

โรคเบาหวานกับการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อใน และเนื้อเยื่อรอบรากฟัน

พัทธนิล วัชรพันธ์* เกวลิน ธรรมสิทธิบุรณ์**

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของโลก เนื่องจากเป็นสาเหตุให้เกิดโรคแทรกซ้อน ซึ่งมีอันตรายถึงชีวิตมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและสุขภาพในช่องปากมากมาย โดยเฉพาะ ความรุนแรงของโรคปริทันต์ หรือรอยโรคของเยื่อเมือกช่องปาก แต่การศึกษาถึงพยาธิกำเนิด, การเปลี่ยนแปลง หรือ การลุกลาม และการหายของพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อใน (pulp) และเนื้อเยื่อรอบรากฟัน (periapical tissue) เป็นที่ทราบดี ว่ากระบวนการเกิดโรคของเนื้อเยื่อรอบรากฟันเป็นผลตามจากการติดเชื้อแบคทีเรียในคลองรากฟัน ซึ่งเหนี่ยวนำการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เกิดการอักเสบ และพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อรอบรากฟันเนื่องจากโรคเบาหวานมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในร่างกายมาก โดยเฉพาะในด้านการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีผล ทำให้ติดเชื้อง่ายและแผลหายช้า เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการทางพยาธิสรีระวิทยา (pathophysiology) และการลุกลามของโรคของเนื้อเยื่อรอบรากฟัน หรือการพยากรณ์โรคหลังการรักษาคลองรากฟันยังมีจำกัดดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมเรื่องโรคเบาหวานกับการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อใน และเนื้อเยื่อรอบรากฟันในครั้งนี้ จะเป็นข้อมูลและแนวทางให้ทันตแพทย์ใช้ในการตรวจวินิจฉัยและให้การรักษาพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อในและเนื้อเยื่อรอบรากฟัน ได้เหมาะสม

คำสำคัญ: โรคเบาหวาน เนื้อเยื่อปลายรากฟัน โพรงประสาทฟัน

*โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

**ภาควิชาทันตกรรมอนุรักษ์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ. สงขลา

โรคเบาหวานกับการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อใน และเนื้อเยื่อรอบรากฟัน

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของโลก เนื่องจากเป็นสาเหตุให้เกิดโรคแทรกซ้อนซึ่งมีอันตรายถึงชีวิต และมีความรุนแรงขึ้นในปัจจุบัน โดยมีอุบัติการณ์ของการเกิดอย่างน้อย 5-7% ของประชากรโลก¹ และมีความชุกเพิ่มขึ้นอย่างมากในทุกประเทศทั่วโลก โดยข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization : WHO) ในปี พ.ศ. 2543 มีประชากรเป็นโรคเบาหวานประมาณ 171 ล้านคน คาดว่าในปี พ.ศ. 2568 จะมีประชากรเป็นโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเป็น 300 ล้านคน และพบว่าประเทศในแถบแอฟริกาและเอเชียมีแนวโน้มการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเป็น 2-4 เท่า² ซึ่งความชุกในการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีวิถีการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนไป โดยเฉพาะการบริโภคอาหารที่มีพลังงานมาก และขาดการออกกำลังกาย¹ จากการสำรวจทุกภาคของประเทศไทย เมื่อปี พ.ศ. 2543 พบว่าอัตราความชุกของโรคเบาหวานในประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป เท่ากับ 9.6% หรือคิดเป็นจำนวน 2.4 ล้านคน ในจำนวนนี้มีผู้ที่รู้ตัวว่าเป็นเบาหวานเพียงครั้งหนึ่งคือ 4.8%³ จะเห็นได้ว่าประชากรที่เป็นโรคเบาหวานมีปริมาณเพิ่มขึ้น จึงมีแนวโน้มว่าจะมีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมารับการรักษาทางทันตกรรมเพิ่มขึ้นด้วย

มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและสุขภาพในช่องปากมากมาย โดยเฉพาะความรุนแรงของโรคปริทันต์ หรือรอยโรคของเยื่อเมือกช่องปาก แต่การศึกษาถึงพยาธิกำเนิด, การเปลี่ยนแปลง หรือการลุกลาม และการหายของพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อใน (pulp) และเนื้อเยื่อรอบรากฟัน

(periapical tissue) ในผู้ป่วยเบาหวานยังมีจำกัด ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมเรื่องโรคเบาหวานกับการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อใน และเนื้อเยื่อรอบรากฟันในครั้งนี้ จะเป็นข้อมูลและแนวทางให้ทันตแพทย์ใช้ในการตรวจวินิจฉัยและให้การรักษาพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อในและเนื้อเยื่อรอบรากฟันได้อย่างเหมาะสม

กระบวนการเกิดโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของร่างกายโดยอาจเกิดจากร่างกายไม่สามารถผลิตฮอร์โมนอินซูลิน (Insulin) หรือมีความสามารถในการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินในเนื้อเยื่อเป้าหมายลดลง (insulin resistance) ทำให้มีผลต่อกระบวนการสันดาปอาหารพวกแป้ง, โปรตีน และไขมัน ในร่างกาย^{4,5} ซึ่งโดยปกติร่างกายมีการผลิตฮอร์โมนอินซูลินจากเบต้าเซลล์ (β -cells) ในไอเล็ตส์ออฟแลงเกอร์ฮาน (islets of langerhans) ของตับอ่อน ฮอร์โมนอินซูลินนี้เปรียบเหมือนกุญแจในการนำพาน้ำตาลกลูโคส (glucose) ซึ่งได้จากการสันดาปอาหารพวกแป้งบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้ หรือบางส่วนที่ผลิตจากตับ เข้าสู่เซลล์ของเนื้อเยื่อต่างๆทั่วร่างกาย ถ้าขาดฮอร์โมนอินซูลิน หรือมีการทำงานของเซลล์ที่ผิดปกติ ทำให้มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินลดลง มีผลให้น้ำตาลกลูโคสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ ทำให้เกิดน้ำตาลสะสมในกระแสเลือด และเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) หรือโรคเบาหวานตามมา⁴

ชนิดของโรคเบาหวาน องค์การอนามัยโลก (World health organization : WHO) ⁴และสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (The American

Diabetes Association)⁶ ได้แบ่งชนิดของโรคเบาหวานไว้ดังนี้

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type I) : มักเรียกว่า insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) หรือโรคเบาหวานชนิดที่ต้องการฮอร์โมนอินซูลิน เชื่อว่าเกิดจากร่างกายมีความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ทำลายเนื้อเยื่อของร่างกายเอง (autoimmune) โดยที่ร่างกายไม่สามารถจดจำเบต้า เซลล์ แอนติเจนในตับอ่อนได้ และเกิดการทำลายเบต้า เซลล์ จึงไม่สามารถสร้างฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อนได้ เมื่อขาดฮอร์โมนอินซูลิน ทำให้น้ำตาลกลูโคสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องการฮอร์โมนอินซูลินจากภายนอกเพื่อการพาน้ำตาลกลูโคสจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ โรคเบาหวานชนิดนี้เป็นชนิดที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรงสูง มักเกิดในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปี

2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type II) : มักเรียกว่า Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) หรือโรคเบาหวานชนิดที่ไม่ต้องการฮอร์โมนอินซูลิน เนื่องจากร่างกายของผู้ป่วยมีการสร้างฮอร์โมนอินซูลินปกติ แต่มีความผิดปกติที่เซลล์โดยมีความสามารถในการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินในเนื้อเยื่อเป้าหมายลดลง (insulin resistance) ทำให้กลูโคสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ปกติ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นมาก ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะทำให้เกิดการทำงานผิดปกติของเบต้า เซลล์ตามมา และไม่สามารถสร้างฮอร์โมนอินซูลินให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายได้ โรคเบาหวานชนิดนี้เป็นชนิดที่พบได้บ่อยโดยพบ 95% ของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน และมักเกิดในผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไป ซึ่งสัมพันธ์กับการมีอัตราการสันดาป

อาหารของร่างกายลดลง และน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีแนวโน้มการเป็นโรคเบาหวานชนิดนี้เพิ่มขึ้นในวัยรุ่นและประชากรกลุ่มอายุ 20 ปี อาจเนื่องมาจากประชากรกลุ่มนี้มีภาวะโรคอ้วนมากขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการลดการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินในเนื้อเยื่อเป้าหมายลดลง^{1,4,5}

3. โรคเบาหวานจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของยีนส์, โรคของต่อมมีท่อในตับอ่อน (exocrine pancreas) เช่น โรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis), การรับประทานยาบางชนิด เช่น กลูโคคorticoid, ยารักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDs) หรือหลังการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ (organ transplantation)

4. โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes) เนื่องจากฮอร์โมนหลายชนิดที่สร้างจากรกเป็นตัวยับยั้งการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน ทำให้เนื้อเยื่อมีการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินลดลง โดยพบโรคเบาหวานชนิดนี้ประมาณ 3-5% ของหญิงตั้งครรภ์

การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน ปัจจุบันสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (The American Diabetes Association)⁶ กำหนดวิธีและเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานไว้ 3 เกณฑ์ดังนี้

1. มีอาการแสดงของโรคเบาหวาน ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย (polyuria), กระหายน้ำบ่อย
2. (polydipsia) และน้ำหนักลด ร่วมกับ มีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด ณ เวลาใดก็ได้ของวัน

(casual plasma glucose) ตั้งแต่ 200 มก/ดล ขึ้นไป

3. มีระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose : FPG) ตั้งแต่ 126 มก/ดล ขึ้นไป
4. มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานน้ำตาลหรือสารอาหารที่ให้พลังงาน 2 ชั่วโมง (oral glucose tolerance: OGTT) ตั้งแต่ 200 มก/ดล ขึ้นไป

ภาวะเบาหวานแฝง หรือ ภาวะใกล้เป็นเบาหวาน (pre-diabetes) คือ ผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ แต่ยังไม่ถึงระดับที่เป็นเบาหวานจากเกณฑ์การวินิจฉัยข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

1. มีระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (FPG) อยู่ในช่วง 100-125 มก/ดล เรียกภาวะนี้ว่า ระดับน้ำตาลขณะอดอาหารผิดปกติ (impaired fasting glucose : IFG)
2. มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานน้ำตาลหรือสารอาหารที่ให้พลังงาน 2 ชั่วโมง (OGTT) อยู่ในช่วง 140-199 มก/ดล เรียกภาวะนี้ว่า ภาวะทนต่อน้ำตาลบกพร่อง (impaired glucose tolerance : IGT) ซึ่งสามารถสรุปได้ดังตาราง

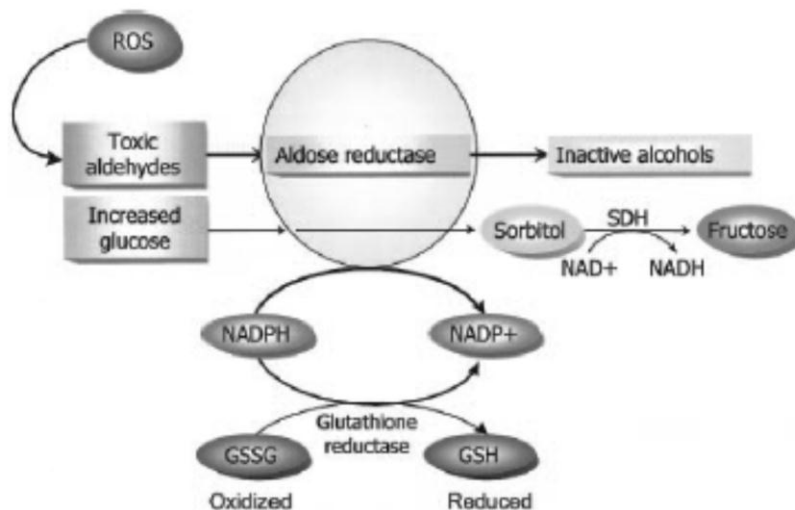
ผลกระทบจากโรคเบาหวานต่อการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย

เมื่อมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้มีการเปลี่ยนแปลงวิถีการสันดาป (metabolic pathway) ที่มีผลต่อเนื่องถึงการเปลี่ยนแปลงในร่างกายและภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในผู้ป่วยเบาหวาน⁷ ได้แก่

การเปลี่ยนแปลงการทำงานของวิถีโพล ออล (polyol pathway)

วิถีโพลีออล เป็นวิถีการเปลี่ยนน้ำตาลกลูโคสเป็นน้ำตาลฟรักโทส โดยกลูโคสถูกรีดิวซ์ด้วยเอนไซม์อัลโดส รีดักเตส (aldose reductase) เป็นซอร์บิทอล ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของน้ำตาลที่หมู่ต่างๆทั้งหมดอยู่ในรูปแอลกอฮอล์ จากนั้นซอร์บิทอลจะถูกออกซิไดส์ไปเป็นฟรักโทส

ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง ทำให้เนื้อเยื่อต่างๆมีปริมาณกลูโคสสูงขึ้นด้วย เนื่องจากกลูโคสสามารถเข้าสู่เซลล์เหล่านี้ได้โดยไม่ต้องอาศัยซอร์โบนินอินซูลิน เช่นที่เลนส์ตา เนื้อเยื่อประสาทส่วนปลายของกรวยไต ทำให้กลูโคสถูกรีดิวซ์เป็นซอร์บิทอล ซึ่งอนุพันธ์รูปนี้ไม่สามารถผ่านออกจากเซลล์ได้ ทำให้เกิดการสะสมของซอร์บิทอล จนมีผลให้เกิดแรงดันออสโมซิสสูง โดยเฉพาะในเลนส์ตา เป็นผลให้เกิดต้อกระจก (cataract) ที่เลนส์ตาได้ นอกจากนี้ในวิถีโพลีออล จำเป็นต้องใช้ NADPH ร่วมกับอัลโดส รีดักเตส (aldose reductase) ในการเปลี่ยนจากกลูโคสเป็นซอร์บิทอล ทำให้ขาด NADPH ซึ่งจำเป็นต้องใช้ในการเปลี่ยนกลูตาไทโอนรูปออกซิไดส์ (oxidized glutathione : GSSG) เป็นรูปรีดิวซ์ (reduced glutathione : GSH) โดยอาศัยเอนไซม์กลูตาไทโอนรีดักเตส (glutathione reductase) ทำให้ในร่างกายมีปริมาณ GSH ลดลง ซึ่งความสำคัญของ GSH คือเป็นหนึ่งในสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญภายในเซลล์ มีหน้าที่ป้องกันการเกิดออกซิเดชันของชีวโมเลกุลต่างๆในเซลล์ โดยเฉพาะในเซลล์เม็ดเลือดแดง ดังนั้นการลดลงของระดับ GSH ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน จึงมีผลให้เซลล์เพิ่มความเสียหายต่อสารอนุมูลอิสระมากขึ้น



รูปที่ 1 วิถีโพลีออล

ผลลัพธ์จากปฏิกิริยาไกลเคชัน (glycation)

