระบบ myocardial renin-angiotensin ที่ไม่สมดุลคือจะมีปริมาณ ANG II เพิ่มมากขึ้น

ในปัจจุบันพบว่าได้มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) กันเป็นจำนวนมาก พบว่านอกจาก ACE-I จะทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง ANG II แล้ว ยังมีผลต่อการย่อยสลาย bradykinin เป็น inactive peptide ตลอดจนเร่งการเปลี่ยน arachidonic acid เป็น prostaglandins ซึ่งทำให้เกิดมีการขยายตัวของหลอดเลือดอีกด้วย

(Mombouli, และคณะ, 1991) แต่กลุ่มยานี้ส่วนใหญ่จะมีผลต่อการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง พบว่าจะทำให้ความต้านทานในหลอดเลือดแดงลดลง โดยปริมาณเลือดที่ฉีดออกจากหัวใจ (cardiac output) ไม่เปลี่ยนแปลงหรืออาจเพิ่มขึ้น (Heagerty, 1991) ในปี ค.ศ. 1991 Plissonier และคณะได้ศึกษาผลของ ACE-I ต่อผนังของหลอดเลือด (arterial wall) ในหนูที่เป็น hypertension พบว่า ACE-I สามารถลดการสร้าง collagen ของผนังหลอดเลือดได้และในปีเดียวกัน Osterrieder และคณะเสนอว่าการที่ ACE-I สามารถป้องกันการหนาตัวของผนังหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell proliferation) ในภาวะที่มี vascular injury ได้โดยผ่านทาง การยับยั้งการสร้าง ANG II

ดังนั้นผู้วิจัยพิจารณาเห็นว่าน่าจะนำประโยชน์ของยาในกลุ่ม ACE-I ดังกล่าวมาใช้ป้องกันหรือลดการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดโดยเฉพาะหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจในภาวะเบาหวาน โดยในการศึกษาครั้งนี้เลือกใช้ Cilazapril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ACE-I ตัวหนึ่งมาทำการทดลองกับหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยสาร Streptozocin Cilazapril เป็นยา ACE-I ชนิดออกฤทธิ์ได้นาน (long acting) ในคนรับประทานเป็น hydrophilic compound และแปรสภาพเป็น active form ที่ดับเรียกว่า cilazaprilat หลังจากนั้นจึงถูกขับออกทางไต จากการศึกษาที่ผ่านมา (Osterrieder, และคณะ, 1991; Roux, และคณะ, 1991; Henson, และคณะ, 1991) พบว่า cilazapril มีผลลดการเกิด smooth muscle cell proliferation ของหลอดเลือดได้ จากการศึกษาของ Osterrieder และคณะ (1991) พบว่า cilazapril 10 mg/kg.bw/day สามารถป้องกันการเกิด neointima formation ในหนูแรทหลังจาก injury ของ carotid artery และในปีเดียวกัน Clozel และคณะ พบว่า cilazapril 30 mg/kg.bw/day สามารถลด neointima formation ใน quinea pig หลังจาก injury ของ carotid artery นอกจากนี้ยังพบอีกว่า peridopril 1 mg/kg.bw/day ซึ่งเป็น ACE-I ตัวหนึ่งสามารถลด intimal thickness และ intimal collagen ในหนูแรทอย่าง significant (Plissonnier, และคณะ, 1991) ต่อมาในปี 1993 Wolfgang และคณะ พบว่า ACE-I (ramapril 10 ug/kg.bw/day) ป้องกันการเกิด left ventricular hypertrophy กับ myocardial fibrosis โดยที่ ACE-I ไม่มีผลต่อ blood pressure เลยนอกจากนั้นการศึกษาของ อัมพร จาริยะพงศ์สกุล (2537) พบว่าภาวะของ hypertension, myocardial hypertrophy และ arterial wall thickening ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานนั้นสามารถป้องกันได้โดยการให้ cilazapril ขนาด 10 mg/kg bw. ทุกวัน ๆ ละครั้งเป็นเวลา 16 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ดีผลของการศึกษาของ อัมพร จาริยะพงศ์สกุล นี้ยังไม่สามารถบอกได้ว่า cilazapril 10mg/kg.bw/day เป็น responded dose ช่วยป้องกันการเกิด myocardial hypertrophy และ coronary arterial wall thickening นั้นเป็นผลสืบเนื่องมาจากการป้องกันการเกิด hypertension ในหนูเบาหวานหรือเป็นผลของการยับยั้ง ANG II ซึ่งมีฤทธิ์ต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและ smooth muscle cell ที่ผนังหลอดเลือด

