

**การศึกษาผลของการรับประทานอาหารเสริมวิตามินซีปริมาณ 1,000 มิลลิกรัม
ต่อระดับกรดยูริกของผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง**

อุไรวรรณ ไชยศรี

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ปีการศึกษา 2564

**EFFECT OF ORAL VITAMIN C 1,000 MG INTAKE TO SERUM
URIC ACID IN HYPERURICEMIA PATIENT**

URAIWAN CHAISRI

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Department of Anti-aging and Regenerative Medicine
College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University
Academic Year 2021**

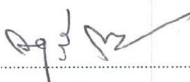


ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาผลของการรับประทานอาหารเสริมวิตามินซีปริมาณ 1,000 มิลลิกรัม ต่อระดับกรดยูริกของผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง
เสนอโดย อูไรวรรณ ไชยศรี
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์


ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว


..... ประธานกรรมการ
(เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี ตันติสิทธิ์)


..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์)


..... กรรมการ
(ดร.นายแพทย์ ภาวิดี หน่อไชย)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว


..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)
วันที่ 13 เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2565

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาผลของการรับประทานอาหารเสริมวิตามินซีปริมาณ 1,000 มิลลิกรัมต่อระดับกรดยูริกของผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง
ชื่อผู้เขียน	อุไรวรรณ ไชยศรี
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผศ.นพ.พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์
สาขาวิชา	วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2564

บทคัดย่อ

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญและพบมากขึ้นในประเทศไทย เนื่องจากพฤติกรรมการบริโภคอาหารที่เปลี่ยนแปลงไป การศึกษาด้านระบาดวิทยาพบความชุกของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงถึงร้อยละ 18.4 ในเพศชาย และร้อยละ 7.8 ในเพศหญิง ในปัจจุบันพบว่านอกจากทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นโรคเกาต์แล้ว ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงนี้มีความสัมพันธ์กับภาวะและโรคอื่น ๆ เช่น โรคเบาหวาน, โรคไตเสื่อม, ภาวะไขมันในเลือดสูงซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจ เป็นต้น ในการศึกษาวิจัยต่าง ๆ ที่ผ่านมาได้พบข้อมูลสนับสนุนว่าการรับประทานวิตามินซีอย่างต่อเนื่องอาจช่วยลดระดับกรดยูริกได้ เนื่องจากคุณสมบัติอันหลากหลายของวิตามินซีเช่น วิตามินซีออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมเกลือยูเรตกลับเข้าสู่ร่างกายโดยการยับยั้งที่ตัวขนส่ง โพรตีน เพิ่มสัดส่วนการขับออกของกรดยูริกที่ไต และวิตามินซีมีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระซึ่งส่งผลต่อระดับกรดยูริกในร่างกาย ด้วยข้อมูลดังกล่าวมานี้ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลของการรับประทานวิตามินซีเสริมอาหารต่อภาวะกรดยูริกสูง เพื่อเป็นประโยชน์และแนวทางในการลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลของการรับประทานวิตามินซีต่อระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โดยการศึกษาเชิงการทดลองแบบ randomized double blinded placebo control trial แบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มทดลองได้รับวิตามินซีชนิดรับประทานขนาด 1,000 มิลลิกรัม จำนวน 20 คนและกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกจำนวน 20 คน ทำการวัดระดับกรดยูริกในเลือดก่อนและหลังได้รับยาหนึ่งเดือน โดยทั้งสองกลุ่มได้รับคำแนะนำและการให้ความรู้ในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแบบเดียวกัน

ผลการศึกษาพบว่าทำให้วิตามินซีชนิดรับประทานขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับให้คำแนะนำการควบคุมอาหารผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดสูง ติดต่อกันเป็น

เวลา 4 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับให้คำแนะนำการควบคุมอาหารเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีระดับกรดไขมันลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีความแตกต่างในการลดลงของระดับกรดไขมันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม จึงสรุปได้ว่าการควบคุมอาหารยังคงเป็นปัจจัยหลักในการช่วยลดระดับกรดไขมันในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไขมันในกระแสเลือดสูงจริง ส่วนการผลของวิตามินซีในการช่วยลดระดับกรดไขมันในกระแสเลือดยังคงควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

Thesis Title	EFFECT OF ORAL VITAMIN C 1,000 MG INTAKE TO SERUM URIC ACID IN HYPERURICEMIA PATIENT
Author	Uraivan Chaisri
Thesis Advisor	Asst. Prof.. Pansak Sugkraroek, M.D.
Department	Anti-Aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2021

ABSTRACT

Hyperuricemia is the important public health problem. In Thailand the incidence was increased by food consumption behavior changes. The prevalence of hyperuricemia is 18.4% and 7.8% for Thai men and women. Nowadays we have more information about hyperuricemia related diseases other than Gout such as Diabetes mellitus, Chronic kidney disease, Hyperlipidemia that correlated with the cardiovascular diseases. Many studies suggested mechanisms of vitamin C for reduced serum uric acid. First, vitamin C has a uricosuric effect. Second, it increases renal fractional clearance of uric acid. Finally, vitamin C decreases free radical-induced damage to body cells. If oral vitamin c intake can decrease serum uric acid it will be benefit for hyperuricemia patient in the future.

The objective of this study is to study the effect of oral vitamin c intake to serum uric acid in hyperuricemia patient. This study was the experimental randomized double blinded placebo control trial was design to investigate the effect of vitamin C supplements on the serum uric acid levels in hyperuricemia patients. Forty males and females' patient were divided into two groups 20 patients each. The experimental group were given 1000 mg vitamin C tablet and the control group were given placebo tablet daily for 1 month. The serum uric acid was measured before and after the treatment with vitamin c.

The study results was found that taking 1000 mg of vitamin C daily for 4 weeks in patients with high levels of serum uric acid. This resulted in a significant decrease in serum uric acid levels of -0.46mg/dl ($P < 0.05$) However, the placebo group also had a significant decrease in serum uric acid level (-0.56 mg/dl. ($P < 0.05$))

In conclusion, taking 1,000 milligrams oral vitamin C per day together plus dietary recommendations for 4 weeks in patients with high levels of serum uric acid can reduce serum uric acid levels. But there was no difference from the placebo group plus dietary recommendations. Diet remains the main factor in reducing uric acid levels in patients with hyperuricemia. The intake of vitamin C to help reduce serum uric acid should be further studied.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้จัดทำได้เสร็จสมบูรณ์ ด้วยความกรุณาจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พันธุ์ศักดิ์ ศุภระฤกษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาท่านอนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยครั้งนี้และเมตตาให้คำแนะนำในแนวทางการจัดทำ วิธีการค้นคว้าข้อมูล และการทำงานอย่างเป็นระบบ ตลอดจนชี้แนะแนวทางการอภิปราย สรุปผล รวมทั้งช่วยชี้ให้เห็นข้อบกพร่องและวิธีการแก้ไขปรับปรุงด้วยความเอาใจใส่อย่างดียิ่ง ผู้วิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ด้วยความเคารพเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้ ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธิฎริตน์ เมฆบัณฑิตกุล ที่ช่วยเหลือผู้วิจัยในด้านการคำนวณ กลุ่มตัวอย่าง ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ ผู้อำนวยการหลักสูตรที่ให้การสนับสนุนตลอดมา ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือแนะนำ การปรับปรุงแก้ไขวิทยานิพนธ์ให้เสร็จสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ประจำหลักสูตรวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพซึ่งได้ช่วยเหลือเป็นอย่างดีตลอดมา ขอขอบคุณ Blackmore institute ที่อนุเคราะห์ผลิตภัณฑ์ในการทำวิจัยครั้งนี้และขอขอบคุณอาสาสมัครร่วมวิจัยทุกท่าน ตลอดจนเจ้าหน้าที่และบุคลากรทางการแพทย์ประจำโรงพยาบาลนครพิงค์และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านทุ่งโป่ง

หวังว่างานวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อวงการแพทย์ในการรักษาผู้ป่วย และเป็นงานวิจัยที่สามารถนำไปใช้ต่อยอดการวิจัยที่เกี่ยวข้องต่อไป

ทำนุคุณค่าและคุณประโยชน์ใด ๆ เป็นก่อกำเนิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขออุทิศแด่ บิดามารดา ครอบครัว คณาจารย์ผู้มีพระคุณรวมทั้งกัลยาณมิตรทุกท่าน