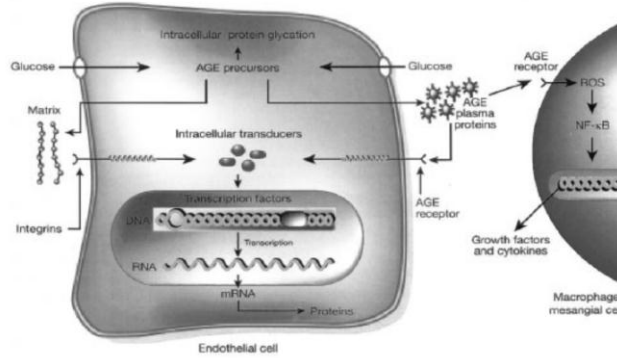
เป็นปฏิกิริยาที่ไม่ใช้เอนไซม์ระหว่างโมเลกุลของน้ำตาลกลูโคสกับโปรตีนหรือไขมันทั้งภายในและภายนอกเซลล์ ทำให้เกิดการสะสมของผลลัพธ์จากปฏิกิริยาไกลเคชัน (advanced glycation end products : AGEs) ซึ่งเป็นแหล่งที่ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ และเชื่อมโยงกับภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน โดย AGEs มีคุณสมบัติทางเคมีและทางชีวภาพที่เป็นอันตรายต่อเซลล์หลายชนิด โดยมักจะจับอยู่บนคอลลาเจน (collagen) และมีการเปลี่ยนแปลงคอลลาเจนบริเวณนั้นเช่น บริเวณผนังหลอดเลือด ทำให้ผนังหลอดเลือดหนาขึ้น นอกจากนี้ AGEs ยังกระตุ้นตัวรับสำหรับ AGEs (AGE receptor : RAGE) ซึ่งพบบริเวณพื้นผิวของเซลล์ต่างๆ เช่น เซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial cell) เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle) เซลล์ประสาท (neuron) โมโนไซต์ (monocyte) มาโครฟาจ (macrophage) รวมทั้งอวัยวะ

ปริทันต์ (periodontium)⁸ ซึ่งปฏิกิริยาระหว่าง AGEs และ RAGE นี้เป็นผลทำให้เซลล์นั้นมีโครงสร้างหรือการทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงไปดังนี้

- 2.1 AGEs ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนภายในเซลล์ ซึ่งโดยปกติโปรตีนนี้มีความสำคัญในการควบคุมการถอดรหัสของยีนส์ (gene transcription)
- 2.2 AGEs สามารถแพร่ออกจากเซลล์ และเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของสารประกอบระหว่างเซลล์ (extracellular matrix) ที่อยู่ใกล้ๆ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสัญญาณ ระหว่างเมทริกซ์ (matrix) และเซลล์ มีผลให้เกิดการทำหน้าที่ผิดปกติของเซลล์ (cellular dysfunction)
- 2.3 AGEs สามารถแพร่ออกจากเซลล์และเปลี่ยนแปลงโปรตีนในเลือด (circulating protein) เช่น อัลบูมิน (albumin) จนสามารถจับกับ RAGE ที่พื้นผิวของเซลล์ และกระตุ้นการสร้างสารก่อการอักเสบ

(inflammatory cytokines) และ สารกระตุ้นการเจริญ (growth factor) ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดพยาธิ

วิทยาของระบบหลอดเลือด (vascular pathology)

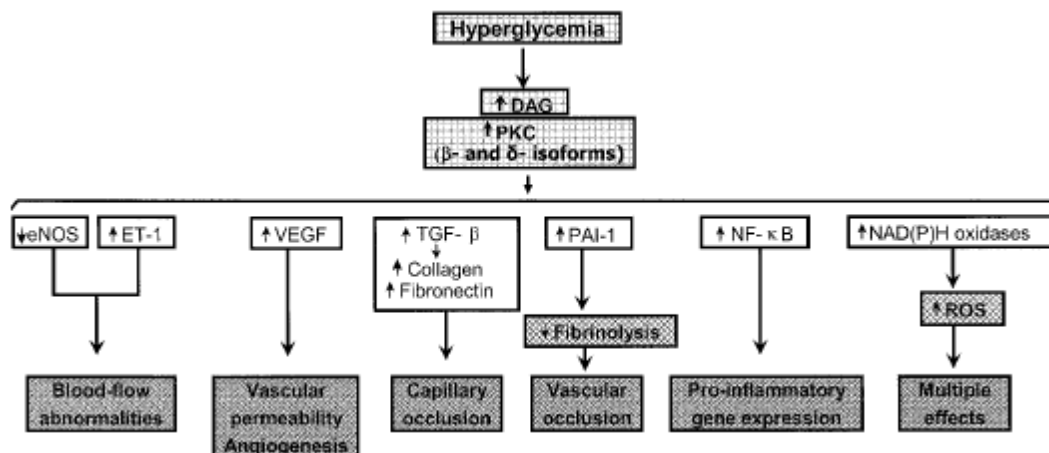


รูปที่ 2 การเกิดAGEs จากปฏิกิริยาไกลเคชัน

การกระตุ้นโปรตีน ไคเนส ซี (protein kinase C: PKC) ภายในเซลล์

โดยภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้เกิดกระบวนการสลายกลูโคสทำให้เกิดการสังเคราะห์โมเลกุลที่เรียกว่าไดเอซิลกลีเซอรอล (diacylglycerol : DAG) ซึ่งสามารถกระตุ้นโปรตีน ไคเนส ซี ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ของกระบวนการทางชีวโมเลกุลในการสร้างสารกระตุ้นการเจริญต่างๆ เช่น วัสดุคาร์

เอ็นโดทีเลียล โกรท แฟคเตอร์ (vascular endothelial growth factor : VEGF) ทำให้ความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane permeability) ผิดปกติไปและเกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) กระตุ้นการสร้างทรานส์ฟอร์มมิ่งโกรทแฟคเตอร์-เบตา (TGF-β) ทำให้มีการไหลเวียนของเลือดผิดปกติ เกิดการอุดตันของหลอดเลือด (vascular occlusion)

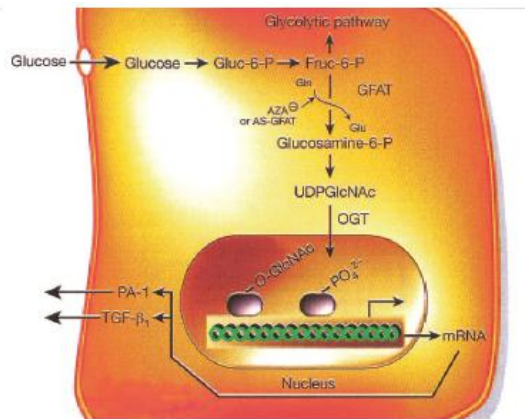


รูปที่ 3 ผลจากการกระตุ้นโปรตีนไคนเนส-ซี

การเพิ่มการทำงานของวิถีเฮกโซซามีน (hexosamine pathway)

โดยปกติเมื่อระดับน้ำตาลในเซลล์เพิ่มขึ้น น้ำตาลกลูโคสจะถูกสันดาปผ่านวิถีไกลโคลิซิส (glycolysis) แต่มี ฟรักโทสซิกซ์ฟอสเฟต (fructose-6-phosphate) บางตัวเข้าสู่วิถีที่ซึ่งเอนไซม์กลูตามีน ฟรักโทส ซิกซ์ ฟอสเฟต อมิโดทรานสเฟอเรส (glutamine : fructose-6-phosphate amidotransferase : GFAT) สามารถเปลี่ยนฟรักโทส ซิกซ์ ฟอสเฟต (fructose-6-

phosphate) เป็นกลูโคซามีน ซิกซ์ ฟอสเฟต (glucosamine-6 phosphate) และผลผลิตสุดท้ายได้เป็น ยูริดีน ไดฟอสเฟต เอ็น-อซิติกกลูโคซามีน (uridine diphosphate (UDP) *N*-acetylglucosamine) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนส์ต่างๆ เช่น TGF- β 1 และพลาสมีโนเจน แอคติเวเตอร์ อินฮิบิเตอร์-วัน (plasminogen activator inhibitor-1 : PA-1) ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด



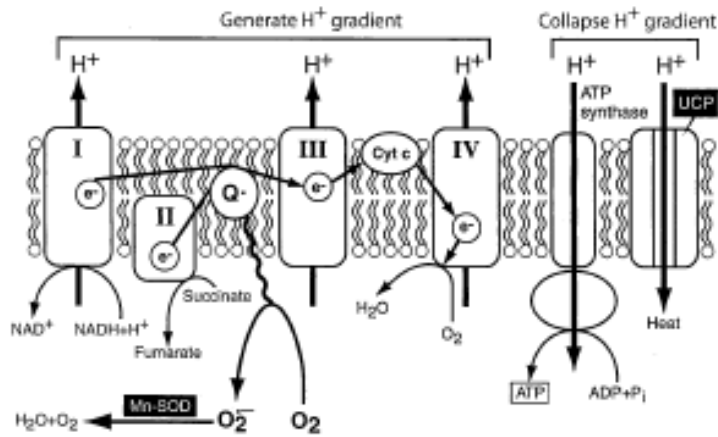
รูปที่ 4 วิถีเฮกโซซามีน

การสันดาปกลูโคสผ่านวัฏจักรเครปส์ (Krebs' cycle) หรือวัฏจักรไตรคาร์บอกซิลิก แอซิด (Tricarboxylic acid cycle : TCA cycle)

ในเซลล์ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเซลล์สูง จะมีการสลายในวัฏจักรเครปส์มาก ทำให้ได้สารพลังงานสูง NADH และ FADH₂ ออกมาสู่การถ่ายทอดอิเล็กตรอน (electron transport chain) ซึ่ง

เกิดขึ้นบริเวณเยื่อหุ้มชั้นในของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial) มาก จนทำให้ระดับความต่างศักย์ที่บริเวณเยื่อหุ้มของไมโทคอนเดรียเพิ่มขึ้น ถึงระดับที่การถ่ายทอดอิเล็กตรอนในคอมเพล็กซ์ ตรี (complex III) ถูกจับไม่สามารถถ่ายทอดอิเล็กตรอนได้ตามปกติ เกิดอิเล็กตรอนไหลย้อนกลับไปทีโคเอนไซม์คิว (coenzyme Q) ทำให้โคเอนไซม์คิวให้อิเล็กตรอน

นแก่ออกซิเจน จึงเกิดซูเปอร์ออกไซด์ (superoxide) ROS ชนิดหนึ่ง
ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species :



รูปที่ 5 การเกิดซูเปอร์ออกไซด์จากการถ่ายทอดอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย

ผลจากการเปลี่ยนแปลงวิถีสันดาปอันเนื่อง
จากการมีระดับน้ำตาลที่สูงนี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในร่างกายได้มากมาย ได้แก่

- หลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) ทั้ง
ชนิดท่อเลือดแดง (aorta) และหลอดเลือดแดง
(capillary) เนื่องจากผลของ AGEs ทำให้มีการ
เปลี่ยนแปลงของคอลลาเจนในผนังหลอดเลือด ทำให้ผนังหลอดเลือดหนาและแข็งตัว

- ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกรบกวน
เนื่องจากผนังหลอดเลือดหนาและแข็งตัว ทำให้เกิด
ความล้มเหลวในการส่งผ่านระบบภูมิคุ้มกันของ
ร่างกายทั้งชนิดพึ่งเซลล์ (cellular) และในสารน้ำ
(humoral)¹⁰ นอกจากนี้ระดับน้ำตาลที่สูง ยังมีผลลด
การทำงานของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล(neutrophil)
ทั้งในด้านการเคลื่อนที่ (chemotaxis), การยึดเกาะ
(adherence), การเก็บกินสิ่งแปลกปลอม

(phagocytosis) และความสามารถในการฆ่าเชื้อ
แบคทีเรีย (bactericidal) ทำให้มีการติดเชื้อง่าย และ
แผลหายช้า^{11, 12}

- ส่งเสริมการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่ใช้
ออกซิเจน (anaerobic infection) เนื่องจากผนังหลอดเลือด
แข็งตัวลดการส่งผ่านออกซิเจนทางหลอดเลือด
และมีการสร้าง ไกลโคฮีโมโกลบิน (glycol-
hemoglobin) ชนิดHgbA1c ซึ่งทำให้มีประสิทธิภาพ
ในการส่งผ่านออกซิเจนน้อยกว่าฮีโมโกลบิน
(hemoglobin)ปกติ

- เซลล์ขาดน้ำ (cell dehydration) ซึ่งเป็นผล
จากระดับน้ำตาลที่สูงขึ้น ทำให้เกิดความไม่สมดุล
ของน้ำ โดยจะมีการเคลื่อนที่ของน้ำจากบริเวณที่มี
ความเข้มข้นของน้ำตาลต่ำไปที่มีความเข้มข้นของ
น้ำตาลสูง ทำให้เซลล์บริเวณนั้นขาดน้ำได้

- เซลล์ถูกทำลายได้ง่าย ด้วยกระบวนการอักเสบเรื้อรัง เนื่องจาก AGEs จับกับ RAGE ที่อยู่บนมาโครฟาจ และโมโนไซต์ มีผลกระตุ้นการสร้างสารก่อการอักเสบ (inflammatory cytokines) เช่น อินเทอิลิวคิน-วัน (Interleukin-1) และ ทุเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์-อัลฟา (TNF- α)¹³, อินเทอิลิวคิน-ซิกซ์ (Interleukin-6) และ แมทริกซ์ เมทอลโลโปรตีนเนส (matrix metalloproteinase)¹⁴

จะเห็นได้ว่าภาวะเบาหวานมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของร่างกายมากมาย ยิ่งถ้าผู้ป่วยเบาหวานไม่ได้รับการควบคุมเป็นระยะเวลานาน จะมีผลต่อการทำงานของร่างกายและเกิดโรคแทรกซ้อนเรื้อรังได้ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลจากหลอดเลือดตีบ ซึ่งหลอดเลือดเหล่านี้ไปเลี้ยงทุกอวัยวะในร่างกาย โดยแบ่งออกเป็นภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก และภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ ดังนี้

โรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก

- โรคเบาหวานขึ้นจอประสาทตา เกิดจากหลอดเลือดที่ตาตีบ จอประสาทตาขาดเลือด ร่างกายพยายามสร้างเส้นเลือดใหม่ทดแทน แต่เพราะบางแตกง่ายทำให้มีเลือดออกมาอยู่ในวันตาและ จอตา ผู้ป่วยอาจตาบอดโดยไม่มีอาการเตือนล่วงหน้า

- โรคไต เกิดจากเส้นเลือดฝอยที่ไตหนาตัวขึ้น ทำให้การทำงานของไตเสื่อมลง เกิดโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะ จนอาจนำไปสู่โรคไตวายเรื้อรัง

- โรคปลายประสาทเสื่อม เนื่องจากเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงเส้นประสาทตีบลง ทำให้เส้นประสาทเหล่านั้นสูญเสียหน้าที่ไป เกิดอาการชาตามปลายมือและปลายเท้าเหมือนใส่ถุงมือถุงเท้า ตลอดเวลา หรือ

