บทที่ 5

วิจารณ์

จากผลการวิจัย ระดับฮีโมโกลบินเอวันซีมีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะที่ได้แอลโลพูรินอล ซึ่งก็คือระยะที่กรดยูริกในเซรุ่มลดต่ำลงเช่นเดียวกัน ระดับกรดยูริกที่ลดลงชี้บ่งว่าผู้ป่วยได้รับยาแอลโลพูรินอลจริง เนื่องจากไม่ปรากฏรายงานว่าแอลโลพูรินอลมีผลโดยตรงต่อระดับฮีโมโกลบินเอวันซีหรือมีผลต่อการวัดค่าฮีโมโกลบินเอวันซีแต่อย่างใด อีกทั้งการเกิดฮีโมโกลบินเอวันซีอาศัยวิธีการไม่ใช้เอนไซม์ (non-enzymatic method) และสิ่งที่มีอิทธิพลต่อค่าฮีโมโกลบินเอวันซีคือ ระดับฮีโมโกลบินในเลือด, ช่วงอายุของเม็ดเลือดแดง, ค่าออกซิเจนเทนชั่น (oxygen tension) และระดับ 2,3-diphosphoglycerate (40-42) ซึ่งในผู้ป่วยทุกคนพบว่ามีค่าฮีโมโกลบินในเลือดปกติ, ไม่พบภาวะซีดตลอดระยะเวลาทำการวิจัย และไม่พบภาวะผิดปกติของระบบทางเดินหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นการลดระดับกรดยูริกในเซรุ่มโดยแอลโลพูรินอลจึงเป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินเอวันซี

ฮีโมโกลบินเอวันซีแสดงถึงระดับกลูโคสในพลาสมาในช่วงระยะเวลา 8-12 อาทิตย์ เป็นที่ยอมรับว่าเป็นค่าที่สามารถชี้ถึงผลของการควบคุมเบาหวานได้ดี แตกต่างจากการใช้ค่ากลูโคสในพลาสมาเพียงครั้งเดียวซึ่งเปลี่ยนแปลงจากตัวแปรต่างๆได้มากและยังขึ้นอยู่กับการเตรียมตัวของผู้ป่วยในระยะสั้น (43,44) ไม่เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีของการควบคุมเบาหวาน ซึ่งมีรายงานถึงความไม่สอดคล้องกันระหว่างค่าฮีโมโกลบินเอวันซีและค่ากลูโคสในพลาสมาเมื่ออดอาหาร หรือค่า

ทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคสเมื่อทำการวัดซ้ำในการติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินสุลิน (45,46) ซึ่งผู้วิจัยได้เคยรายงานผลการวิจัยนี้ในการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่4 ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ณ.โรงแรมรีเจ้นท์ชะอำ จังหวัดเพชรบุรี พ.ศ.2531 (45) ดังนั้นเป็นไปได้อย่างยิ่งว่าการลดระดับกรดยูริกในเซรุ่มโดยแอลโลพูรินอลมีผลกระทบต่อการควบคุมเบาหวานในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินสุลิน สำหรับค่าทางชีวเคมีอื่นๆ รวมทั้งค่าอินสุลินไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการลดระดับกรดยูริก

จากที่ทราบกันแล้วว่าแอลโลพูรินอลออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ xanthine oxidase ภายในเซลล์ (รูปที่ 1ข) เป็นผลทำให้มีสาร xanthine, hypoxanthine และ guanine เพิ่มขึ้น มีผลทำให้ระดับ guanylic acid, inosinic acid และ adenylic acid สูงขึ้น เกิด negative feed back ต่อเอนไซม์ amidophosphoribosyl transferase ซึ่งเป็น rate limiting step enzyme และจากผลการวิจัยครั้งนี้ที่แสดงว่าแอลโลพูรินอลมีผลต่อกลูโคสเมตะบอลิสม ดังนั้น pentose phosphate pathway ซึ่งเป็นแหล่งกำเนิดของสาร 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate(PRPP) จากน้ำตาลกลูโคส ควรจะมีส่วนร่วมใน pathogenesis ของโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินสุลิน และเป็นการแสดงถึงความผิดปกติภายในเซลล์หรือ post receptor defect มากกว่าที่ระดับ receptor

นอกจากผลงานต่างๆ ในอดีตที่กล่าวแล้วในบทนำ ยังมีผลงานซึ่งมีการรายงานออกมาในช่วงที่ดำเนินการวิจัย และสอดคล้องสนับสนุนกับผลงานวิจัยนี้อย่างดียิ่ง ผลงานวิจัยดังกล่าวมีดังนี้ (รายละเอียดอยู่ในภาคผนวก)

D.G. Cook และคณะ (1986) (47) และผลงานของ J. Tuomilehto และคณะ (1988) (48) พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกและระดับกลูโคสในพลาสมาของประชากร เช่นเดียวกับผลงานของ J.B. Herman และ U. Goldbourt (1982) (24)

M. Modan และคณะ (1987) (49) พบว่าระดับกรดยูริกในเซรุ่มที่สูงขึ้นในบุคคลที่มีความผิดปกติหลังทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส เป็นผลหรือลักษณะที่แสดงออกของภาวะอินสุลินที่เพิ่มขึ้นหรือจากภาวะต้านอินสุลิน (insulin resistance) แต่จากผลงานของ J.E. Nestler และคณะ (1988) (50) ได้บ่งชี้ชัดเจนขึ้นว่า ภาวะกรดยูริกที่สูงน่าจะเป็นผลจากภาวะต้านอินสุลิน

S.M. Haffner และคณะ (1988) (51) และผลงานของ J. Lillioja และคณะ (1988) (52) แสดงให้เห็นว่าพยาธิกำเนิดของโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินสุลินเกิดจากภาวะต้านอินสุลินเป็นสาเหตุสำคัญ

จากผลงานทั้งหมดที่มีออกมา แสดงถึงพยาธิกำเนิดของโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินสุลินว่าเริ่มต้นจากภาวะต้านอินสุลินซึ่งเป็นความผิดปกติภายในเซลล์ (post-receptor defect) โดยที่ความผิดปกติดังกล่าวมีส่วนสัมพันธ์กับกลไกการสร้างกรดยูริก ซึ่งอาจสัมพันธ์โดยตรงหรือเป็นผลที่แสดงออก (expression) จากความผิดปกติดังกล่าวก็ได้ แต่จากการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าน่าจะเป็นประการแรก เนื่องจากการใช้แอลโลพูรินอลเพื่อลดระดับกรดยูริกมีผลต่อเมตะบอลิสมของกลูโคสโดยดูจากค่าฮีโมโกลบินเอวันซี ความสัมพันธ์ดังกล่าวน่าจะอยู่บริเวณ pentose phosphate pathway โดยเฉพาะในระดับการสร้าง PRPP (5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate)