

ยีนประหยัด: ข้อถกเถียงทางวิวัฒนาการเกี่ยวกับโรคเบาหวานประเภทที่ 2

อรุโณทัย วรรณถาวร*

โครงการบัณฑิตศึกษา คณะสังคมวิทยาและมานุษยวิทยา มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
กรุงเทพมหานคร

*Corresponding author email: sindy.comment99@gmail.com

ได้รับบทความ: 29 พฤษภาคม 2563

ได้รับบทความแก้ไข: 9 ตุลาคม 2563

ยอมรับตีพิมพ์: 11 ตุลาคม 2563

บทคัดย่อ

บทความมุ่งทบทวนข้อถกเถียงทางวิวัฒนาการ ในการทำความเข้าใจปรากฏการณ์ การเพิ่มขึ้นทั่วโลกของจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา การศึกษาส่วนใหญ่ในปัจจุบันเห็นสอดคล้องกันว่าโรคเบาหวานเป็นผลมาจากการทำงานร่วมกันอย่างซับซ้อนของปัจจัยทางสภาพแวดล้อมและพันธุกรรม สมมติฐานยีนประหยัด (Thrifty gene hypothesis) เสนอว่ามียีนของมนุษย์ที่ผ่านการเลือกสรรทางพันธุกรรมเพื่อเป็นกลไกช่วยกักเก็บพลังงานให้มนุษย์อยู่รอดและเจริญพันธุ์ในยามอดอยากและหิวโหย แต่เมื่อมนุษย์ปัจจุบันเผชิญกับภาวะโภชนาการล้นเกินและการเคลื่อนไหวร่างกายที่น้อยลง ยีนนี้จึงกลายเป็นข้อบกพร่องนำไปสู่ภาวะโรคเบาหวาน ในปัจจุบันยังขาดหลักฐานทางพันธุกรรมที่ยืนยันการมีอยู่ของยีนประหยัดและอัตราของปัจจัยทางพันธุกรรมที่แท้จริงของยีนประหยัด (Missing heritability) ในทางพันธุศาสตร์มีแนวโน้มยอมรับว่าโรคเบาหวานเกิดจากยีนหลากหลายที่ก่อผลกระทบขนาดเล็กร่วมกัน แม้กระนั้นก็มีหลักฐานจากปัจจัยแวดล้อมที่สอดคล้องกับหลักการของข้อสมมติฐานว่าโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้นในประชากรที่เผชิญกับการเปลี่ยนแปลงเงื่อนไขสภาพแวดล้อม เช่น การพัฒนาทางเศรษฐกิจอย่างรวดเร็วในประเทศกำลังพัฒนา การอพยพย้ายถิ่น การขาดการออกกำลังกาย รับประทานอาหารที่พลังงานสูงขึ้น

คำสำคัญ: โรคอ้วน / เบาหวาน / วิวัฒนาการมนุษย์ / พันธุศาสตร์

Thrifty Gene Hypothesis: Evolutionary Debates on Type 2 Diabetes Mellitus

Arunothai Wannataworn*

Graduate Program of Faculty of Sociology and Anthropology, Thammasat University, Bangkok

*Corresponding author email: sindy.comment99@gmail.com

Received: 29 May 2020

Revised: 9 October 2020

Accepted: 11 October 2020

Abstract

The article focuses on the evolutionary debate in understanding the global phenomena of type 2 diabetes, especially in developing countries. Most studies today agree that diabetes is a result of the relative contribution of environmental and genetic factors. The thrifty gene hypothesis suggests that ancestor's genes that undergo genetic selection procedure can be used to serve energy stores in the human body during periods of famine and starvation resulted in increased survival and reproductive success. Because of a rapidly changing environment characterized by overnutrition and a reduction in physical activity, an asset may become a liability related to diabetes. Currently, there is still a lack of genetic evidence to confirm the existence of thrifty genes and heritability of type 2 diabetes, so-called the missing heritability. There is a tendency to accept that diabetes is determined by common low-effect variants. Nonetheless, there are evidence-based factors supporting the thrifty hypothesis that confronting different environmental conditions can lead to a great increase in diabetes, including environmental factors such as rapidly changing of the developing

countries's economy, migration, lack of physical activity and overconsumption of calorie-rich diet.

Keywords: Obesity / Type 2 diabetes / Human evolution / Genetics

บทนำ

โรคเบาหวานนับเป็นปัญหาท้าทายด้านสาธารณสุขในศตวรรษที่ 21 และเดิมทีเป็นโรคที่พบในประเทศที่มั่งคั่ง ทว่ากำลังมีแนวโน้มที่จะเพิ่มจำนวนขึ้นในประเทศที่มีรายได้ระดับปานกลางและระดับต่ำ โดยเฉพาะในเอเชีย ตะวันออกกลาง ตะวันออกไกล และภาคพื้นแปซิฟิกตะวันตก รวมถึงแอฟริกา อันเกิดจากการปรับเปลี่ยนกิจกรรมในชีวิตประจำวันและภาวะโภชนาการ โดยปี 2008 ถือเป็นครั้งแรกในประวัติศาสตร์มนุษยชาติที่จำนวนผู้ป่วยโรคอ้วนและเบาหวานมีสูงกว่าผู้ที่เจ็บป่วยจากภาวะทุพโภชนาการและขาดสารอาหาร [1] จากเดิมในปี 1980 มีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวาน ประมาณ 108 ล้านคนทั่วโลก หรือคิดเป็นร้อยละ 4.7 ของประชากรโลก ได้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเป็นจำนวน 463 ล้านคนทั่วโลก ในปี 2019 และคาดว่าจะเพิ่มจำนวนขึ้นสูงถึง 642 ล้านคนทั่วโลก ในปี 2583 [2]

โรคเบาหวานถือเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้มีผู้เสียชีวิตจำนวนมาก สมาพันธ์เบาหวานนานาชาติได้ประมาณการไว้ในปี 2019 ว่ามีจำนวนผู้เสียชีวิตด้วยสาเหตุจากโรคเบาหวาน ประมาณ 4.2 ล้านคน นอกจากนี้โรคเบาหวานยังก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทุพพลภาพอีกมากมาย เช่น ตาบอด ไตวาย หัวใจวาย โรคหลอดเลือดสมอง และความจำเป็นที่จะต้องสูญเสียอวัยวะทั้งมือและเท้า [2]

ปัจจุบันคาดการณ์ว่า ผู้ใหญ่ 1 ใน 11 คนทั่วโลกมีอาการของโรคเบาหวาน ในจำนวนร้อยละ 90 ของกลุ่มดังกล่าว เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus หรือ T2DM [3] มีการประมาณการณ์ว่าในปี 2561 จะมีผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภท 2 มากกว่า 500 ล้านรายทั่วโลก และความชุกจะเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในประเทศที่มีรายได้ต่ำ [4]

โรคเบาหวานประเภทที่ 2 เป็นกลุ่มของความผิดปกติของการเผาผลาญ (Metabolic disorders) ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดสูงเรื้อรัง (Chronic hyperglycemia) เมื่อตับอ่อนผลิตอินซูลินอย่างผิดปกติหรือไม่สามารถผลิตฮอร์โมนอินซูลินได้เพียงพอ (Relative Insulin deficiency) หรือเมื่อเซลล์เป้าหมายไม่สามารถใช้อินซูลินได้อย่างมีประสิทธิภาพแม้ว่าตับอ่อนผลิตได้ [5] แม้ความบกพร่องทางพันธุกรรมจะเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิดความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 2 แต่การรับประทานอาหารที่ไม่ดีต่อสุขภาพและรูปแบบกิจกรรมชีวิตที่ไม่ค่อยเคลื่อนไหวร่างกาย ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เสี่ยงต่อโรคดังกล่าว นอกจากนี้พัฒนาการที่ไม่สมบูรณ์ในขณะที่ยังอยู่ในครรภ์มารดาก็เป็นอีกปัจจัยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ในหลายกรณีแล้ว โรคเบาหวานประเภทที่ 2 สามารถป้องกันได้ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต เช่น การควบคุมน้ำหนัก การบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพ การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และละเว้นการดื่มสุรารวมถึงการสูบบุหรี่ [3]

การขยายตัวของจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 สอดคล้องกับการเพิ่มขึ้นของโรคอ้วน โดยมีปัจจัยหลายประการ ทั้งการเพิ่มขึ้นของประชากรผู้สูงอายุ การพัฒนาทางเศรษฐกิจ การกลายเป็นเมือง วิถีชีวิตประจำวัน และอุปนิสัยเคยชินในการรับประทานอาหารที่ไม่ดีต่อสุขภาพรวมถึงอาหารที่มีพลังงานสูง จากแนวโน้มทางสถิติ [3] ตั้งข้อสังเกตได้ว่า เมื่อเทียบกับการพัฒนาทางเศรษฐกิจแล้ว จำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเร็วกว่าในประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลาง [2] ทวีปเอเชีย โดยเฉพาะในจีนและอินเดีย ถือเป็นพื้นที่สำคัญที่มีการเพิ่มขึ้นของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 อย่างรวดเร็ว [3]

โรคเบาหวานประเภทที่ 2 สะท้อนให้เห็นถึงวิกฤติการด้านสุขภาพในโลกสมัยใหม่ ในขณะที่มุมมองการวิจัยทางการแพทย์มุ่งไปที่การพัฒนามาตรการชะลอ ป้องกัน และการรักษาโรคเบาหวานประเภทที่ 2 บทความครั้งนี้อาศัยมุมมองทางวิวัฒนาการ เพื่อทำความเข้าใจเงื่อนไขความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรม สภาพแวดล้อม วิถีชีวิต สังคม และวัฒนธรรม ที่เอื้อให้โรคดังกล่าวปรากฏขึ้นและยังคงดำรงอยู่อย่างต่อเนื่องในประวัติศาสตร์ของมนุษย์สมัยใหม่