บางครั้งอาจมีความรู้สึกเหมือนเข็มทิ่ม จึงเป็นอันตรายกับผู้ป่วยเบาหวาน เพราะอาจทำให้เกิดแผลได้ง่ายโดยไม่รู้สึกตัว เมื่อเป็นมากอาจทำให้กล้ามเนื้อลีบเล็กลง ทำกิจกรรมประจำวันได้น้อยลง หากมีปัญหาที่ระบบประสาทอัตโนมัติด้วย อาจทำให้ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะออกได้ไม่หมด

โรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่

- โรคเส้นเลือดหัวใจ ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกจากเส้นเลือดหัวใจตีบ เหนือออกมาก ใต้น้อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด จนกระทั่งกล้ามเนื้อหัวใจตายในที่สุด

- โรคเส้นเลือดสมองตีบ มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นอัมพฤกษ์ อัมพาตได้

- โรคเส้นเลือดปลายเท้าตีบ มีอาการปวดน่องเวลาเดินไกลๆ เท้าเย็น ขนที่ขาร่วง เหนือออกน้อย

ผลกระทบจากโรคเบาหวานต่อการเปลี่ยนแปลงในช่องปาก

นอกจากการเปลี่ยนแปลงที่อวัยวะอื่นๆ ของร่างกายแล้ว ผู้ป่วยโรคเบาหวานยังมีการเปลี่ยนแปลงในช่องปากหลายประการ^{10, 13} ดังนี้

- ภาวะปากแห้ง (Xerostomia) เกิดจากต่อมน้ำลายหน้าหู (parotid gland) โต และลดการหลั่งของน้ำลาย มีผลทำให้มีอาการแสบร้อนในช่องปาก และการรับรสเปลี่ยนไป บางครั้งอาจมีอาการปวดลิ้น (glossodynia) ซึ่งเป็นอาการเริ่มต้นของโรคเบาหวานที่จะสังเกตได้

- อุบัติการณ์การเกิดโรคฟันผุและโรคปริทันต์เพิ่มและรุนแรงขึ้น เนื่องจากมีการเพิ่มระดับน้ำตาลกลูโคสในน้ำลายและน้ำในร่องเหงือก (crevicular

fluid) เพิ่มขึ้น ทำให้มีอิทธิพลต่อเชื้อแบคทีเรียในช่องปากให้เจริญได้ดี ร่วมกับผลจากภาวะปากแห้ง มีการหลั่งของน้ำลายน้อย

- เลี้ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) ในช่องปากได้ง่าย เช่น เชื้อรา แบคทีเรีย และไวรัส และมีการหายของแผลซ้ำลง

- กระดูกเบ้าฟันละลาย (alveolar bone resorption) เนื่องจากมีปริมาณแร่ธาตุในกระดูกลดลง มักพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มักพบภาวะไตวาย (nephropathy) จึงมีความบกพร่องในการสร้างกระดูก (renal osteodystrophy) หรือกระตุ้นให้มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone) เพิ่มขึ้น จึงเกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism ส่งผลให้มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น

ผลกระทบจากโรคเบาหวานต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อใน(Dental pulp)

มีข้อมูลถึงผลกระทบจากโรคเบาหวานต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในน้อยมาก โดยการศึกษาที่ได้รวบรวมส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้การเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองเป็นเบาหวานด้วยวิธีต่างๆ ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานมีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เนื่องจากมีข้อจำกัดในการศึกษาหลายประการเช่น ขาดการเก็บข้อมูลเชื่อมโยงเกี่ยวกับประวัติโรคประจำตัวและการวินิจฉัยโรคของเนื้อเยื่อใน และ ขาดการศึกษาถึงลักษณะพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อในของผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งจากการรายงานของ Bender และ Bender พบการศึกษาลักษณะพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อในของผู้ป่วยเบาหวานเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น การศึกษาส่วนมากรายงานถึงเนื้อเยื่อในของผู้ป่วยเบาหวานหรือ

สัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน มีความแตกต่างจากคนปกติ ซึ่งสามารถรวบรวมผลการเปลี่ยนแปลงได้ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและการไหลของเลือดที่เลี้ยงเนื้อเยื่อใน (pulpal blood flow)

จากการศึกษาลักษณะทางพยาธิของฟันมนุษย์ที่เป็นเบาหวานมาเป็นเวลาเฉลี่ย 18 ปี พบผนังหลอดเลือดในเนื้อเยื่อในมีการหนาตัว โดยพบการเปลี่ยนแปลงมากบริเวณส่วนกลางของเนื้อเยื่อใน (pulpal core) และพบแคลเซียมพอกพูน (calcification) มากกว่าคนปกติ ซึ่งมักพบลักษณะพิเศษคือมีรูปร่าง sickle-shaped โดยมักเกิดล้อมรอบหลอดเลือดในเนื้อเยื่อใน สันนิษฐานว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและการไหลเวียนของเลือดในเนื้อเยื่อใน ซึ่งพบคล้ายกับการเปลี่ยนแปลงในบริเวณเยื่อปริทันต์ (periodontal membrane) แต่เนื่องจากจำนวนตัวอย่างในการศึกษานี้มีจำกัด จึงไม่อาจสรุปลักษณะของ calcification ที่เกิดขึ้นนี้ได้ อย่างแน่ชัด¹⁵ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ilguy และคณะ ที่พบนิ่วในฟัน (pulp stone) ในภาพรังสีฟันกรามของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ได้มากกว่าคนปกติ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสี ในด้านขนาดของโพรงเนื้อเยื่อใน ส่วนตัวฟัน (pulp chamber) ทั้งแนวตั้งและแนวนอน¹⁶

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้ดอปเปลอร์โฟโสมิเตอร์ (laser doppler phometer) พบปริมาณการไหลของเลือดที่เลี้ยงเนื้อเยื่อในของหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยการฉีดสเตรปโตโซโตซิน (streptozotocin) เป็นเวลา 12 และ 24 สัปดาห์ มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับหนูควบคุม สันนิษฐานว่าอาจเป็นผลจากการทำลายเซลล์ด้วยอนุมูลอิสระ (oxidative

stress) ที่เกิดขึ้นในขณะที่เป็นโรคเบาหวาน มีผลทำให้ระบบการไหลของเลือดที่เลี้ยงเนื้อเยื่อใน แต่ยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจน¹⁷

2. เชื้อแบคทีเรียในคลองรากฟัน

คลองรากฟัน (root canal) ที่ทำให้ติดเชื้อแบคทีเรียในช่องปากของหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยการให้สารละลายน้ำตาลความเข้มข้นร้อยละ 30 (200 มล/กก/วัน) มีเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ชอบออกซิเจนชนิดแกรมลบ (gram negative obligate anaerobic bacteria) เจริญได้ดีมากกว่าหนูควบคุม¹⁸ ซึ่งจากการศึกษาในมนุษย์ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานกับเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ ในคลองรากฟันที่ติดเชื้อ ด้วยวิธี PCR – base identification ของ Fouad และคณะ พบมีความสัมพันธ์ของเชื้อ *P.endodontalis* และ *P.gingivalis* ซึ่งเป็นแบคทีเรียชนิด obligate anaerobe เพิ่มขึ้นในคลองรากฟันที่ติดเชื้อของผู้ป่วยเบาหวาน¹⁹

3. การทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้ยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในการต้านต่อเชื้อแบคทีเรีย โดยจากการศึกษาของ Iwama และคณะ ซึ่งศึกษาเนื้อเยื่อในของฟันกรามที่ทำให้ติดเชื้อแบคทีเรียในช่องปากของหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดเบาหวานชนิดที่ 2 โดยให้สารละลายน้ำตาลความเข้มข้นร้อยละ 30 พบว่ามีปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลง และมีการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวชนิดหลายนิวเคลียส (Polymorphonuclear : PMN) ไปยังบริเวณที่ติดเชื้อน้อยลง²⁰ ดังนั้นจึงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อลดการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อในและมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการตายของเนื้อเยื่อในได้

4. การเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเมตาบอลิซึมในโพรงฟัน

โรคเบาหวานทำให้มีการแสดงออกของสารสื่ออักเสบ (inflammatory mediator) และส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในส่วนประกอบของเนื้อเยื่อใน ดังการศึกษาของ Catanzaro และคณะที่พบลักษณะการอักเสบในโพรงฟันของหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานเป็นเวลา 30 วัน ด้วยการฉีดสเตรปโตโคคัส ซึ่งพบการเพิ่มขึ้นของสารเคมี (chemical mediator) ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น ไนไตรท์ (nitrite) แคลลิคริน (kallikrien) ไมอีโลเพอร์ออกซิเดส (myeloperoxidase : MPO) และอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) นอกจากนี้ยังพบปริมาณคอลลาเจน (collagen) ลดลง ซึ่งเป็นการแสดงถึงการทำงานของนิวโทรฟิล และมาโครฟาจในระยะเริ่มแรกของกระบวนการอักเสบ และการสร้าง AGEs ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของความคงทนของคอลลาเจน นอกจากนี้ยังพบปริมาณสารเคมีเพิ่มขึ้นเมื่อโรคเบาหวานดำเนินไปเป็นระยะเวลานานขึ้น (90 วัน) สันนิษฐานว่าเกิดการอักเสบแบบผันกลับไม่ได้ของเนื้อเยื่อใน (Irreversible pulpitis) มากขึ้น และมีแนวโน้มทำให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อใน (pulp necrosis) ตามมา²¹

เป็นที่ทราบดีว่าการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะทำให้มีการสร้างสารอนุมูลอิสระในปริมาณที่มาก ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงและการเสื่อมสภาพของการทำงานของอวัยวะในร่างกาย กระบวนการธรรมชาติของร่างกายในการกำจัดสารอนุมูลอิสระนี้ อาศัยการคุ้มครองจากสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant defense) ซึ่งแบ่งตามลักษณะโครงสร้างและหน้าที่เป็น 2 ประเภท คือ ประเภทที่เป็นเอ็นไซม์

(enzymatic) ได้แก่ ซูเปอร์ออกไซด์ ดิสมิวเทส (superoxide dismutase) คาตาเลส (catalase) กลูตาไทโอน (glutathione) และ เพอรอกซิเดส (peroxidase) และ ประเภทที่ไม่ใช่เอนไซม์ (non-enzymatic) ได้แก่ สารอาหาร เช่น วิตามินซี วิตามินอี และ แครโรทีน (carotene)

ในเนื้อเยื่อในของหนุทคลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยการฉีดสเตรปโตโซโตซิน มีการเปลี่ยนแปลงของสารต้านอนุมูลอิสระ โดยพบเอนไซม์คาตาเลสเพิ่มขึ้นและมีเซียลิก แอซิด (sialic acid) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหนุทควบคุม สันนิษฐานว่าเนื้อเยื่อในของผู้ที่มีสภาวะเบาหวานมีการตอบสนองที่ต่ำ ซึ่งมีความสำคัญอย่างมากในการพิจารณาวางแผนการรักษาทางทันตกรรมชนิดที่ต้องขึ้นอยู่กับ การตอบสนองของเนื้อเยื่อใน เช่น การปิดแผลเนื้อเยื่อในโดยตรง (direct pulp capping), การบูรณะฟันที่ผุสึก และการฟอกสีฟัน ให้ผู้ป่วย²² ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Garber และคณะที่ศึกษาการตอบสนองของเนื้อเยื่อในต่อการปิดแผลเนื้อเยื่อในโดยตรงด้วยมินเอร์อัล ไตรออกไซด์ แอ็กกรีเกต (mineral trioxide aggregate : MTA) ในฟันกรามบนของหนุทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยการฉีดสเตรปโตโซโตซิน ซึ่งพบการอักเสบมากในเนื้อเยื่อในของหนุทเบาหวาน และมีการสร้างเนื้อฟันปิดส่วนที่ทะลุโพรงเนื้อเยื่อใน (dentin bride) น้อยกว่าหนุทควบคุม ซึ่งแสดงถึงภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมีผลต่อการตอบสนองต่อการหายของเนื้อเยื่อใน²³ นอกจากพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อในจะมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาของการดำเนินโรคเบาหวาน ดังการศึกษาของ Catanzaro และคณะแล้ว²¹ ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานที่ไม่ได้รับการ

ควบคุมกับอาการปวดฟัน (odontalgia) โดยมีรายงานผู้ป่วยโรคเบาหวาน มีอาการปวดฟันโดยไม่มีฟันผุ โรคปริทันต์ รอยร้าวที่ฟัน หรือสาเหตุอื่นใด แต่พบมีการดำเนินโรคของเนื้อเยื่อในและเนื้อเยื่อรอบรากฟันอย่างรุนแรงและรวดเร็วภายใน 6 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยไม่ทราบว่าตนมีโรคเบาหวานมาก่อน²⁴ ดังนั้นทันตแพทย์อาจเป็นผู้ตรวจพบโรคเบาหวานที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย จากการตรวจพบการปวดฟันที่ไม่ทราบสาเหตุได้

ผลกระทบจากโรคเบาหวานต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อรอบรากฟัน

เป็นที่ทราบดีว่ากระบวนการเกิดโรคของเนื้อเยื่อรอบรากฟันเป็นผลตามจากการติดเชื้อแบคทีเรียในคลองรากฟัน ซึ่งเหนี่ยวนำการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เกิดการอักเสบ และพยาธิสภาพในเนื้อเยื่อรอบรากฟัน²⁵ ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาโดยการกระตุ้นให้เกิดการติดเชื้อในเนื้อเยื่อในของหนุทคลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดเบาหวานด้วยวิธีใด เช่น การฉีดสเตรปโตโซโตซิน หรือ การให้กินสารละลายน้ำตาลความเข้มข้นร้อยละ 30 ก็พบว่าในหนุทคลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดเบาหวาน มีเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament) บริเวณปลายรากฟันอักเสบ รากฟันละลาย (root resorption) และกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) ละลายมากกว่าหนุทควบคุมในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา^{14, 20, 26} แต่จากการศึกษาของ Fouad และคณะที่ศึกษาในหนุทคลองที่เป็นเบาหวานตามธรรมชาติ (nonobese diabetic : NOD mice) หนุทชนิดนี้เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งเป็นชนิดที่ร่างกายมีความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ทำลายเนื้อเยื่อของร่างกายเอง โดยทำลายเบต้า เซลล์

ของดีบอ่อน จนเกิดเป็นเบ้าหวานเมื่ออายุประมาณ 4-6 สัปดาห์ พบว่าขนาดของรอยโรครอบปลายราก (periapical lesion) และปริมาณอินเตอร์ลิวคิน ซิกส์ (IL-6) ของหนูทดลองที่รอดชีวิตเปรียบเทียบกับหนูควบคุมพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามหนูทดลองจากการศึกษานี้มีอัตราการตายสูงถึง 83% โดยมีการตายภายใน 2-5 วันภายหลังทำให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียในคลองรากฟัน เนื่องจากมีการแพร่กระจายของการติดเชื้ออย่างรวดเร็ว อาจเป็นไปได้ว่าหนูทดลองในการศึกษานี้ตายก่อนที่จะเห็นการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อรอบรากฟัน จึงทำให้ผลการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ²⁷