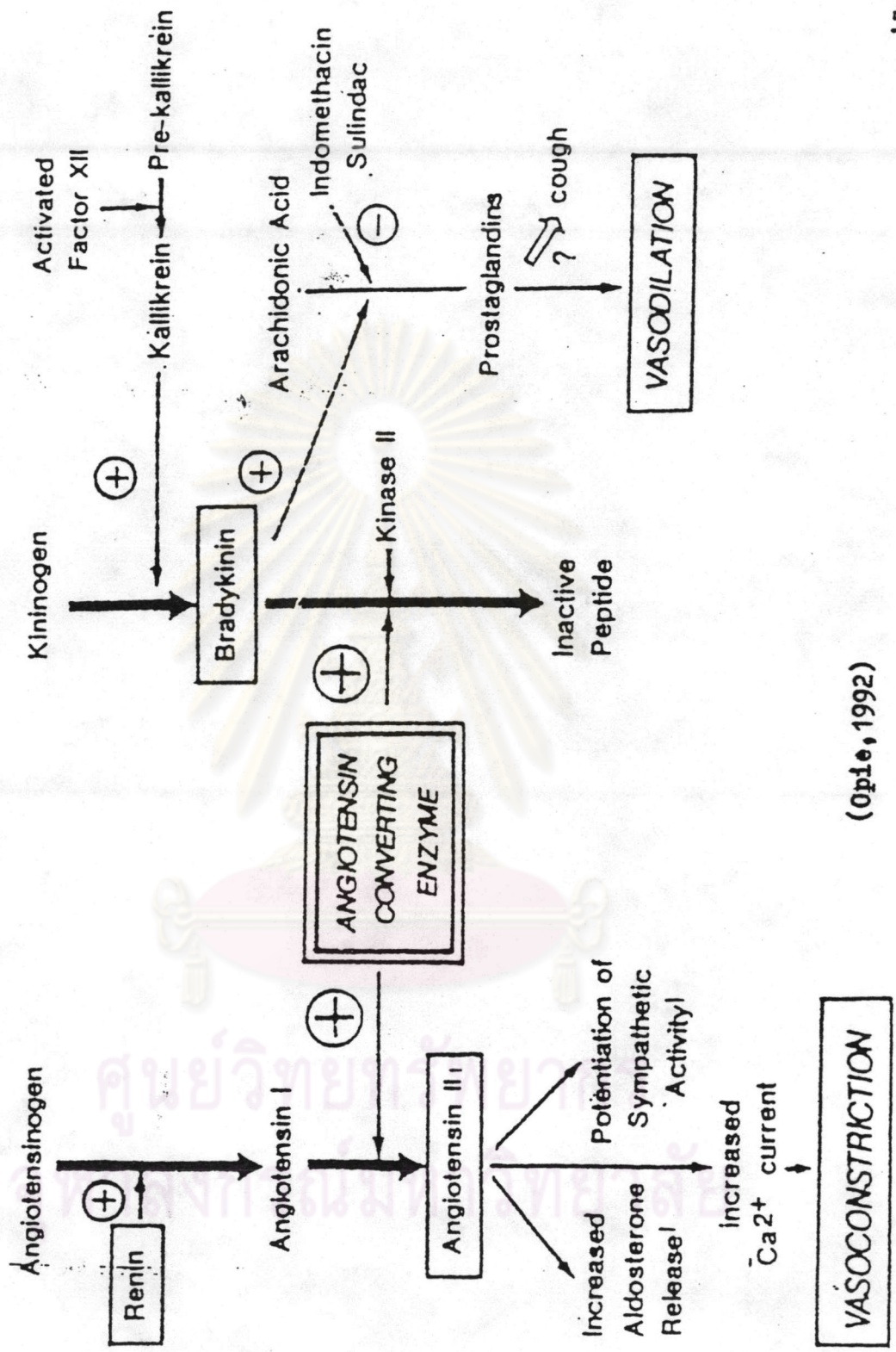
เลือดโดยตรงดังที่พบในกรณีของ vascular injury ซึ่งได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า ANG II มีบทบาทเป็นทั้ง mitogenic และ trophic effect ด้วย ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อ

1. ศึกษาถึงผลของภาวะเบาหวานต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดและการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างของผนังหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจ
2. ศึกษาผลและขนาดที่เหมาะสมของยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) ซึ่งมีผลต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดและต่อขนาดของผนังหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจในภาวะเบาหวาน
3. ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ อาจเป็นแนวทางในการนำยากลุ่ม ACE-I มาใช้ป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน อันได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงภายในหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจ



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RENIN, CONVERTING ENZYME AND VASCULAR TONE



(Opie, 1992)

รูปที่ 1.1 แผนภูมิของระบบ renin angiotensin system