ในทางวิวัฒนาการ มีข้อเสนอว่าโรคเบาหวานประเภทที่ 2 เป็นผลมาจากการทำงานของยีนประหยัดในร่างกาย (Thrifty genotype) ซึ่งครั้งหนึ่ง ยีนดังกล่าวเคยเป็นยีนที่มีประโยชน์ ช่วยให้เผ่าพันธุ์มนุษย์ดำรงอยู่ในภาวะขาดแคลนอาหาร เมื่อสภาพแวดล้อมเปลี่ยนไป ประชากรมนุษย์เข้าถึงแหล่งอาหารที่มีพลังงานได้ง่ายขึ้น ลักษณะของยีนดังกล่าวนี้จึงไม่เป็นประโยชน์อีกต่อไป [6]

ข้อสมมุติฐานดังกล่าวนี้ได้รับการตอบรับ ในขณะที่เดียวกันก็ถูกวิพากษ์วิจารณ์อย่างมาก มีความพยายามมากมายที่จะค้นหาหลักฐานเพื่อยืนยันและล้มล้างสมมุติฐาน นำไปสู่การปรับปรุงและให้ข้อเสนอใหม่ ๆ ตามมา วัตถุประสงค์ของบทความมุ่งปริทัศน์ข้อถกเถียงทางวิวัฒนาการ ในการทำความเข้าใจปรากฏการณ์โรคเบาหวานประเภทที่ 2 ด้วยการค้นคว้าบทความวิจัยและบทความวิชาการด้านมานุษยวิทยา ชีววิทยา การแพทย์ และสังคมศาสตร์ จากฐานข้อมูลต่างประเทศ เพื่อให้เห็นสถานะและช่องว่างขององค์ความรู้ทางวิวัฒนาการเกี่ยวกับโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ในปัจจุบัน

ประวัติศาสตร์สังเขปของโรคเบาหวาน

ภาวะโรคอ้วนเป็นภาวะผิดปกติที่พบได้ในช่วงยุคก่อนประวัติศาสตร์และยุคประวัติศาสตร์ตอนต้น แต่ไม่ใช่ภาวะผิดปกติที่พบโดยทั่วไปอย่างในปัจจุบัน ในทางโบราณคดี มีการค้นพบหลักฐานปะติมากรรมยุคหินเก่าตอนปลายและหินใหม่ ที่แสดงให้เห็นปะติมากรรมของคนที่รูปร่างอ้วนผิดปกติ เช่น วัตตุรูปคนอ้วนที่พบในออสเตรเลีย

กำหนดอายุได้ 30,000 ปี รวมถึงมีการค้นพบบันทึกของแพทย์ชาวกรีกโบราณที่กล่าวถึงภาวะโรคอ้วนที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพอันเกิดจากการรับประทานอาหารมากเกินไป [7]

ส่วนเบาหวานเป็นโรคที่รู้จักกันมาเป็นพันปีแล้วเช่นกัน คำว่า “diabetes” จากภาษากรีก “siphon” หมายถึง ไหลตลอด ถูกใช้ครั้งแรกโดยแพทย์ชาวกรีก ชื่อ อะริทริอัส (Aretaeus) เมื่อประมาณ 1500 ปีก่อนคริสตกาล ระบุถึงอาการ “การถ่ายปัสสาวะออกมามากเกินไป” และ “โรคที่ทำให้กล้ามเนื้อแขนขา ละลายออกมาทางปัสสาวะ” นอกจากนี้แพทย์ชาวอินเดียในคริสต์ศตวรรษที่ 4 ยังได้พบว่าปัสสาวะที่ไหลออกมาจากนี้ มีรสหวานจนสามารถดึงดูดมดได้ จึงให้ชื่อว่า “มธุเมโห (Madhumeha)” มีความหมายว่า ปัสสาวะรสน้ำผึ้ง (Honey urine) ส่วนคำว่า “mellitus” เป็นภาษาละติน แปลว่า หวานเหมือนน้ำผึ้ง ถูกใช้ครั้งแรกโดยแพทย์ชาวอังกฤษ จอห์น รอลโล (John Rollo) ในปี ค.ศ. 1798 เพื่ออธิบายถึงรสหวานของปัสสาวะ [8]

ในประวัติศาสตร์ยุคกลาง โรคอ้วนและเบาหวานประเภทที่ 2 ก็ยังไม่ใช่วิถีชีวิตที่แพร่หลายพบได้ทั่วไป หากแต่เป็นปัญหาที่พบได้ในสังคมชั้นสูงที่ร่ำรวยโดยเฉพาะในช่วงศตวรรษที่ 18 ตอนต้น การแพทย์ขณะนั้นมุ่งเน้นสาเหตุจากการรับประทานอาหาร ดังเช่น แพทย์ผู้ดูแลพระเจ้าเฮนรีที่ 8 ซึ่งมีอาการของโรคอ้วนและเบาหวานประเภทที่ 2 ระบุว่า แอลกอฮอล์เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการพัฒนาโรคอ้วน โดยเฉพาะบรรดาไวน์รสหวาน [7]

การปฏิวัติอุตสาหกรรมในปลายศตวรรษที่ 18 นำพาการพัฒนาเทคโนโลยีอย่างรวดเร็ว สร้างการเปลี่ยนแปลงรุดหน้าทางเศรษฐกิจ สังคม และวัฒนธรรม โดยเฉพาะในอุตสาหกรรมอาหาร มีการพัฒนาเทคนิคการเกษตรแบบใหม่ให้สามารถสร้างผลผลิตอาหารในปริมาณที่สูงขึ้นในยุโรปและอเมริกาเหนือ ความอดอยากหิวโหยในภูมิภาคดังกล่าวลดน้อยลง กลับกันความชุกของโรคอ้วนและเบาหวานประเภทที่ 2 กลับเพิ่มขึ้น จนกระทั่งในศตวรรษที่ 20 พร้อมกับการพัฒนาที่แผ่ขยายไปทั่วโลก โรคอ้วนและเบาหวานประเภทที่ 2 ก็เพิ่มจำนวนขึ้นในภูมิภาคนอกยุโรปโดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา [7]

การจำแนกประเภท อาการ และการวินิจฉัยโรคเบาหวาน

โดยปกติ ร่างกายจะมีฮอร์โมนอินซูลิน (Insulin) ที่ตับอ่อนสามารถผลิตขึ้นเองเพื่อทำหน้าที่ดูดซึมน้ำตาลในกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์เพื่อให้เกิดการเผาผลาญกลายเป็นพลังงาน สาเหตุส่วนใหญ่ของการเกิดโรคเบาหวานนั้นเกิดจากการทำงานของฮอร์โมนอินซูลินที่ผิดปกติ สามารถแบ่งโรคเบาหวานออกเป็น 3 ประเภทโดยพิจารณาจากสาเหตุการเกิดโรค ได้แก่ โรคเบาหวานประเภท 1 (Type 1 diabetes mellitus: T1DM) โรคเบาหวาน

ประเภท 2 (Type 2 diabetes mellitus: T2DM) และโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus: GDM) [9] ดังนี้

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (T1DM) พบในประชากรร้อยละ 5 - 10 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด เป็นภาวะที่ภูมิคุ้มกันทำลายเซลล์เบต้าเซลล์ (Beta cell) ซึ่งทำหน้าที่สร้างอินซูลินในตับอ่อน ทำให้ร่างกายขาดอินซูลิน ไม่สามารถสร้างอินซูลินได้เหมาะสม น้ำตาลจึงอยู่ในกระแสเลือดมากเกินไปจนเกิดโรคเบาหวาน มักพบในเด็กและวัยรุ่น เป็นผลมาจากพันธุกรรมและปัจจัยแวดล้อม เช่น การติดเชื้อ สารพิษ หรือปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันทำลายเซลล์

2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) พบในประชากรร้อยละ 90 - 95 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด เป็นภาวะที่กรดไขมันล้นเกิน ทำให้ร่างกายดื้อต่ออินซูลินหรือตอบสนองอินซูลินน้อยลง อินซูลินที่ตับอ่อนผลิตออกมาจึงไม่สามารถทำหน้าที่เผาผลาญน้ำตาลได้ตามปกติ มักพบในผู้ที่มีอายุมากกว่า 45 ปี รวมถึงผู้ที่มีอายุน้อยกว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะโรคอ้วนหรือมีไขมันในร่างกายสูงกว่าปกติ อันเกิดจากการขาดการออกกำลังกาย และการรับประทานอาหารที่ให้พลังงานสูง

3. โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) พบในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนตั้งครรภ์ แต่ได้รับผลกระทบจากฮอร์โมนจากรกซึ่งมีฤทธิ์ต้านอินซูลิน เป็นผลให้ร่างกายตอบสนองต่ออินซูลินลดลง

อาการของผู้ป่วยโรคเบาหวานส่วนใหญ่มีอาการกระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย อ่อนเพลียง่าย มีอาการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา และรักษาผลได้อย่างล่าช้า ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการชาหรือรู้สึกเสียวซ่าบริเวณมือหรือเท้า รวมทั้งมองเห็นพร่าเลือน ผู้ป่วยเหล่านี้สามารถมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โดยผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จะมีอาการที่รุนแรงกว่า [9] อาการทางคลินิกที่รุนแรงที่สุดคือภาวะคีโตซีส (Ketoacidosis) หรือภาวะช็อคจากน้ำตาลในเลือดสูง (Non-ketotic hyperosmolar) ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะขาดน้ำ อาการโคม่า และเสียชีวิต อย่างไรก็ตามในอาการของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 มักจะไม่รุนแรงเท่ากับเบาหวานประเภทที่ 1 [5]

สำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคเบาหวาน ตรวจด้วยการตรวจวัดระดับน้ำตาลกลูโคสในพลาสมาหลังจากอดอาหาร (Fasting plasma glucose: FPG) การทดสอบการตอบสนองของฮอร์โมนอินซูลินต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด หรือการทดสอบความทนทานต่อน้ำตาล (Oral glucose tolerance test: OGTT) การตรวจวัดค่าเฉลี่ยของน้ำตาลกลูโคสในเลือดที่จับกับฮีโมโกลบินของเม็ดเลือดแดง (Hemoglobin A1c: HbA1c) และการตรวจวัดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดแบบสุ่มเมื่อปรากฏสัญญาณและอาการของโรคเบาหวาน [5]

ผู้ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีทั่วโลกประมาณ 1 ใน 11 คน มีอาการของโรคเบาหวาน ในจำนวนดังกล่าว 90% เป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 2 (T2DM) โดยทวีปเอเชียเป็น ศูนย์กลางของการแพร่กระจายของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ในผู้ป่วยที่มีอาการของ โรคเบาหวานประเภทที่ 2 พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็น สาเหตุหลักของการเจ็บป่วยและเสียชีวิต นอกจากนี้ยังมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคไตที่มักพบ ในผู้ป่วยชาวเอเชีย [3]

สำหรับปัจจัยผลักดันที่สำคัญของการแพร่ระบาดของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว ได้แก่ เป็นผู้สูงอายุ เป็นผู้ที่มีประวัติโรคเบาหวานขณะ ตั้งครรภ์ เป็นผู้มีความเครียดและภาวะซึมเศร้า เป็นผู้ที่ไม่ได้สับเชื้อสายบรรพบุรุษผิวขาว เป็นผู้ที่มีสถานะทางเศรษฐกิจและสังคมต่ำ เป็นผู้ภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน นอกจากนี้ ยังเป็นผู้ที่มีวิถีชีวิตประจำวันและการบริโภคอาหารที่ไม่ดีต่อสุขภาพในระดับสูง เช่น เนื้อ แดง เนื้อสัตว์แปรรูป ไขมันพืชขัดสี เครื่องดื่มรสหวานที่มีน้ำตาล สุกบุนหรี [3]

สมมุติฐานจีโนไทป์แบบประหยัด (Thrifty genotype hypothesis): ปัจจัยทาง พันธุกรรมก่อให้เกิดโรคเบาหวาน

ในการศึกษาวิวัฒนาการของมนุษย์ในมิติด้านชีววิทยาและพันธุศาสตร์ รวมถึง วิวัฒนาการทางชีวภาพของมนุษย์ที่สัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อมและวัฒนธรรม โรคเบาหวานถือ เป็นปริศนาสำคัญ เนื่องจากเป็นโรคที่สามารถพบได้ในประชากรวัยเจริญพันธุ์และก่อนถึงวัย เจริญพันธุ์ และרבวความสามารถในการอยู่รอดและเจริญพันธุ์ของมนุษย์ ดังนั้น ในขณะที่ นักวิชาการด้านการแพทย์สนใจค้นหาหนทางเยียวยารักษาโรคเบาหวาน ในทางกลับกัน นักวิวัฒนาการสนใจความเป็นมาของโรคเบาหวานในทางวิวัฒนาการมนุษย์

ความเป็นมาของโรคเบาหวานเป็นไปได้ 2 แนวทาง หากโรคเบาหวานได้ปรากฏมา อย่างยาวนานแล้วในประวัติศาสตร์สายพันธุ์มนุษย์ โรคดังกล่าวผ่านกลไกการคัดสรรทาง พันธุกรรมได้อย่างไร ? หรือในทางกลับกัน หากโรคเบาหวานเป็นปรากฏการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น การเปลี่ยนแปลงทางสภาพแวดล้อมใดที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของโรคดังกล่าว ? [6]

โรคเบาหวานเกี่ยวข้องกับอินซูลิน อินซูลินเป็นฮอร์โมนผลิตโดยเบต้าเซลล์ (B-cell) ในกลุ่มเนื้อเยื่อแลงเกอร์ฮานส์ (Islets of Langerhans) บริเวณตับอ่อน อินซูลินมี หน้าที่นำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์เพื่อเข้าสู่กระบวนการเผาผลาญให้เป็นพลังงาน ป้องกัน การมีน้ำตาลกลูโคสล้นเกินในกระแสเลือดจนเกิดอันตรายต่อร่างกาย

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance) ถือเป็นตัวบ่งชี้สำคัญของโรคเบาหวาน ประเภทที่ 2 โดยเป็นภาวะที่เนื้อเยื่อร่างกายตอบสนองต่ออินซูลินน้อยลง หรืออีกนัยหนึ่ง

อินซูลินที่ต่ำอ่อนผลิตมาไม่สามารถนำพาน้ำตาลกลูโคสเข้าเซลล์เพื่อเข้าสู่กระบวนการเผาผลาญพลังงานได้ตามปกติ

ผลที่ตามมาจากภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้เซลล์ขาดน้ำตาลกลูโคสมาเป็นพลังงานจนร่างกายรู้สึกอ่อนเพลียกระหายน้ำ ส่วนกระแสเลือดกลับมีปริมาณน้ำตาลกลูโคสเกินมากกว่าระดับปกติ หรือไม่มีความทนทานต่อน้ำตาล (Glucose intolerance) ในขณะเดียวกัน ร่างกายก็เรียกร้องให้ตับอ่อนต้องผลิตอินซูลินปริมาณมากกว่าปกติเพื่อจะนำพาน้ำตาลกลูโคสเข้าเซลล์จนเกิดปริมาณอินซูลินล้นเกิน (Hyperinsulinemia) นอกจากนี้ น้ำตาลกลูโคสที่ล้นเกินนี้ยังได้ปรับเปลี่ยนให้กลายเป็นไกลโคเจน (Glycogen) และกรดไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) ในตับ กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน สะสมมากขึ้นจนเกิดภาวะโรคอ้วน

ด้วยมุมมองทางวิวัฒนาการ ชวนให้ตั้งสมมุติฐานว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นการทำงานในระดับยีนที่ถูกส่งผ่านทางพันธุกรรมจากบรรพบุรุษของมนุษย์ชาติ สามารถผ่านกลไกการคัดสรรทางพันธุกรรมมาได้ เพราะครั้งหนึ่งเคยเป็นกลไกที่มีประโยชน์ต่อการดำรงเผ่าพันธุ์ของมนุษย์ในยุคบรรพกาล แต่การเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมในปัจจุบัน ทำให้การทำงานในระดับยีนนี้ก็กลับกลายเป็นโทษ

สมมุติฐานเช่นนี้ ตั้งบนหลักการที่ว่าโรคเบาหวานประเภทที่ 2 สัมพันธ์กับวิวัฒนาการทางพันธุกรรมของมนุษย์ ทั้งในแง่ของจีโนไทป์ (Genotype) และ ฟีนไทป์ (Phenotype) ทั้งนี้ จีโนไทป์คือรูปแบบของยีนในสิ่งมีชีวิตที่ควบคุมลักษณะต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิต ส่วนฟีนไทป์คือลักษณะที่แสดงหรือปรากฏออกมาให้เห็นภายนอกซึ่งเป็นผลมาจากยีน เช่น ความสูง ความตี้ย พฤติกรรม การแสดงอาการของโรค

นักพันธุศาสตร์ชาวอเมริกัน เจมส์ นีล (James Neel) ได้เสนอทฤษฎีเกี่ยวกับวิวัฒนาการทางพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดเบาหวานที่เรียกว่า จีโนไทป์แบบประหยัด (Thrifty genotype) ไว้ในบทความ Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? ในปี 1962 ข้อสันนิษฐานของเขาคือ บุคคลที่ประสบภาวะทุพโภชนาการ จะมียีนประหยัด (Thrifty genotype) ซึ่งเป็นกลไกในการอยู่รอดเพื่อให้สามารถเก็บพลังงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำงานโดยหลังฮอร์โมนที่ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน เพื่อช่วยป้องกันการสูญเสียกลูโคส อาหารที่บริโภคจึงไม่ถูกเผาผลาญ แต่ถูกกักเก็บไว้ในรูปแบบของไขมันที่หน้าท้อง เพื่อใช้ในฤดูกาลที่อาหารไม่เพียงพอและร่างกายขาดแคลนอาหาร แต่สังคมปัจจุบันไม่ได้มีภาวะขาดแคลนอาหาร ยีนประหยัดยังคงเก็บสะสมไขมันสำรอง แต่ไขมันไม่ได้ถูกนำมาใช้ จึงนำไปสู่ภาวะโรคเบาหวาน

กล่าวได้ว่า โรคเบาหวานเกิดจากการทำงานที่ไม่เหมาะสมของยีนประหยัด ซึ่งครั้งหนึ่งเคยมีประโยชน์ในวัฒนธรรมของกลุ่มชนล่าสัตว์ (Hunter-gatherer) ขาดความ

สม่ำเสมอในการเข้าถึงแหล่งอาหารอันอุดมสมบูรณ์ บางช่วงฤดูกาลมีอาหารเหลือเฟือ ในขณะที่บางช่วงกลับขาดแคลนอาหาร แต่เมื่อ สภาพแวดล้อมเปลี่ยนไป ผู้คนเข้าถึงอาหารได้อย่างสม่ำเสมอ ยีนดังกล่าวกลับกลายเป็นข้อบกพร่องที่ไม่ก่อให้เกิดประโยชน์อีกต่อไป เช่นเดียวกับยีนซิกเกิลเซลล์ (Sickle cell) ครั้งหนึ่งเคยสร้างข้อได้เปรียบในการต้านทานโรคมาลาเรีย แต่เมื่อมีการควบคุมโรคมาลาเรียที่ครอบคลุมขึ้น ประโยชน์ที่ประชากรจะได้รับจากยีนนี้ก็หายไป เหลือเพียงโทษจากยีนที่ก่อให้เกิดภาวะโลหิตจาง [6]

สำหรับการสืบทอดผ่านพันธุกรรมของยีนประหยัด นีล ตั้งข้อสังเกตว่า หากยีนที่ส่งต่อลักษณะของระบบเผาผลาญที่อาจก่อให้เกิดโรคเบาหวาน เกิดจากยีนที่มีอัลลีลเหมือนกันมาเข้าคู่กัน เรียกว่า โฮโมไซโกต (Homozygous) หรือ พันธุ์แท้ กลุ่มคนที่มียีนประเภทนี้จะมีการเจ็บป่วยรุนแรงอย่างมาก และอาจจะไม่สามารถอยู่รอดเจริญพันธุ์ได้ แต่หากยีนที่ส่งต่อลักษณะของระบบเผาผลาญที่อาจก่อให้เกิดโรคเบาหวาน 1 ยีนมาเข้าคู่กับยีนปกติอีก 1 ยีน เรียกว่า เฮเทอโรไซโกต (Heterozygous) หรือพันธุ์ทาง กลุ่มคนที่มียีนประเภทนี้จะปรากฏความรุนแรงน้อยกว่าหรือไม่ปรากฏเลย ทำให้มีอัตราการอยู่รอดและเจริญพันธุ์สูงกว่า [6]

ดังนั้น นีลจึงอนุมานว่า ข้อได้เปรียบจากเฮเทอโรไซโกตจะเป็นตัวการชดเชยจำนวนประชากรที่ไม่อาจอยู่รอดหรือเจริญพันธุ์ได้จากโฮโมไซโกต เมื่อกาลเวลาผ่านไปก็เป็นคนกลุ่มใหญ่ของประชากร เมื่อแต่งงานและมีลูก ในรุ่นลูกก็อาจจะได้รับยีนที่ก่อให้เกิดโรคเบาหวาน 2 ยีนจากทั้งพ่อและแม่ หรือเป็นโฮโมไซโกต ผลที่ตามมาคือ ประชากรก็จะมีความถี่ของผู้ที่แสดงอาการผิดปกติเพิ่มขึ้น ในความถี่ที่สูงเกินกว่าร้อยละ 0.01 เรียกสภาวะเช่นนี้ว่า โพลีมอร์ฟิสม์สมดุล (Balanced polymorphism) [6]

นอกจากนี้ ยังเป็นไปได้ว่าการแพทย์แผนปัจจุบันที่พยายามเยียวยาผู้ป่วยโรคเบาหวานให้สามารถอยู่รอดหรือเจริญพันธุ์ต่อไปได้ ได้แทรกแซงขัดขวางกลไกการวิวัฒนาการทางพันธุกรรม ทำให้ลักษณะของโรคเบาหวานคงอยู่ต่อไปในประชากรในความถี่สูง แต่ในทางกลับกัน อาจกล่าวได้ว่า หากการเพิ่มขึ้นของจำนวนประชากร จะนำไปสู่การขาดแคลนอาหาร เท่ากับว่า ความพยายามในการรักษาพันธุกรรมของยีนประหยัดในช่วงเวลาแห่งความอุดมสมบูรณ์นี้ ก็จะก่อประโยชน์แก่นุชนุษยชาติในภายภาคหน้าเช่นกัน

ข้อเสนอสมมติฐานนี้ เกิดขึ้นก่อนที่จะมีการแยกความแตกต่างที่ชัดเจนระหว่างโรคเบาหวานชนิดต่าง ๆ จนกระทั่ง 35 ปีให้หลัง นีลได้กล่าวในบทความ The thrifty genotype in 1998 ว่าสมมติฐานที่เขาเสนอนี้ เป็นข้อสมมติฐานสำหรับอธิบายการเกิดโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งพาอินซูลิน หรือ โรคเบาหวานประเภทที่ 2 และถูกควบคุมโดยพันธุกรรมให้ดำรงอยู่ได้ในประชากร หรือเรียกว่า โพลีมอร์ฟิสม์สมดุล [10]

ในบทความที่เขียนในปี 1998 นี้ เราได้ขยายทฤษฎีที่ซับซ้อนขึ้นว่าการเกิดโรคเบาหวานมีลักษณะร่วมกับโรคที่หลากหลาย เช่น โรคอ้วน และความดันโลหิตสูง เป็นผลมาจากการทำงานร่วมกันที่ซับซ้อนของปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมเมื่อเผชิญหน้ากับความเจริญที่ขยายตัวมากขึ้น (Civilization) ทำให้ระบบสรีรวิทยาที่เคยปรับตัวให้เหมาะสมกับสิ่งแวดล้อมแบบเก่า กลไกนี้ถูกทำลายลงเมื่อต้องเผชิญกับการเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อมที่มีความเจริญมากขึ้น ข้อเสนอพื้นฐานดังกล่าว ถูกหยิบยกมาใช้อธิบายโรคอ้วนและโรคเบาหวานที่เพิ่มความถี่อย่างรวดเร็ว ในกลุ่มประชากรที่ปรับเปลี่ยนรูปแบบอาหารและวิถีชีวิตมาเป็นแบบตะวันตก เช่น ชาวอเมริกันพื้นเมือง นีลเสนอว่าวิธีหนึ่งที่จะช่วยบรรเทาได้ คือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมต่าง ๆ เช่น การรับประทานอาหารและออกกำลังกาย ให้สอดคล้องกับวิถีชีวิตแบบดั้งเดิม [10]

นับแต่ที่ข้อสมมุติฐานการมีอินพรีแฮดได้เผยแพร่ออกไป ได้มีนักวิจัยจำนวนหนึ่ง นำสมมุติฐานดังกล่าวไปใช้อธิบายอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในกลุ่มชนซึ่งต้องเผชิญกับความเจริญและการทำให้กลายเป็นตะวันตก เช่น กลุ่มชนอเมริกันพื้นเมืองที่อาศัยในพื้นที่ทางตะวันตกเฉียงใต้ของอเมริกา [11]

อย่างไรก็ตาม ข้อเสนอพื้นฐานเกี่ยวกับการมีอินพรีแฮดนั้นก็ยังคงตั้งคำถามและวิพากษ์วิจารณ์ หากเบาหวานถูกกำหนดโดยพันธุกรรมอย่างที่นีลเสนอไว้ ควรจะมีการค้นพบอินพรีแฮด ที่ส่งต่อลักษณะของระบบเผาผลาญที่อาจก่อให้เกิดโรคเบาหวาน 2

ด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางพันธุศาสตร์ ทำให้มีเทคนิคในการศึกษาตำแหน่งของดีเอ็นเอที่สัมพันธ์กับลักษณะอาการต่าง ๆ ของโรคเบาหวาน (Phenotype effect) เทคนิคนี้เรียกว่า Genome-wide association study (GWAS) ในปี 2011 คริสเตียน เฮอร์เดอร์ (Christian Herder) และไมเคิล โรเดน (Michael Roden) นำเสนอการค้นหายีนพรีแฮดด้วยเทคนิคนี้ในบทความ Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance พิสูจน์ให้เห็นว่าแม้จะมีการค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับอาการของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 จำนวนกว่า 36 ยีน แต่ให้ผลกระทบที่สามารถอธิบายค่าอัตราทางพันธุกรรม (Heritability) ได้เพียงร้อยละ 10 เท่านั้น ที่สำคัญยีนที่ค้นพบส่วนใหญ่เชื่อมโยงกับความผิดปกติของเบต้าเซลล์ (Beta-cell) มากกว่าที่จะเกี่ยวข้องกับกลไกการต่อต้านอินซูลิน ทำทนายแนวคิดที่ว่าโรคเบาหวานประเภทที่ 2 เป็นความผิดปกติที่เกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของอินซูลิน [12]

ยังคงมีความพยายามศึกษาเช่นนี้อย่างต่อเนื่อง แต่ก็ให้ผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน เช่น การศึกษา The genetic architecture of type 2 diabetes ในปี 2016 ซึ่งเก็บข้อมูลตำแหน่งดีเอ็นเอของผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 กว่า 1 แสนราย แต่ก็ไม่พบ

ตัวแปรหลักที่ส่งผลกระทบต่อขนาดใหญ่นอกจากตัวแปรทั่วไปที่ส่งผลกระทบต่อขนาดเล็กรวมกัน [13]

เห็นได้ว่า สมมุติฐานจีโนไทป์แบบประหยัดยังคงทิ้งช่องว่างของความรู้ที่ยังไม่อาจหาคำตอบได้ว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีผลกระทบต่อให้เกิดโรคเบาหวานประเภทที่ 2 มากน้อยเพียงใด (Missing heritability) ซึ่งการศึกษาในปัจจุบัน จึงเป็นความพยายามที่จะตรวจสอบยืนยันซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน และอัตราทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าว ที่ยังไม่อาจค้นพบหลักฐานโดยตรงอันชัดเจน [14]

