

บทที่ 1

บทนำ

ได้มีผู้สังเกตและกล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเกาต์และโรคเบาหวานมาร่วม 2 ศตวรรษ ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์นี้ยังคงมีความขัดแย้งกันอยู่ เนื่องจากมีความแตกต่างกันในผลงานวิจัยที่ได้ การขาดกลุ่มเปรียบเทียบที่เหมาะสม ตลอดจนหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะต่าง ๆ (1-11) อย่างไรก็ตาม ไรท์คีน้าหนักของข้อมูลส่วนใหญ่บ่งชี้ให้ทราบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวานสูง (12-14) มีอุบัติการณ์ของความทนต่อกลูโคสผิดปกติมากกว่าคนทั่วไป และถ้าเป็นโรคเบาหวานร่วมด้วยก็จะมีอาการคลินิกไม่มาก (3, 14-17)

ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคเกาต์ในภายหลังจะมีอาการทางคลินิกน้อย และระดับของกรดยูริกในเลือดจะลดลงเมื่อระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานนานขึ้น (2, 8, 9, 13, 18-20) ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีระดับกรดยูริกในเลือดต่ำกว่าคนปกติ และระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้จะต่ำกว่าที่ควบคุมได้ (2, 18, 20-23) นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีประวัติครอบครัวเป็นโรคเกาต์มากกว่าคนปกติ (21)

จากรายงานของ Joseph B. Herman และ Uri Goldbourt (24) ในปี ค.ศ. 1982 แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระดับกรดยูริกในเลือดต่อระยะการดำเนินโรคเบาหวานอย่างชัดเจน โดยพบผู้ป่วยก่อนจะเข้าสู่ระยะ

โรคเบาหวานจะมีระดับกรดยูริกสูงกว่าคนปกติ เมื่อเข้าสู่ระยะเบาหวานระดับกรดยูริกในเซรัมจะลดลง และเมื่อเป็นนานขึ้นระดับกรดยูริกจะลดลงต่ำมากกว่าเดิม และจากรายงานของ V. Mohan และคณะ (25) ในปี ค.ศ. 1984 พบว่าระดับกรดยูริกในเซรัมของบุคคลที่มีพ่อแม่เป็นเบาหวานจะสูงกว่าคนปกติ

ในแง่เกี่ยวกับการขับถ่ายกรดยูริกของปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวาน พบว่าการขับถ่ายกรดยูริกทางไตเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากภาวะ osmotic diuresis จากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (20-22, 26) แต่จากรายงานของ J. Padova และคณะ (27) และของ M. D. Skeith และคณะ (26) เชื่อว่าน่าจะมีกลไกอื่นร่วมด้วย นอกจากนี้ในผู้ป่วย diabetic ketoacidosis มีการลดลงของการขับถ่ายกรดยูริกทางไต ทำให้ระดับกรดยูริกในเซรัมสูงขึ้น (28)

จากรายงานของ I. V. Deaciu และคณะ (29) ในปี ค.ศ. 1982 ซึ่งหาการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า เมื่อทำให้การสร้างกรดยูริกเพิ่มมากขึ้นจะมีการยับยั้งของ gluconeogenesis ในตับและแปรผันตามอัตราการสร้างกรดยูริกที่เพิ่มขึ้น

ปี ค.ศ. 1983 V. Karasawa และ K. Kibe (30) หาการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าอินซูลินมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์กรดยูริก

ปี ค.ศ. 1983 K. D. Israel และคณะ (31) หาการศึกษาในบุคคลที่มีการตอบสนองของอินซูลินต่ออาหารคาร์โบไฮเดรตผิดปกติ พบว่าเมื่อให้กินน้ำตาลซูโครสเพิ่มมากขึ้นจะมีระดับกรดยูริกสูงขึ้น

จากข้อมูลข้างไว้ในอดีตดังกล่าว สามารถสรุปความสัมพันธ์ที่น่าสนใจของกรดยูริกในเซรัมกับการดำเนินโรคของเบาหวานได้ดังนี้

1. ระยะก่อนเบาหวาน (prediabetes) มีระดับกรดยูริกในเซรัมสูงกว่าคนปกติและเมื่อเข้าสู่ระยะเบาหวาน (diabetes) จะมีระดับลดลงเท่ากับหรือต่ำกว่าคนปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเป็นโรคเบาหวานอยู่นานหรือควบคุมไม่ได้

2. กลไกที่ทำให้ระดับกรดยูริกใน เซรุ่มสูงในระยะก่อนเบาหวาน (prediabetes) ยังไม่ทราบแน่ชัด

3. กลไกที่ทำให้ระดับกรดยูริกลดลงของระยะเบาหวาน (diabetes) เชื่อว่าเนื่องจากภาวะ osmotic diuresis จากกลูโคสในเลือดสูงร่วมกับกลไกอื่นซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด

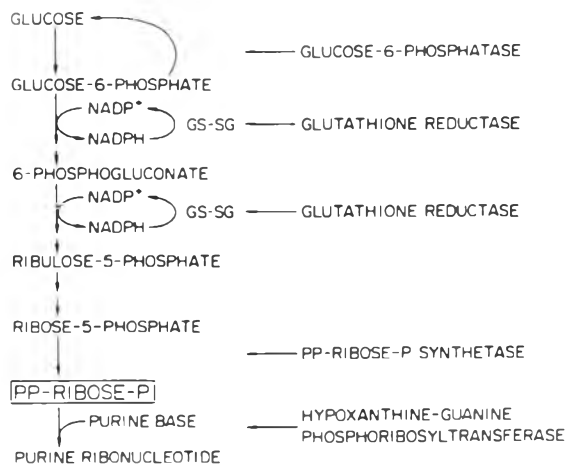
4. ในผู้ป่วย diabetic ketoacidosis มีระดับกรดยูริกใน เซรุ่มสูงขึ้นจากการขับถ่ายกรดยูริกทางไตลดลง กลไกยังไม่ทราบแน่ชัด

5. อินซูลิน มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการสร้างกรดยูริกในร่างกาย

เนื่องจากกลไกการเกิดโรคเบาหวานชนิด NIDDM ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจาก receptor defect และ post-receptor defect ของเซลล์ต่ออินซูลินและกลูโคสเมคเคบอลิสม (32-34) โดยข้อมูลข้างต้นน่าที่จะเป็นไปได้ว่ามี post-receptor defect ตั้งแต่ระยะ prediabetes ทำให้มีการสร้างกรดยูริกมากขึ้นโดยกลไกที่ยังไม่ทราบ และเมื่อเข้าสู่ระยะ diabetes ทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia ทำให้เกิดมี osmotic diuresis ร่วมกับกลไกที่ยังไม่ทราบ ทำให้การขับถ่ายกรดยูริกทางไตเพิ่มมากขึ้น เป็นผลให้ระดับกรดยูริกใน เซรุ่มลดลง และอาจเนื่องจาก receptor defect ต่ออินซูลิน ทำให้ post-receptor มีบทบาทลดน้อยลงผลคือการสร้างกรดยูริกลดลงด้วย

รูปที่ 1 แสดงเมตาบอลิซึมของกรดชูริก เพนโทสฟอสเฟต และกลูโคส

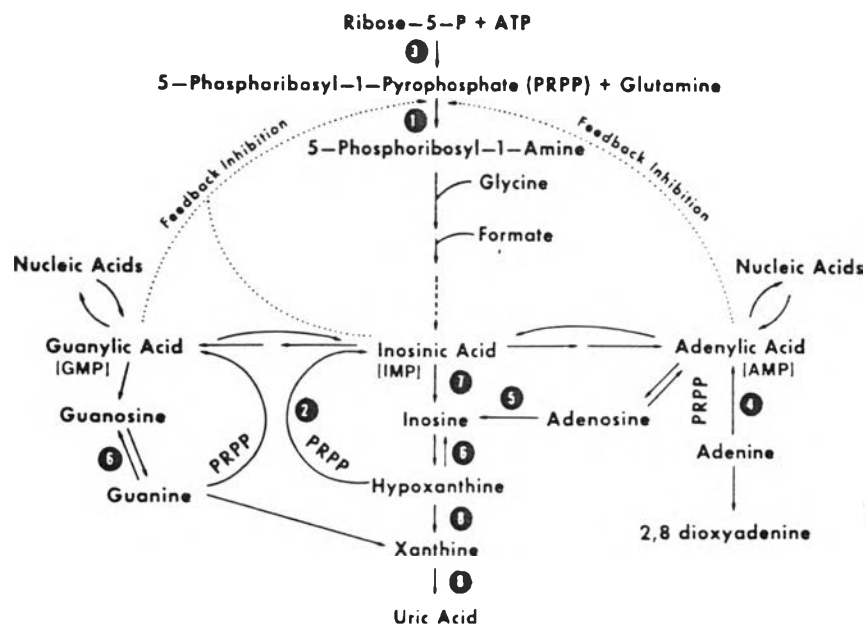
รูปที่ 1 ก



Enzymatic abnormalities that could lead to an increase in phosphoribosylpyrophosphate (PP-ribose-P).
 NADP = nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate.

รูปที่ 1 ข

Outline of purine metabolism: (1) amidophosphoribosyltransferase; (2) hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase; (3) PRPP synthetase; (4) adenine phosphoribosyltransferase; (5) adenosine deaminase; (6) purine nucleoside phosphorylase; (7) 5'-nucleotidase; (8) xanthine oxidase.



จากแผนภาพการสังเคราะห์กรดยูริก (35-36) allopurinol ซึ่งเป็น xanthine oxidase inhibitor จะยับยั้งการสร้างกรดยูริกทำให้ xanthine, hypoxanthine และ guanine เพิ่มขึ้น เกิด negative feed back ทำให้ guanylic acid, inosinic acid และ adenylic acid เพิ่มขึ้น มีผล feedback inhibition ต่อ rate limiting step enzyme คือ amidophosphoribosyl transferrase ทำให้ปริมาณ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) เพิ่มขึ้น ทำให้การนำกลูโคสเข้าสู่ pentose phosphate pathway (PPP) ลดลง

จากข้อมูลต่าง ๆ ช่างต้น สามารถตั้งสมมุติฐานการวิจัยได้ดังนี้ "มีความสัมพันธ์ระหว่างเมคคะบอลิสมของกลูโคสและอินซูลินกับเมคคะบอลิสมของกรดยูริก ในระดับ intracellular (post-receptor) และเชื่อว่าการยับยั้งการสร้างกรดยูริกทำให้ภาวะเมคคะบอลิสมของกลูโคสเปลี่ยนแปลงไป"