ผลสำเร็จและล้มเหลวในการรักษาคลองรากฟัน

เนื่องจากโรคเบ้าหวาน มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในร่างกายมาก โดยเฉพาะในด้านการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีผลทำให้ติดเชื้อง่ายและแผลหายช้า เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการทางพยาธิสรีระวิทยา (pathophysiology) และการลุกลามของโรคของเนื้อเยื่อรอบรากฟัน หรือการพยากรณ์โรคหลังการรักษาคลองรากฟันยังมีจำกัด แต่จากการศึกษาโดยการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของชาวอินเดียแดง ในประเทศอเมริกา ที่มีประวัติรักษาคลองรากฟันในปี ค.ศ. 1991 ถึง 2000 พบว่าโรคเบ้าหวานมีผลให้มีอัตราการรอด (survival rate) ของฟันที่รักษาคลองรากฟันลดลง และเพิ่มอัตราการรักษาคลองรากฟันซ้ำ (retreatment)²⁸ เนื่องจากพบการเกิดเนื้อเยื่อรอบรากฟันอักเสบ (apical periodontitis) ภายหลังรักษาคลองรากฟันในผู้ป่วยเบ้าหวานได้มาก^{29, 30} Fouad และคณะ พบอัตราการเกิดความสำเร็จในการรักษาคลองรากฟันลดลง โดยเฉพาะในพื้นที่รักษาคลองรากฟันซ้ำ รวมทั้งพบอัตราการเกิดอาการกำเริบ

ขึ้นมาในช่วงของการนัดรักษาคลองรากฟัน (endodontic flare-ups) ในผู้ป่วยเบ้าหวานได้เป็น 2 เท่าของคนปกติ และมีแนวโน้มการเกิดโรคปริทันต์เพิ่มขึ้นด้วย แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดรูเปิดทางหนองไหล (sinus tracts) บวม หรือขนาดของการทำลายเนื้อเยื่อรอบรากฟัน ระหว่างผู้ป่วยเบ้าหวานและคนปกติ อีกทั้งในพื้นที่มีรอยโรคของเนื้อเยื่อรอบรากฟันก่อนรักษาคลองรากฟัน จะมีการหายของรอยโรครอบรากฟันช้ากว่าคนปกติ โดยต้องใช้ระยะเวลาในการติดตามผลมากกว่า 2 ปีจึงจะเห็นการหายของรอยโรครอบรากฟันเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์³¹ การศึกษาล่าสุดโดย Wang และคณะ พบว่า ฟันที่ได้รับการรักษาคลองรากฟันในผู้ป่วยเบ้าหวาน เมื่อติดตามผลในระยะยาวจะมีโอกาสที่ฟันซี่นั้นจะต้องถูกถอนมากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$; OR = 1.8)³²

นอกจากนี้การหายของโรคเนื้อเยื่อรอบรากฟัน ยังมีความสัมพันธ์กับการควบคุมโรคเบ้าหวาน โดยมีรายงานผู้ป่วย (case report) พบว่ารอยโรคของเนื้อเยื่อรอบรากฟันจะไม่หายถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการควบคุมโรคเบ้าหวาน และอาจมีขนาดของรอยโรคเพิ่มขึ้นถึงแม้จะได้รับการรักษาคลองรากฟัน³¹ รวมถึงมีรายงานผู้ป่วยที่แสดงถึงผลของการควบคุมการอักเสบ โดยการรักษาคลองรากฟันมีส่วนลดระดับน้ำตาลในเลือด และลดปริมาณความต้องการฮอร์โมนอินซูลินของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบ้าหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีได้ โดยสันนิษฐานว่าผลของการรักษาคลองรากฟันสามารถลดระดับชีวพิษภายในกระแสเลือด (circulating endotoxin) ซึ่งส่งผลต่อการลดการหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) เช่น อินเตอร์ลิวคิน-1 อินเตอร์ลิวคิน-ซิกส์ และทูเมอร์

เนโครซิส แฟกเตอร์-อัลฟา (TNF- α) และเป็นผลให้ระดับของความต้านทานอินซูลินของเนื้อเยื่อเป้าหมายลดลง³³ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในเชิงทดลองทางคลินิกที่ยืนยันถึงผลของการรายงานผู้ป่วยนี้

ถึงแม้จะมีข้อมูลการศึกษาที่จำกัด และยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาในเชิงทดลองทางคลินิกเพื่อยืนยันผลการรายงานผู้ป่วยในอนาคต แต่จากการทบทวนข้อมูลทั้งหมดทำให้เห็นถึงแนวโน้มของโรคเบาหวานที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในและเนื้อเยื่อรอบรากฟันอย่างมากมาย ซึ่งจะเห็นได้ว่ามีแนวโน้มการเกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อในและเนื้อเยื่อรอบรากฟันเพิ่มขึ้น ตามระยะเวลาของการเป็นเบาหวาน รวมถึงโรคเบาหวานยังมีผลลดอัตราการหายของฟันภายหลังรักษาคอลงรากฟัน ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สามารถใช้พิจารณาในการรักษาทางทันตกรรมให้กับผู้ป่วยเบาหวาน เพื่อให้การรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

ข้อพิจารณาในการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยเบาหวานอาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ(hypoglycemic episode) ได้บ่อย ซึ่งจะเกิดเมื่อระดับฮอร์โมนอินซูลิน หรือยารักษาโรคเบาหวานที่ได้รับ เกินระดับที่ร่างกายต้องการ เช่น ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานอาหารเข้าแต่รับประทานยาปกติ ซึ่งจะมีอาการอย่างเฉียบพลัน โดยมีอารมณ์เปลี่ยนแปลง, ลดการตอบสนอง, หิว และอ่อนแรงตามด้วยมีเหงื่อออก, พูคจาไม่รู้เรื่อง, ซีพจรเต้นเร็ว, ความดันต่ำ และอาจหมดสติไป ดังนั้นเพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดกรณีฉุกเฉินในขณะที่รักษา ควร

พิจารณาข้อกำหนดเหล่านี้ก่อนให้การรักษาทางทันตกรรม¹³

ซักประวัติการตรวจร่างกาย

-ประวัติเกี่ยวกับระดับน้ำตาลในเลือดในปัจจุบัน, ความถี่ในการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia),

- ประวัติการรักษาโรคเบาหวาน, ปริมาณและเวลาของการรับประทานยารักษาเบาหวาน เนื่องจากยาที่เราจะให้อาจไปมีผลเปลี่ยนแปลงการควบคุมระดับน้ำตาลโดยขัดขวางต่อฮอร์โมนอินซูลิน หรือกระบวนการสันดาปคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate metabolism) เช่น

- ยาที่ทำให้เกิดผลลดระดับน้ำตาลในเลือด (hypoglycemic action) ได้แก่ salicylates, dicumerol, β -adrenergic blocker, monoamine oxidase inhibitors, sulfonamides และ angiotensin converting enzyme inhibitors

- ยาที่ทำให้เกิดผลเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด (hyperglycemic action) ได้แก่ epinephrine, corticosteroids, thiazides, oral contraceptives, phenytoin, thyroid product และ calcium channel-blocking

2. การรักษาคอลงรากฟัน

- ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างดี สามารถให้การรักษาคอลงรากฟันได้ตามปกติ แต่ควรคำนึงถึงการมีโอกาสการติดเชื้อได้ง่ายและแผลหายช้า ดังนั้นควรประเมินอย่างระมัดระวัง และรักษาโดยใช้หลักการกำจัดเชื้อในคอลงรากฟันอย่างมีประสิทธิภาพ, ระวังเครื่องมือรักษาคอลงรากฟันเกินปลายรากฟัน (over

instrumentation) โดยเฉพาะในกรณีที่มีรอยโรคครอบ
รากฟันก่อนการรักษา, ติดตามผลการรักษานานกว่า
ผู้ป่วยปกติ โดยทั่วไปควรมากกว่า 2 ปี^{3,4} และ
หลีกเลี่ยงการใช้ยาแอสไพริน (aspirin) และ สเตียร
รอยด์(steroid) ร่วมในการรักษา

- ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้รับการควบคุมระดับ
น้ำตาล หรือมีโรคแทรกซ้อนอื่นๆร่วมด้วย เช่น
โรคหัวใจ, โรคไต อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการ
วางแผนรักษาทางทันตกรรม ควรให้การรักษา
เฉพาะที่จำเป็น (palliative treatment) และควรปรึกษา
แพทย์ประจำตัวผู้ป่วยร่วมด้วย

- ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาโดยการศัลยกรรม
ปลายราก (endodontic surgery) อาจปรึกษาแพทย์
ประจำตัวผู้ป่วย เนื่องจากอาจต้องได้รับการปรับ
ขนาดของฮอร์โมนอินซูลิน หรือยารักษา
โรคเบาหวานชนิดกิน รวมทั้งผู้ป่วยเบาหวานมักเสี่ยง
ต่อการติดเชื้อเฉียบพลัน (acute infection) จึงควร
พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะร่วมทั้งก่อนและหลังการรักษา

เมื่อมีอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้นขณะให้การรักษา
ทางทันตกรรม ควรให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำตาล หรือ
น้ำหวานทันที ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถกลืนหรือหมดสติ
ควรส่งพบแพทย์ช่วงเวลาในการรักษาทางทันตกรรม
ควรนัดรักษาในช่วงเช้า เนื่องจากเป็นช่วงที่มีระดับ
ฮอร์โมนคอร์ติซอล(cortisol) สูง ซึ่งฮอร์โมนคอร์ติ
ซอลเป็นตัวเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด ลดโอกาสเสี่ยง
ต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่รับการ

1. Williams G PJ. Handbook of Diabetes. third edition ed: Blackwell publisher; 2004.
2. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. J Am Dent Assoc 2003;134 Spec No:4S-10S.
3. Institute THR. Report of the second National Health Examination Survey in

รักษาเบาหวานโดยการฉีดอินซูลิน ไม่ควรนัดเวลาที่
ฮอร์โมนอินซูลินในร่างกายมีระดับสูง เนื่องจากจะทำ
ให้มีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้มากควร
มั่นใจว่าผู้ป่วยรับประทานอาหารเช้าและยารักษา
โรคเบาหวานมาปกติ เพราะถ้าไม่ได้รับประทาน
อาหารเช้าแต่ยังคงรับประทานยาควบคุมเบาหวาน
ปกติ จะมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่าย
การรักษาโดยศัลยกรรมปลายราก (endodontic
surgery) อาจมีผลต่อการรับประทานอาหารของผู้ป่วย
ดังนั้นควรมีการปรับขนาดของฮอร์โมนอินซูลินหรือ
ยารักษาเบาหวาน โดยปรึกษาแพทย์ประจำตัวผู้ป่วย
ร่วมด้วย

โรคเบาหวานเป็นโรคที่มีผลต่อการ
เปลี่ยนแปลงของร่างกายหลายประการ อีกทั้งยังมี
อันตรายถึงชีวิตถ้าไม่ได้รับการควบคุมที่ดี การรักษา
คลองรากฟันนับเป็นการควบคุมการอักเสบ ซึ่งมีผล
ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และความ
ต้องการฮอร์โมนอินซูลินของผู้ป่วยเบาหวานได้
ดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นทันตแพทย์จึงมีบทบาทสำคัญ
ในการตรวจพบอาการและอาการแสดงทางช่องปาก
ของโรคเบาหวานที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยในผู้ป่วย และ
ดูแลควบคุมโรคในช่องปากร่วมกับทีมแพทย์ เพื่อให้
ผู้ป่วยเบาหวานมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

References

- 1997: Thai Health Research Institute; 2000.
4. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. third ed: World Health Organization; 1999. p. 2-33.
5. Vernillo AT. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. Oral Surg

- Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91(3):263-70.
6. ADA. Standard medical care in diabetes-2008. *Diabetes care* 2008;31(supplement 1):s14-54.
 7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications : A Unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
 8. Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77(8):1289-303.
 9. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol* 2000 2000;23:50-62.
 10. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod* 2003;29(6):383-9.
 11. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(8):1037-44.
 12. Saiki O, Negoro S, Tsuyuguchi I, Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes. *Infect Immun* 1980;28(1):127-31.
 13. Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 2001;132(10):1425-32.
 14. Armada-Dias L BJ, Provenzano JC, Breitenbach M, Rocas IN, Gahyva AMM, and Siqueira Junior JF. Development of periradicular lesions in normal and diabetic rats. *J Appl Oral Sci* 2006;14(5):371-5.
 15. Russel. The dental pulp in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967;70(2):319-20.
 16. Ilguy D, Ilguy M, Bayirli G. The size of dental pulp chamber in adult diabetic patients. *OHDMBSC* 2004;3(3):38-41.
 17. Amatyakul S CD, Chotipaibulpan S, and Patumraj S. Pulpal blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats measured by laser Doppler flowmetry. *CU Dent J.* 2003;26:221-7.
 18. Iwama A, Morimoto T, Tsuji M, Nakamura K, Higuchi N, Imaizumi I, et al. Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(5):681-6.
 19. Fouad AF, Barry J, Caimano M, Clawson M, Zhu Q, Carver R, et al. PCR-based identification of bacteria associated with endodontic infections. *J Clin Microbiol* 2002;40(9):3223-31.
 20. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M, et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res* 2003;82(4):322-5.
 21. Catanzaro O, Dziubecki D, Lauria LC, Ceron CM, Rodriguez RR. Diabetes and its effects on dental pulp. *J Oral Sci* 2006;48(4):195-9.
 22. Leite MF, Ganzerla E, Marques MM, Nicolau J. Diabetes induces metabolic alterations in dental pulp. *J Endod* 2008;34(10):1211-4.
 23. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod* 2009;35(1):60-2.
 24. Hargreaves KM aGH. *Seltzer and Bender's Dental pulp: Quintessence; 2002.*
 25. Stashenko. *Essential Endodontology: Blackwell science; 1998.*
 26. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod* 1996;22(8):418-21.
 27. Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod* 2002;28(1):8-16.

28. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS. Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. J Endod 2006;32(9):828-32.
29. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96(4):449-52.
30. Segura-Egea JJ, Jimenez-Pinzon A, Rios-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. Int Endod J 2005;38(8):564-9.
31. Fouad AF. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. J Dent Educ 2003;67(4):459-67.
32. Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. J Endod. 2011;37:1-5
33. Schulze A, Schonauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. J Periodontol 2007;78(12):2380-4.
34. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. J Am Dent Assoc 2003;134(1):43-51; quiz 117-8.

ผู้รับผิดชอบบทความ

เกวลิน ธรรมสิทธิบูรณ์

ภาควิชาทันตกรรมอนุรักษ์ คณะทันตแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา

90110

Changes of pulpal and periapical tissue in a patient with Diabetes Mellitus

Pattanil Watcharaphan, Kewalin Thammasitboon***

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease and becomes a major problem worldwide. The complications from DM can cause death. There are many studies reported the relation between DM and periapical and pulpal pathology. However, the pathogenesis and mechanism of action of DM to pulpal and periapical tissue is still unclear. One of a concern is that DM causes the changing of immune system of a patient. As a result, pulpal and periapical can progress easily. This review article explained the effect of DM on pulpal and periapical tissue.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Periodontitis, Pulpal infection*

**Nakonphing Hospital, Chiangmai, Thailand*

***Department of Conservative Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University*