สมมุติฐานจีโนไทป์แบบประหยัด (Thrifty genotype hypothesis): ปัจจัยสภาพแวดล้อมทุพโภชนาการในครรภ์มารดาก่อให้เกิดโรคเบาหวาน

ด้วยข้อท้าทายเกี่ยวกับปัจจัยทางพันธุกรรมที่สมมุติฐานยีนประหยัดได้ทิ้งไว้ ชาร์ลส์ ฮาลส์ (Charles Hales) และเดวิด บาร์เกอร์ (David Barker) เสนอแนวคิดที่โรคเบาหวานประเภทที่ 2 ได้รับอิทธิพลจากปัจจัยทางพันธุกรรมเพียงเล็กน้อยเท่านั้นเมื่อเทียบกับปัจจัยสิ่งแวดล้อม

ในบทความ Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis (1992) ฮาลส์ และบาร์เกอร์ เสนอว่า กลไกการประหยัดเป็นผลโดยตรงจากสภาพแวดล้อมภายในมดลูกที่ตัวอ่อนพัฒนา หรืออีกนัยหนึ่ง ภาวะดื้อต่ออินซูลินของผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 เกิดจากปัจจัยความเครียดจากสภาพแวดล้อมในมดลูก เช่น การขาดสารอาหารที่เพียงพอขณะยังเป็นตัวอ่อนในครรภ์ (Fetal origin) ร่างกายจึงตอบสนองด้วยการแสดงอาการดื้อต่ออินซูลินเพื่อประหยัดสารอาหารไว้หล่อเลี้ยงสมอง ทารกแรกเกิดจึงมีน้ำหนักตัวน้อย ทว่าเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่และไม่ขาดแคลนอาหารอีกต่อไป กลไกดังกล่าวยังคงทำงานกักเก็บพลังงานอยู่ ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและภาวะกลูโคสล้มเกิน นำไปสู่การเป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 2 และกลุ่มอาการเมตาบอลิก (Metabolic syndromes)

กล่าวคือ ภาวะทุพโภชนาการของมารดาทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการของตัวอ่อนในครรภ์ ทำให้พัฒนาการและการทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนของตัวอ่อนในครรภ์บกพร่อง ตัวอ่อนในครรภ์จึงเติบโตได้ไม่เต็มที่ เมื่อเป็นทารกก็จะมีภาวะทุพโภชนาการ และยังคงมีกลไกการหลั่งอินซูลินที่บกพร่องเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ [15] การหลั่งอินซูลินที่บกพร่องเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ จะไม่ก่ออันตรายหากในวัยผู้ใหญ่ไม่ได้มีอาหารสมบูรณ์และต้องใช้พลังงานสูงในการเคลื่อนไหวร่างกาย ในทางตรงกันข้าม หากในวัยผู้ใหญ่มีภาวะโภชนาการล้นเกินและมีการใช้พลังงานที่ลดลงหรือไม่ออกกำลังกาย การหลั่งอินซูลินที่

ผิดปกตินี้จะก่อให้เกิดภาวะบกพร่องในการทนทานต่อน้ำตาลกลูโคส (Glucose intolerance) และเกิดกลุ่มอาการเมตาบอลิก (Metabolic syndrome)

หลักฐานที่ ฮาลส์ และบาร์เกอร์ นำมายืนยันเป็นผลการทดสอบระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด (Oral glucose tolerance test: OGTT) ในกลุ่มคนในชุมชนฮาร์ตฟอร์ดเชอร์ (Hertfordshire) ประเทศอังกฤษ จำนวน 370 คน พบว่ากลุ่มคนที่มีน้ำหนักตัวน้อยเมื่อแรกเกิดและน้ำหนักตัวเมื่ออายุ 1 ขวบน้อย เพราะขาดแคลนสารอาหารในช่วงที่ยังเป็นทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด จะมีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงขึ้นเมื่อโตเป็นผู้ใหญ่ [15]

เป็นเวลา 10 ปี หลังจากที่ข้อสมมุติฐานนี้ได้เผยแพร่ออกไป ฮาลส์ และบาร์เกอร์ ได้ตีพิมพ์บทความอีกครั้ง โดยใช้ชื่อว่า The thrifty phenotype hypothesis: type 2 diabetes (2001) แสดงหลักฐานเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ระหว่าง สภาวะขาดแคลนในครรภ์มารดาและขณะเป็นทารกแรกเกิด ที่เพิ่มความเสี่ยงให้เกิดภาวะบกพร่องในการทนทานต่อกลูโคส และกลุ่มอาการเมตาบอลิกในวัยผู้ใหญ่ [16]

อย่างไรก็ตาม ยังคงมีข้อถกเถียงว่าปัจจัยใดที่มีผลมากกว่ากันระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสภาพแวดล้อม ฮาลส์ และบาร์เกอร์ ยืนยันว่าปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมน่าจะเป็นสาเหตุหลักของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรมแม้พบได้น้อยแต่ก็มีส่วนเช่นกัน เช่น ก่อให้เกิดการหลั่งอินซูลินผิดปกติ ทำให้ทารกในครรภ์ขาดแคลนสารอาหารที่เหมาะสม [16]

เป็นเวลา 20 ปีหลังจากข้อสันนิษฐานดังกล่าวได้ถูกบุกเบิก ข้อสมมุติฐานลักษณะฟีโนไทป์แบบประหยัดได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน บทความปริทัศน์ The thrifty phenotype hypothesis revisited ตีพิมพ์ในปี 2012 ได้ตอบข้อสงสัยที่ฮาลส์และบาร์เกอร์ได้ทิ้งไว้ ยืนยันจากผลการรวบรวมงานวิจัยในขณะนั้น ว่าความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักแรกเกิดต่ำและโรคเบาหวานประเภท 2 ส่วนใหญ่ ไม่ใช่ความสัมพันธ์ในทางพันธุกรรม เนื่องจากการศึกษาขณะนั้นมีข้อค้นพบแล้วว่า มียืนมากกว่า 45 ยืนที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานประเภท 2 แต่มีเพียง 2 ยืนเท่านั้นที่สัมพันธ์กับน้ำหนักตัวเมื่อแรกเกิดต่ำหรืออีกนัยคือ มีเพียงร้อยละ 10 ของยืนเหล่านี้ที่เป็นต้นกำเนิดของโรคเบาหวานประเภทที่สอง [17]

ปัจจุบันสมมุติฐานที่ว่าโรคเบาหวานประเภทที่ 2 สัมพันธ์กับน้ำหนักตัวเมื่อแรกเกิดยังถูกนำไปอธิบายอีกด้วยว่า เหตุใดการป้องกันโรคเบาหวาน โดยมุ่งเป้าไปที่การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตในวัยผู้ใหญ่ จึงไม่เพียงพอที่จะหยุดยั้งการเพิ่มขึ้นของโรคเบาหวาน และเป็นกรอบคิดที่เชื่อกันว่าจะสามารถพัฒนาต่อยอดไปสู่แนวทางการป้องกันการเกิดโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ได้อย่างยั่งยืน [17]

สมมุติฐานอื่น: ความไม่สอดคล้องของระบบเผาผลาญที่ร่างกายมีอยู่ กับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว

เนื่องจากข้อสันนิษฐานจีโนไทป์แบบประหยัดฟีนไทป์แบบประหยัดยังคงถูกวิพากษ์ว่ามีข้อจำกัดหลายประการ โดยข้อสันนิษฐานจีโนไทป์แบบประหยัดไม่สามารถอธิบายได้ว่าเหตุใดในประชากรกลุ่มเดียวกัน หรือในประชากรแต่ละกลุ่ม จึงมีความชุกของโรคเบาหวานที่แตกต่างกัน ทั้งยังไม่อาจระบุได้ว่ายีนใดที่ทำหน้าที่เป็นยีนประหยัด ส่วนสมมุติฐานฟีนไทป์แบบประหยัดก็มีข้อจำกัดที่ไม่อาจอธิบายอิทธิพลของเงื่อนไขสภาพแวดล้อมการดำรงชีวิตในปัจจุบันที่มีผลให้เกิดโรคเบาหวานได้ [18]

อย่างไรก็ตามในมุมมองทางวิวัฒนาการของมนุษย์แล้ว วงการวิชาการยังคงไม่อาจละทิ้งคำอธิบายที่ว่า การเพิ่มขึ้นของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 นั้น เป็นผลมาจากความไม่ลงรอยกันระหว่างสภาพแวดล้อมที่มนุษย์โฮโมเซเปียน (Homo sapiens) พัฒนาวิวัฒนาการขึ้นมา และสภาพแวดล้อมของความสมัยใหม่ที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน

นักวิวัฒนาการส่วนหนึ่งยังคงพยายามให้คำอธิบายผ่านมุมมองวิวัฒนาการเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงและการปรับตัวทางพันธุกรรมของมนุษย์ โดยเลือกปฏิเสธแนวคิดเกี่ยวกับจีโนไทป์แบบประหยัดโดยสิ้นเชิง ตัวอย่าง ในบทความ Diabetes epidemic in newly westernized populations: Is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? ในปี 1999 ของ ริคคาร์โด บาสเชตตี (Riccardo Baschetti) ได้เสนอข้อสมมุติฐานการปรับตัวเข้ากับอาหารแบบใหม่ในทางพันธุกรรม (Genetically unknown foods hypothesis) เพื่อโต้แย้งข้อสันนิษฐานจีโนไทป์แบบประหยัด

บทความดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าข้อสมมุติฐานจีโนไทป์แบบประหยัดตั้งอยู่บนหลักการที่ไม่ถูกต้อง ที่ว่าภาวะทุพโภชนาการเป็นเรื่องที่พบได้ทั่วไป และทุพโภชนาการนี้รุนแรงพอที่จะให้ยีนประหยัดถูกคัดสรรให้ดำรงอยู่ในประชากร ในทางตรงข้าม ประชากรบางกลุ่มที่เพิ่งมีอุบัติการณ์ของโรคอ้วนและเบาหวาน ไม่ได้มีประวัติความอดอยากหรือภาวะทุพโภชนาการในอดีต ตัวอย่างเช่น ชาวเกาะแปซิฟิกในแถบเส้นศูนย์สูตรเขตร้อน มีพืชพันธุ์ออกงามตลอดปี และถูกล้อมรอบด้วยน้ำอุ่นที่เต็มไปด้วยปลา เขาเสนอว่ายีนประหยัดไม่ได้มีอยู่จริง โรคเบาหวานในกลุ่มประชากรที่เปลี่ยนมาวิถีชีวิตแบบตะวันตก (Westernization) เป็นผลมาจากการที่ยังไม่สามารถปรับตัวให้เข้ากับอาหารที่อาจก่อให้เกิดโรคเบาหวานได้ ในขณะที่ชาวยุโรป ผ่านการคัดเลือกโดยธรรมชาติมาเป็นพันปี ให้สามารถปรับตัวเข้ากับอาหารที่อาจก่อให้เกิดเบาหวานได้ จึงมีอัตราโรคเบาหวานในยุโรปต่ำกว่า [19]

บาสเชตตี ให้เหตุผลในทางวิวัฒนาการว่ามนุษย์ไม่ได้มีพันธุกรรมที่เหมาะสมกับอาหารที่มีไขมันสูง การเป็นเบาหวานและโรคอ้วนไม่ได้เกี่ยวข้องกับปริมาณอาหารที่รับประทานมากเท่ากับพลังงานที่จะได้รับ ก่อนการแพร่ระบาดของโรคเบาหวาน อาหาร

ดั้งเดิมของชาวพินา (Pima) ให้ไขมัน 8-12% และคาร์โบไฮเดรต ประมาณ 70-80% แม้รับประทานปริมาณมาก ก็ไม่ได้ทำให้เกิดโรคอ้วนและเบาหวาน แต่เมื่อเปลี่ยนเป็นอาหารตะวันตก ไขมันจากอาหารได้เพิ่มสูงถึง 50% ระบบเผาผลาญไขมันในเลือดของมนุษย์ยุคก่อนวัฒนธรรม พัฒนาในสภาพแวดล้อมทางโภชนาการที่มีไขมันต่ำ เนื้อสัตว์จากป่ามีไขมันน้อย ไม่มีผลิตภัณฑ์น้ำมันเนย และผลิตภัณฑ์จากนม เมื่อประชากรเปลี่ยนมาบริโภคอาหารไขมันสูงที่กลไกพันธุกรรมของร่างกายไม่รู้จักคุ้นชิน จึงทำให้เกิดผลกระทบต่อการทำงานของระบบเผาผลาญ ดังพบว่า ชาวอะบอริจินในออสเตรเลียสามารถกลับมาใช้ระบบเผาผลาญปกติ เมื่อกลับมารับประทานอาหารดั้งเดิมที่มีไขมันต่ำ หรือชนพื้นเมืองในหมู่เกาะฮาวายก็กลับมามีน้ำหนักปกติเมื่อรับประทานอาหารพื้นเมืองไขมันต่ำ

จากข้อสังเกตว่าโรคเบาหวานประเภทที่ 2 พบความถี่สูงในโลกนอกตะวันตกมากกว่าโลกตะวันตก เมื่อพิจารณาด้วยกรอบคิดเกี่ยวกับกลไกการคัดสรรทางธรรมชาติ บาสเซตตี อนุมานว่า อุบัติการณ์โรคเบาหวานประเภทที่ 2 ในประเทศนอกตะวันตกที่เพิ่งถูกทำให้เจริญก้าวหน้าแบบตะวันตก แสดงให้เห็นว่ากลไกการคัดสรรทางธรรมชาติกำลังเพิ่งเริ่มต้นทำงาน เป็นผลทำให้โรคดังกล่าวพบในความถี่สูง มักพบในวัยเจริญพันธุ์ และมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง แตกต่างจากในยุโรปที่ผ่านกระบวนการคัดสรรทางธรรมชาติ โรคดังกล่าวจึงมีความถี่น้อยกว่า และเกิดในคนที่พ้นวัยเจริญพันธุ์แล้ว

ก่อนที่จะมีการแพทย์สมัยใหม่ ชาวยุโรปที่มีความอ่อนแอทางพันธุกรรมต่อโรคเบาหวานประเภทที่ 2 จะถูกกำจัดออกไปอย่างค่อยเป็นค่อยไป จนทำให้โรคเบาหวานประเภทที่ 2 คงเหลือในระดับความถี่ต่ำ กระบวนการกำจัดผ่านกลไกการคัดสรรทางธรรมชาตินี้ มีหลักฐานจากการสังเกตประชากรชาวนาอูรู (Nauru) ที่มีจำนวนผู้มีความบกพร่องในการทนทานต่อน้ำตาลกลูโคสลดลงเมื่อเวลาผ่านไป

บาสเซตตีแย้งว่าพื้นฐานทางพันธุกรรมของโรคเหล่านี้ไม่ใช่ความบกพร่องทางพันธุกรรมหรือการกลายพันธุ์ (Mutations) แต่เป็นพื้นฐานทางพันธุกรรมดั้งเดิมของมนุษย์ที่สืบทอดจากบรรพบุรุษรุ่นก่อน ประชากรที่เป็นโรคเบาหวานไม่ได้มีความบกพร่องทางพันธุกรรมหรือการกลายพันธุ์ หากแต่มีลักษณะจีโนมที่ดั้งเดิมของมนุษย์ต่างหาก บาสเซตตียังเรียกร้องอีกว่า หากต้องการจะมองหาคำอธิบาย นักวิชาการควรมุ่งค้นหาคำอธิบายพันธุ์ในหมู่ประชากรตะวันตก ที่ต้านทานต่อโรคเบาหวานประเภทที่ 2 แม้จะอยู่ในสภาพแวดล้อมและอาหารที่เสี่ยงต่อโรคดังกล่าว

อย่างไรก็ตาม นักวิวัฒนาการส่วนหนึ่งก็ไม่ปฏิเสธแนวคิดจีโนมที่แบบประหยัดเสียทีเดียว แม้จะยังไม่อาจระบุได้ว่ายีนใดที่ทำหน้าที่เป็นยีนประหยัดก็ตาม บทความทางมานุษยวิทยาในปี 2017 ของ ซิลเวีย ไคร์เจนกาสต์ (Sylvia Kirchengast) ให้คำอธิบายที่สอดคล้องกับบาสเซตตี โดยเสนอว่า ในขณะที่มนุษย์สกุลโฮโม (Homo) ต้องผ่านช่วง

ระยะเวลาวิวัฒนาการกว่า 1.8 - 2 ล้านปี ทว่ากระบวนการทำให้สมัยใหม่ (Modernization) กลับสร้างก้าวหน้าภายในระยะเวลาเพียงไม่กี่ศตวรรษ นับจากการปฏิวัติวิทยาศาสตร์และอุตสาหกรรม สร้างการเปลี่ยนแปลงให้แก่สภาพแวดล้อมและวิถีชีวิต รวมถึงอาหารการกินของมนุษย์ วิวัฒนาการของมนุษย์จึงไม่สามารถปรับตัวให้เข้ากับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนผ่านอย่างรุนแรงนี้ได้ทันท่วงที [7]

ไคร้เจเนกาตท์ปฏิเสธหลักการพื้นฐานของสมมุติฐานจีโนไทป์แบบประหยัด ที่ว่าในกลุ่มชนเข้าป่าล่าสัตว์มีสภาวะความอดอยากและความหิวโหยอยู่ทั่วไป เขาอ้างหลักฐานจากฟอสซิลของกลุ่มชนยุคหินเก่าว่าไม่พบสภาวะทุพโภชนาการในโครงกระดูก นอกจากนี้ ไคร้เจเนกาตท์ยังเสนออีกว่า กลุ่มชนเข้าป่าล่าสัตว์ มีกลไกการกักเก็บเนื้อเยื่อไขมันเช่นเดียวกับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั่วไป แต่ไม่ใช่ความอ้วน เนื่องจากผู้ที่กระตือรือร้นในการแสวงหาอาหารเท่านั้นที่จะมีชีวิตรอดและเจริญพันธุ์ได้

ทว่า ไคร้เจเนกาตท์ไม่ได้ปฏิเสธแนวคิดจีโนไทป์แบบประหยัดโดยสิ้นเชิง ในทางกลับกัน ไคร้เจเนกาตท์อนุมานว่าวัยประหยัดน่าจะพัฒนาขึ้นในยุคหินใหม่ ดังที่พบลักษณะของการขาดโปรตีนและภาวะทุพโภชนาการในหลักฐานจากฟอสซิลโครงกระดูกของมนุษย์ยุคหินใหม่

