

การนำเสนอผลงานดีเด่น ก่อนเข้าสู่วาระการประชุม

เรื่อง

“Genetic and clinical study of type 2 diabetes”
(การรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2)

โดย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวัลยา จงเจริญประเสริฐ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ผู้ได้รับรางวัลลอรีอัล เพื่อสตรีดีเด่นในงานวิทยาศาสตร์ สำนักงานเลขาธิการคณะกรรมการแห่งชาติ
ว่าด้วยการศึกษาวิทยาศาสตร์และวัฒนธรรมแห่งสหประชาชาติ
และบริษัทลอรีอัล ประเทศไทย (L'Oreal-UNESCO Awards 2007) สาขาชีวภาพ

“Genetic and clinical study of type 2 diabetes” (การรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2)

โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวัลยา จงเจริญประเสริฐ

.....

เนื่องจากปัจจุบันเราทราบเพียงว่าโรคเบาหวานเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับองค์ประกอบทางพันธุกรรมและองค์ประกอบทางสิ่งแวดล้อม แต่ก็ยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด และในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นต้องใช้ยาหลายชนิด ทั้งเพื่อลดระดับน้ำตาล และเพื่อป้องกันหลอดเลือดตีบแข็ง ยาบางชนิดมีผลข้างเคียง บางชนิดมีราคาแพงและอาจจะไม่ตอบสนองในผู้ป่วยบางราย

งานวิจัยที่กำลังดำเนินการอยู่ แบ่งคร่าว ๆ ถึงวัตถุประสงค์หลัก 2 ประเด็นเพื่อแก้ปัญหาให้ผู้ป่วยเบาหวานได้แก่

1. การศึกษาวิจัยเพื่อหากลไกของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในคนไทย

1.1 การศึกษาหาพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดเบาหวาน

เนื่องจากข้อมูลต่างประเทศชาวเอเชีย พบว่ากลไกการเกิดโรคเบาหวานในเอเชียน่าจะเกิดจากการหลังอินซูลินที่ไม่เพียงพอมากกว่าภาวะดื้ออินซูลิน เนื่องจากชาวเอเชียที่เป็นเบาหวานไม่ค่อยอ้วน เราทดสอบสมมติฐานนี้ โดยการตรวจหาตัวชี้ที่บ่งชี้ถึงภาวะดื้อต่ออินซูลิน และภาวะของหลังอินซูลินที่ลดน้อยลง เรียกว่าค่า HOMA%-S และ HOMA%-B ตามลำดับ และพบว่า ไม่เป็นไปอย่างที่ต่างประเทศกล่าวอ้างกัน นั่นคือทั้ง 2 ภาวะ ล้วนมีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานในคนไทย พบมีทั้งภาวะดื้ออินซูลินและการหลังอินซูลินลดลงเด่นในกลุ่มผู้ป่วยที่น้ำหนักเกินโดยมีค่า BMI 25kg/m² และมีการหลังอินซูลินของตับอ่อนลดน้อยในผู้ที่ไม่อ้วนเท่านั้น

1.2 การศึกษาหาปัจจัยทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในคนไทย โดยการตรวจสอบ 2 รูปแบบได้แก่

-การศึกษาโดยการเจาะเลือดตรวจหาสารพันธุกรรมเพื่อหาความผิดปกติของแต่ละยีนที่คาดว่า จะเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคเบาหวาน โดยเปรียบเทียบยีนระหว่างอาสาสมัครปกติและผู้ป่วยกลุ่มละ 400 ราย ผลจากการศึกษาเบื้องต้นพบความผิดปกติของยีน mitochondrial subgroup B, และ PHF15 สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน HNF4A สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอ่อนทำงานลดลง PPARGC1Bสัมพันธ์กับภาวะอ้วน

- การศึกษาโดยการเจาะเลือดตรวจหาสารพันธุกรรมทดสอบทั้งจีโนมมนุษย์ (whole genome scan) เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยและอาสาสมัครปกติโดยใช้เครื่องมือทางอณูพันธุศาสตร์ที่เรียกว่า microarray GeneChip ที่สามารถตรวจหาที่สพันธุกรรมได้ถึง 500000 ตำแหน่งในคราวเดียว เพื่อคัดกรองยีนที่น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน ทั้งนี้ได้ใช้วิธีการที่เรียกว่า Pooled DNA APPROACH เพื่อลดค่าใช้จ่าย แต่ยังคงความแม่นยำในการตรวจคัดกรองยีนที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค

- การศึกษาการแสดงออกของยีนจากเซลล์ไขมัน เพื่อหาความแตกต่างของการแสดงออกของสารพันธุกรรมของเซลล์ไขมันในช่องท้องและเซลล์ไขมันที่ผนังหน้าท้อง และเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่อ้วนมาก และเป็นเบาหวาน และผู้ป่วยที่อ้วนมากแต่ไม่เป็นเบาหวาน โดยเซลล์ไขมันนี้ได้มาจากผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ริดกระเพาะอาหารเพื่อลดน้ำหนัก มาสกัด RNA และทำการตรวจหาการแสดงออกโดยใช้ Affymetrix expression Chip

2. การศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อหาความสัมพันธ์ของรหัสพันธุกรรมต่อการเกิดผลข้างเคียงของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ปกติแล้วผู้ป่วยเบาหวานได้รับยาหลายกลุ่ม เพื่อลดอัตราการตายเช่น ยาลดน้ำตาล ยาลดไขมัน ยาลดความดันโดยเฉพาะกลุ่ม RAAS blockade และยาต้านเกล็ดเลือด ได้ศึกษา 2 ชนิดนั้นคือ

- ผลข้างเคียงในแง่การบวมน้ำของยารักษาเบาหวานกลุ่มไทอาโซลิดีนไดโอน เนื่องจากมีรายงานผู้ป่วยเกิดภาวะบวมน้ำ และโรคหลอดเลือดหัวใจมากขึ้นในผู้ที่ใช้นี้ ขณะเดียวกันก็ยังเป็นยาที่ดีมีประสิทธิภาพ โดยเริ่มจากการศึกษาหาความถี่ตลอดจนปัจจัยเสี่ยงทั้งในด้านปัจจัยทางเมตาบอลิซึมและปัจจัยด้านพันธุศาสตร์ของผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดผลข้างเคียงในเรื่องอาการบวมน้ำหลังจากการใช้ยาในระดับน้ำตาลกลุ่มไทอาโซลิดีนไดโอน โดยเปรียบเทียบของเภสัชจลนศาสตร์ ยีนพีพาร์แกมมา และการสมมูลของเกลือแร่โซเดียม ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่มดังกล่าวเป็นเวลา 6 เดือน ขณะนี้อยู่ในระหว่างการตรวจสอบยีน

- ผลการตอบสนองต่อยาแอสไพรินที่ลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยหาความสัมพันธ์กับลักษณะอาการทางคลินิกและปัจจัยพันธุกรรม พบว่ายีน GPA1B สัมพันธ์กับการเกาะตัวของเกร็ดเลือดหลังได้รับยาแอสไพริน

ผู้วิจัยเชื่อว่างานวิจัยเหล่านี้จะสามารถนำมาใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานในหลายแง่มุม การตรวจหารหัสพันธุกรรมสามารถนำมาใช้เป็นตรรกะที่บ่งชี้บ่งสำหรับคัดกรองผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดเบาหวาน และนำไปสู่วิธีการป้องกัน การปรับพฤติกรรมอาหารและการออกกำลังกาย การศึกษาในแง่กลไกการเกิดโรคในระดับอนุพันธุศาสตร์ จัดเป็นองค์ความรู้ใหม่ เพื่อนำไปสู่การค้นคว้าหาสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค และการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์จะเป็นประโยชน์ในแง่การทำนายผลการตอบสนองและผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ จากการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวาน

อุปสรรคของการวิจัย

- ทุนวิจัย เนื่องจากปัจจุบันแหล่งทุนลดลง และเป้าหมายของแหล่งทุนมักจะอยากได้ผลผลิตที่เป็นรูปธรรม นำไปใช้ได้โดยเร็ว การศึกษาที่เป็น molecular ได้รับการสนับสนุนน้อย นอกจากนี้การศึกษาแบบ genome ต้องใช้การลงทุนสูง อย่างไรก็ตาม เราพยายามเอาชนะปัญหานี้โดยใช้หลักการของ Pooled DNA เข้ามาช่วย

- บุคลากร ที่ขาดแคลนอย่างมาก คือบุคลากรทางด้าน นักสถิติ นักคอมพิวเตอร์ เนื่องจากข้อมูลที่ได้มาจะมีปริมาณมากต้องใช้สถิติขั้นสูงและซับซ้อน

- ระบบการจัดการเก็บข้อมูลเรายังล้าสมัย เก็บได้ไม่ครบถ้วนเหมือนอย่างต่างประเทศ ถ้าสามารถจัดเก็บระบบ ซึ่งระดับมหาวิทยาลัยน่าจะลงทุนสนับสนุนจัดทำทั้งมหาวิทยาลัย ได้ใช้ประโยชน์ในแง่วิจัย การเรียนการสอน และการพัฒนาแน่นอน