ไคร้เจเนกาตท์ได้ให้คำอธิบายโดยสังเขปว่า ประมาณ 100,000 ปีที่แล้วโฮโมเซเปียนส์มีถิ่นกำเนิดในแอฟริกาและอพยพออกนอกแอฟริกาเข้าครอบครองภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก และต้องปรับตัวทางวิวัฒนาการ เพื่อความอยู่รอดและเจริญพันธุ์ในภายใต้สภาพแวดล้อมที่แตกต่างกัน สภาพแวดล้อมในการยังชีพของมนุษย์ยุคบรรพกาล เป็นการเข้าป่าล่าสัตว์ การใช้เครื่องมือที่ทำจากหินและไม้ การมีวิถีชีวิตแบบเร่ร่อนเป็นกลุ่มเล็ก ๆ อาหารส่วนใหญ่ที่รับประทานเป็น ผักและโปรตีนที่มีไขมันต่ำ เคลื่อนไหวร่างกายมากจากกิจกรรมเพื่อการอยู่รอด เช่น การเดินทางเร่ร่อน การล่าสัตว์ การขุดหาอาหาร ฯลฯ ความอดอยากหิวโหยไม่ได้เป็นสภาวะที่กลุ่มชนเข้าป่าล่าสัตว์ต้องเผชิญ เนื่องจาก ผู้ที่เคลื่อนไหวอย่างตื่นตัวเท่านั้นจึงสามารถอยู่รอดได้และเจริญพันธุ์ได้ สันนิษฐานว่าในช่วงเวลานี้ โรคไม่ติดต่อ เช่นความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคมะเร็ง โรคเบาหวาน หรือโรคอ้วนไม่ได้พบโดยทั่วไปหรือหาได้ยาก กลุ่มชนเข้าป่าล่าสัตว์กักเก็บพลังงานสำรองไว้ในรูปของเนื้อเยื่อไขมัน แต่ไม่ใช่ความอ้วน

อย่างไรก็ตาม เมื่ออารยธรรมของมนุษย์เข้าสู่ยุคหินใหม่ วิถีชีวิตเปลี่ยนไปอย่างมาก มีการเกษตรและการเลี้ยงสัตว์ มีการผลิตอาหารส่วนเกิน ตั้งถิ่นฐานถาวร และเลิกเร่ร่อน ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโภชนาการอย่างมาก ความหลากหลายของอาหารลดลง อาหารประกอบไปด้วยพืชที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง เช่น ข้าว ข้าวบาร์เลย์หรือข้าวสาลี และพืชหัว เช่น มันฝรั่ง การวิเคราะห์ฟอสซิลโครงกระดูกของมนุษย์ยุคหินใหม่บ่งชี้การติดเชื้อมาก

โรคระบาด โรคฟันผุที่เกิดจากการบริโภคคาร์โบไฮเดรต และยังมีสัญญาณของขาดโปรตีน และการขาดแคลนอาหาร ตลอดจนการพบสัญญาณของโรคไม่ติดต่อ เช่น โรคหลอดเลือด จึงอาจเป็นไปได้ว่า สภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลง ทั้งอาหาร และกิจกรรมการเคลื่อนไหว ร่างกายในยุคหินใหม่นี้เอง เป็นพื้นฐานให้มีการพัฒนายีนประหยัดขึ้น

ในช่วงก่อนปฏิวัติอุตสาหกรรมโรคอ้วน และโรคเบาหวานประเภท 2 ยังคงจำกัดแค่ในสังคมชั้นสูงที่เข้าถึงทรัพยากรอาหารได้ดีกว่าและเคลื่อนไหวร่างกายน้อยกว่า แต่เมื่อเข้าสู่การพัฒนาให้สมัยใหม่อย่างรวดเร็ว ในช่วงศตวรรษที่ 20 และศตวรรษที่ 21 ได้สร้างสภาพแวดล้อมที่เอื้อให้เกิดโรคอ้วน และโรคเบาหวานประเภท 2 ซึ่งไม่ได้จำกัดแค่สังคมที่ร่ำรวยอีกต่อไป แต่แพร่กระจายไปเกือบทุกประเทศในโลก

ศตวรรษใหม่นี้ มีการพัฒนาการแพทย์ที่ส่งผลให้อายุขัยเฉลี่ยของประชากรเพิ่มขึ้น เกิดการเติบโตของจำนวนประชากรอย่างมหาศาล มีการลดลงของโรคติดต่อ แต่ก็มีการเพิ่มขึ้นของโรคไม่ติดต่อและโรคชรา นอกจากนี้ การขนส่งด้วยยานยนต์ การทำงานในสำนักงาน และเทคโนโลยีในครัวเรือน ได้ช่วยประหยัดแรงงาน และลดกิจกรรมการเคลื่อนไหวให้น้อยลง การเข้าถึงทรัพยากรอาหารทำได้ง่ายโดยไม่ต้องอาศัยพลังงานร่างกายมาก อีกทั้งอาหารที่หาได้ง่ายขึ้นนี้ยังยังให้พลังงานสูงจากน้ำตาลและไขมัน ก่อให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างปริมาณพลังงานที่ได้รับและอัตราการเผาผลาญพลังงาน

ดังนั้น กระบวนการโลกาภิวัตน์และการทำให้กลายเป็นตะวันตกซึ่งแผ่ขยายไปทั่วโลก ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบอาหารและวิถีชีวิตแบบใหม่ซึ่งไม่สอดคล้องลงรอยกับสภาพแวดล้อมแบบเดิมที่มนุษย์ใช้ในการปรับตัวทางวิวัฒนาการ ยีนประหยัดไม่จำเป็นอีกต่อไป แต่การเปลี่ยนแปลงเป็นไปอย่างรวดเร็วภายในเวลาเพียง 200 ปีเท่านั้น เป็นระยะเวลาที่สั้นเกินกว่าที่กลไกวิวัฒนาการในประชากรนอกตะวันตกที่เพิ่งเผชิญกับสภาพแวดล้อมสมัยใหม่ จะสามารถกำจัดยีนประหยัดให้หมดไปจากประชากรได้ทันทั่วทั้ง

คำอธิบายจึงเป็นสาเหตุที่ทำให้โรคอ้วนและโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ในปัจจุบันลดอุบัติการณ์ลงในประชากรยุโรปและอเมริกาเหนือ แต่กำลังแผ่ขยายไปในกลุ่มคนที่ฐานะเศรษฐกิจสังคมด้อยกว่า ประเทศกำลังพัฒนา และประเทศยากจน ดังสถิติพบว่า ในประเทศพัฒนาแล้ว อย่างเช่น สหราชอาณาจักร พบโรคอ้วนและโรคเบาหวานประเภทที่ 2 โดยมากในกลุ่มผู้อพยพย้ายถิ่น แรงงานข้ามชาติ และชนกลุ่มน้อย เมื่อเทียบกับประชากรผิวขาว [20] ในประเทศกำลังพัฒนาพบมากในกลุ่มที่มีฐานะทางเศรษฐกิจสังคมค่อนข้างต่ำ ในขณะที่ประเทศยากจนกลับพลิกกลับ พบในคนที่มีฐานะทางเศรษฐกิจสังคมสูงซึ่งเคยผ่านการเปลี่ยนผ่านจากความอดอยากไปสู่ความมั่งคั่ง [21]

คำอธิบายเหล่านี้ สอดคล้องกับ ไรท์ฮาร์ด สโตเจอร์ (Reinhard Stoger) ซึ่งเสนอสมมุติฐานเอพิจีโนไทป์แบบประหยัด (Thrifty epigenotype hypothesis) ในปี 2008 ว่า

โรคเบาหวานเป็นการแสดงลักษณะที่เปลี่ยนแปลงไปโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในลำดับดีเอ็นเอของยีน (Epigenetic) กล่าวคือ มนุษย์แต่ละคนจะพัฒนากลไกการประหยัดในระบบเผาผลาญ (Metabolic thrift) ในช่วงเวลาที่มีอาหารมากเกินไปหรือในช่วงขาดแคลนอาหาร เมื่อระบบเผาผลาญเผชิญกับเงื่อนไขโภชนาการแวดล้อมที่แตกต่างจากที่สภาพแวดล้อมเดิมที่มันพัฒนาขึ้นมา ก็จะล้มเหลว นำไปสู่ความเสี่ยงของโรคอ้วนและเบาหวาน ทั้งยังสามารถถ่ายทอดสู่ลูกหลานได้ หรืออีกนัยคือ ร่างกายของมนุษย์จะพัฒนาระบบเผาผลาญขึ้นมาในสภาพแวดล้อมหนึ่ง แต่หากต้องเผชิญกับการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมที่แตกต่างออกไป ระบบเผาผลาญดังกล่าวก็จะทำงานล้มเหลวและนำไปสู่โรคเบาหวาน [18]

ข้อสมมุติฐานนี้จึงสามารถนำมาอธิบายหลักฐานเชิงประจักษ์ได้หลายกรณี ยกตัวอย่างการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการบริโภคอาหารของประเทศที่มีรายได้สูงมาบริโภคอาหารที่มีพลังงานสูง อย่างเช่น ชาวคูดีอาราเบีย มีความชุกของโรคเบาหวานที่เพิ่มขึ้น เมื่อมีการบริโภคธัญพืชต่อหัวลดลง 0.1% และการบริโภคเนื้อสัตว์เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 2.2% ต่อปี ระหว่างปี 1993 และ 2003 [18] อนุมานได้ว่าระบบเผาผลาญของชาวคูดีอาราเบียพัฒนายีนประหยัดให้เหมาะสมกับสภาพแวดล้อมและโภชนาการอย่างหนึ่ง แต่เมื่อต้องเผชิญกับอาหารแบบใหม่ที่ให้พลังงานสูงกว่า ระบบเผาผลาญดังกล่าวจึงกลายเป็นกลไกก่อโรคเบาหวานแทน

เช่นเดียวกัน สมมุติฐานดังกล่าวยังอธิบายได้อีกว่า เหตุที่ชาวยุโรปมีสถานะทางเศรษฐกิจสูง แต่การเพิ่มขึ้นของความชุกของโรคเบาหวานกลับเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เป็นผลมาจากชาวยุโรปในปัจจุบันไม่ได้เผชิญกับความอดอยากและไม่ได้เผชิญกับการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อม หรืออีกนัยคือ มีการปรับตัวคุ้นชินกับสภาพแวดล้อมและโภชนาการที่เป็นอยู่แล้ว ยีนประหยัดจึงไม่ได้จำเป็นจะต้องถูกคัดสรรให้ดำรงอยู่ในประชากร ความชุกของโรคเบาหวานจึงมีน้อยกว่า ตรงกันข้ามกับชนพื้นเมืองและผู้อพยพที่มีอุบัติการณ์และความชุกของโรคเบาหวานมากกว่า เนื่องจากต้องเผชิญกับการเปลี่ยนแปลงกิจกรรม อาหารการกินและวิถีชีวิตมาเป็นแบบใหม่ ยีนประหยัดที่ร่างกายพัฒนาขึ้นในสภาพแวดล้อมแบบดั้งเดิม จึงกลับกลายเป็นสร้างผลเสีย [18]

นอกจากนี้ หากอนุมานบนพื้นฐานที่ว่ายีนประหยัดนั้นมีอยู่จริง และได้กลายเป็นยีนไร้ประโยชน์ที่ควรจะถูกกำจัดออกไปตามกลไกการคัดสรรทางธรรมชาติ อาจกล่าวได้อีกเช่นกันว่า การพัฒนาทางการแพทย์ได้มีแนวทางช่วยรักษาเยียวยาผู้ป่วยโรคเบาหวานให้มีชีวิตยืนยาวต่อไปสามารถอยู่รอดและเจริญพันธุ์ต่อไปได้ มีการวางแผน ดูแล ให้คำแนะนำหญิงตั้งครรภ์ที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ก่อนการตั้งครรภ์ เช่น การควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด [22] การแทรกแซงทางการแพทย์อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่รบกวนกลไก

การคัดสรรทางธรรมชาติ ทำให้ไม่อาจกำจัดยีนประหยัดให้หมดไปได้ และยังคงมีการส่งต่อยีนประหยัดให้ยังคงดำรงอยู่ต่อไปในประชากร

แม้ในทางทฤษฎีแล้ว ข้ออนุมานดังกล่าวจะมีความเป็นไปได้ อย่างไรก็ตามการค้นหาลักษณะเชิงประจักษ์ในทางพันธุกรรมที่บ่งชี้การมีอยู่ของยีนประหยัด และค่าอัตราทางพันธุกรรมของยีนประหยัด ยังคงเป็นเรื่องคลุมเครือที่ไม่อาจหาข้อสรุปได้ในทางวิชาการ อาจต้องอาศัยจังหวะความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีในการศึกษาพันธุกรรมมนุษย์ในปัจจุบัน เปรียบเทียบกับการศึกษาพันธุกรรมของมนุษย์ยุคโบราณเพื่อตอบปัญหาเกี่ยวกับข้อถกเถียงนี้ต่อไป

สรุป

แนวคิดเกี่ยวกับวิวัฒนาการทางพันธุกรรมของมนุษย์ นับเป็นทั้งข้อท้าทายทางทฤษฎี และข้อท้าทายในทางปฏิบัติการที่จะพิสูจน์ทฤษฎีดังกล่าว ดังนั้น นอกจากผู้ศึกษาจะต้องอาศัยแนวทางการเข้าสู่ปัญหาในระดับทฤษฎีโดยภาพรวมแล้ว ยังจำเป็นต้องอาศัยแนวทางการศึกษากรณีเฉพาะต่าง ๆ ในเชิงลึกอีกด้วย

โรคเบาหวานประเภทที่ 2 เป็นกลุ่มของความผิดปกติของการเผาผลาญที่เป็นปัญหาท้าทายด้านสาธารณสุขในศตวรรษที่ 21 นับเป็นกรณีเฉพาะอย่างหนึ่งที่ยังคลุมเครือ และเป็นปริศนาในการศึกษาวิวัฒนาการของมนุษย์ในมิติด้านชีววิทยาและพันธุศาสตร์ รวมถึงวิวัฒนาการทางชีวภาพของมนุษย์ที่สัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อมและวัฒนธรรม

ด้วยกรอบคิดวิวัฒนาการของมนุษย์ มีการให้คำอธิบายว่าภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งเป็นภาวะบ่งชี้หนึ่งของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 เป็นการทำงานในระดับยีนที่เรียกว่า ยีนประหยัด (Thrifty genotype) ยีนนี้ถูกส่งผ่านทางพันธุกรรมจากบรรพบุรุษของมนุษยชาติสามารถผ่านกลไกการคัดสรรทางธรรมชาติมาได้ เพราะครั้งหนึ่งเคยเป็นกลไกที่มีประโยชน์ต่อการดำรงเผ่าพันธุ์ของมนุษย์ในยุคบรรพกาล ที่อยู่ท่ามกลางความอดอยากหิวโหย แต่การเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมในปัจจุบันซึ่งมีอาหารอุดมสมบูรณ์ ทำให้การทำงานในระดับยีนนี้กลับกลายเป็นโทษ ยีนประหยัดนี้ยังคงมีความถี่สูงในประชากร เนื่องจากการแทรกแซงทางการแพทย์สมัยใหม่ทำให้กระบวนการคัดสรรทางธรรมชาติที่จะกำจัดยีนประหยัดถูกรบกวน และระยะเวลาในการเปลี่ยนผ่านไปสู่ภาวะสมัยใหม่ที่รวดเร็วเกินไปทำให้กลไกปรับตัวของมนุษย์ที่จะรับมือกับสภาพแวดล้อมแบบใหม่ไม่อาจทำงานได้ทันทั่วถึง

อย่างไรก็ตาม เมื่อไม่สามารถยืนยันการค้นพบยีนประหยัดและการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าว และทิ้งช่องว่างของความรู้ที่ยังไม่อาจหาคำตอบได้เกี่ยวกับอัตราทางพันธุกรรมของโรคเบาหวาน (Missing heritability) นักวิชาการส่วนหนึ่งจึงหันไปหาคำอธิบายอื่น เช่น ข้อเสนอว่าโรคเบาหวานไม่ได้มาจากพันธุกรรม แต่เป็นผล

มาจากการปรับตัวของทารกให้เหมาะกับภาวะทุพโภชนาการขณะอยู่ในครรภ์มารดา หากเติบโตเป็นผู้ใหญ่และมีโภชนาการล้นเกินก็มีความเสี่ยงจะเป็นเบาหวาน บางส่วนก็เสนอว่าโรคเบาหวานไม่ได้เป็นกลไกการปรับตัวต่อภาวะทุพโภชนาการมาตั้งแต่แรกแล้ว แต่เป็นผลมาจากร่างกายไม่สามารถปรับตัวให้เข้ากับรูปแบบอาหารใหม่ ๆ ที่ร่างกายไม่รู้จักมาก่อน

ทั้งนี้ ข้อเสนอเกี่ยวกับยีนประหยัด ก็ยังคงมีอิทธิพลอยู่เสมอ เรียกร้องให้มีผู้พยายามให้คำอธิบายและทုံเทศึกษาอย่างต่อเนื่อง เพื่อพิสูจน์กลไกวิวัฒนาการทางพันธุกรรมที่ซ่อนอยู่เบื้องหลังปรากฏการณ์ และพัฒนากรอบคิดทางวิวัฒนาการของมนุษย์ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ศ.ดร.เสมอชัย พูลสุวรรณ ผู้กระตุ้นความคิดริเริ่ม ชี้แนะแนวทางในการเขียน ตลอดจนให้คำแนะนำในการค้นคว้าข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. FAO. The state of food insecurity in the world 2008. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2008.
2. IDF. IDF diabetes atlas ninth edition 2019. Brussels: International Diabetes Federation; 2019.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol 2018;14:88-98.
4. Keiser AB, Zhang N, van der Pluijm W. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018-2028). Diabetes 2018;67 (Supplement 1):202-LB.
5. WHO. Classification of diabetes mellitus 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
6. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? Am J Med Genet 1962;14:353-62.
7. Kirchengast S. Diabetes and obesity—an evolutionary perspective. AIMS Med Sci 2017;4:28-51.
8. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J 2013;13:368-70.

9. Goyal R, Jialal I. Diabetes mellitus type 2 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available form: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253
10. Neel JV. The "thrifty genotype" in 1998. *Nutr Rev* 1999;57:S2-9.
11. Joffe B, Paul Z. The thrifty genotype in type 2 diabetes: an unfinished symphony moving to its finale?. *Endocrine* 1998;9:139-41.
12. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011;41:679-92.
13. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016;536:41-7.
14. Cadzow M, Merriman TR, Boocock J, Dalbeth N, Stamp LK, Black MA, et al. Lack of direct evidence for natural selection at the candidate thrifty gene locus, PPARGC1A. *BMC Med Genet* 2016;17:1-13.
15. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
16. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis: type 2 diabetes. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
17. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia* 2012;55:2085-8.
18. Siddiqui K, Joy SS, Nawaz SS. Impact of early life or intrauterine factors and socio-economic interaction on diabetes - an evidence on thrifty hypothesis. *J Lifestyle Med* 2020;9:92-101.
19. Baschetti R. Diabetes epidemic in newly westernized populations: Is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods?. *JRSM* 1999;91:622-5.
20. Oldroyd J, Banerjee M, Heald A, Cruickshank K. Diabetes and ethnic minorities postgrad. *Med J* 2005;81:486-90.
21. Popkin BM. The nutrition transition in the developing world. *Dev Policy Rev* 2003;21:581-97.
22. Roman MA. Preconception care for women with preexisting type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2011;29:10-6.