อุไรวรรณ ไชยศรี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	๗
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	๖
กิตติกรรมประกาศ.....	๗
สารบัญ.....	๗
สารบัญตาราง.....	๘
สารบัญภาพ.....	๘
สารบัญแผนภูมิ.....	๘
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย.....	4
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 แนวคิด ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	24
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	32
3.1 กลุ่มประชากรตัวอย่าง.....	32
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	35
3.3 วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูลและวิธีการทดลอง.....	36
3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้.....	37

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4. ผลการวิจัย.....	39
4.1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	39
4.2 ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือด ก่อนและหลัง รับประทานวิตามินซี และPlacebo.....	42
5. สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	44
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	44
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	45
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	48
บรรณานุกรม.....	49
ภาคผนวก.....	55
ก. แบบเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมงานวิจัย.....	56
ข. หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Consent form).....	59
ค. คำแนะนำด้านโภชนาการแก่ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง.....	62
ประวัติผู้เขียน.....	65

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	40
4.2 ค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี และPlacebo เป็นเวลา 30 วัน.....	42

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 โมเลกุลพิวรีน.....	5
2.2 กระบวนการเกิดอนุมูลอิสระจากกระบวนการสร้างกรดยูริก.....	6
2.3 กระบวนการเมแทบอลิซึมของสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์.....	9
2.4 สูตรโครงสร้าง กรดแอสคอร์บิก (Ascorbic acid).....	18
2.5 การเกิดพยาธิสภาพไตเรื้อรังจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูง.....	21
2.6 Modern mediterranean diet pyramid.....	26
2.7 กลไกการต้านอนุมูลอิสระของอาหารเมดิเตอร์เรเนียน.....	27

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่	หน้า
2.1 ความชุกของโรคไตเรื้อรังกับระดับกรดยูริกในเลือด.....	23
2.2 ความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นของการบริโภคน้ำตาลฟรุกโตสและระดับความชุก ของโรคเกาต์ในสหรัฐอเมริกา.....	30
3.1 ขั้นตอนการศึกษาวิจัย.....	38
4.1 อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	40
4.2 เพศของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	41
4.3 ค่ากรดยูริกในกระแสเลือดของกลุ่มตัวอย่างก่อนเริ่มการวิจัย.....	41
4.4 ค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี และ Placebo เป็นเวลา 30 วัน.....	43

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and significance of the problem)

กรดยูริก (Uric acid) หรือ ยูเรต (urate) เป็นสารประกอบชีวเคมี ซึ่งเกิดจากการเผาผลาญอาหารที่มีสารพิวรีนเป็นองค์ประกอบ โดยอาหารที่มีสารพิวรีนสูงยกตัวอย่างเช่น เนื้อวัว เนื้อหมู เนื้อแกะ เนื้อสัตว์ปีก เครื่องในสัตว์ ซึ่งอาหารที่มีพิวรีนสูงเหล่านี้จะถูกร่างกายแปรสภาพเป็นของเสียและไตจะขับทิ้งออกทางปัสสาวะประมาณ 75% ส่วนอีก 25% จะถูกขับออกทางลำไส้โดยขับนออกมากับกากอาหารทางอุจจาระ⁽¹⁾

หากร่างกายมีการสร้างและกำจัดออกของกรดยูริกได้ตามปกติ ก็จะไม่ส่งผลกระทบต่อร่างกาย แต่หากมีการสร้างกรดยูริกมากเกินไป (Over production) หรือหากมีการกำจัดกรดยูริกออกจากร่างกายน้อยเกินไป (Decreased excretion) จะส่งผลให้ระดับของกรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้น (hyperuricemia) หากกรดยูริกในร่างกายอยู่ในสูงเป็นเวลานาน จะทำให้เกิดการตกผลึกของเกลือยูเรต (monosodium urate crystal) แทรกตามเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย และเป็นสาเหตุของโรคเกาต์ (Gout)

โรคเกาต์ (Gout) เป็นโรคข้ออักเสบที่สามารถพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยพบอุบัติการณ์ได้ประมาณร้อยละ 1-2 แต่ในช่วง 10 ปีหลังนี้ พบอุบัติการณ์ของโรคเกาต์เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า และเพิ่มขึ้นตามอายุ ผู้ป่วยส่วนมากเป็นเพศชายซึ่งมีช่วงอายุมากกว่า 65 ปีพบอุบัติการณ์ร้อยละ 7 และเพศหญิงพบมากในช่วงอายุมากกว่า 85 ปีพบอุบัติการณ์ร้อยละ 3⁽²⁾

จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา พบว่าโรคเกาต์มีความสัมพันธ์กับโรคกลุ่มเนื้อหัวใจขาดเลือด⁽³⁾ metabolic syndrome⁽⁴⁾ เบาหวาน⁽⁵⁾ ความดันโลหิตสูงและโรคไต⁽⁶⁾ ซึ่งพบว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงนี้เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคเกาต์ จึงควรให้ความสำคัญกับการลดระดับกรดยูริกในผู้ป่วยที่มียูริกในเลือดสูง เพื่อเป็นการป้องกันรักษาโรคแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ร่วมกับช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบข้อต่อและระบบไหลเวียนด้วย

Hyperuricemia คือ ระดับกรดยูริกในเลือดซึ่งมีค่าสูงกว่าปกติ โดยในเพศชายมีค่ามากกว่า 7 มก./ดล. ส่วนผู้หญิงมีค่ามากกว่า 6 มก./ดล. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงนี้มีความสัมพันธ์จากทั้งปัจจัยภายในและภายนอกในร่างกาย และแตกต่างกันตาม เชื้อชาติ เพศ ช่วงอายุ ยาที่รับประทาน โดยพบว่ายาบางชนิดทำให้ระดับยูริกในเลือดสูง เช่น nicotinic acid, warfarin, ethanol, pyrazinamide, ethambutol ยาขับปัสสาวะ และ แอสไพรินขนาดต่ำ

ปัจจุบันเนื่องจากยุคสมัยที่เปลี่ยนไปทำให้พฤติกรรมการทานอาหารเปลี่ยนไปจากอาหารธรรมชาติที่ปรุงเองเป็นอาหารผ่านการแปรรูปที่ซึ่งง่ายสะดวกสบายมารับประทานมากขึ้น พบว่าการรับประทานอาหารบางชนิดมีผลสำคัญในการเพิ่มของระดับยูริกในเลือด เช่น เนื้อสัตว์ อาหารทะเล เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และ อาหารที่มีน้ำตาลฟรุกโตสหรือน้ำตาลซูโครสมากเกินพอดี ซึ่งพบในเครื่องดื่มหลายชนิดในปัจจุบันที่ประกอบไปด้วยน้ำตาลฟรุกโตส ทำให้เกิดกระบวนการย่อยสลายน้ำตาลฟรุกโตส (fructose phosphorylation) มากเกินไป เกิดการใช้ ATP อย่างรวดเร็ว (adenosine triphosphate) เร่งการเปลี่ยน ATP ไปเป็น ADP และเปลี่ยนแปลงไปเป็น AMP ซึ่งทำให้มีปริมาณ inosine ที่เป็นสารต้นกำเนิดในการสร้างกรดยูริกในร่างกายมากขึ้น และยังมีผลยับยั้งการขับออกของเกลือยูเรตที่ไต ทำให้ระดับยูริกในเลือดสูงตามมา⁽⁷⁾

ภาวะกรดยูริกสูงส่งผลต่อการเกิด โรคเกาต์และ โรคเรื้อรังหลายโรคดังที่กล่าวมา โดยเฉพาะการเกิดกลุ่มโรคเมตาบอลิก (metabolic syndromes) ดังนั้นการป้องกันจึงดีกว่าปล่อยให้เกิดโรคเหล่านั้นแล้วค่อยรักษาเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าของผู้ป่วย โดยปัจจุบันมีการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง เช่น แนะนำการออกกำลังกาย ควบคุมอาหาร ลดแป้ง ลดน้ำหนัก ดเคเหล้า (หรือเลือกทานไวน์แทนเบียร์) และงดน้ำอัดลมและน้ำผลไม้กล่องซึ่งทำให้กรดยูริกสูงได้ การให้ฮอร์โมนในกลุ่มหญิงวัยทอง ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูงมากอาจจะต้องใช้ยาลดการสร้างกรดยูริกเช่น allopurinol ซึ่งยาตัวนี้อาจทำให้เกิดอาการแพ้รุนแรงได้ คือ Steven Johnson syndrome

เนื่องจากอาหารสำคัญกับระดับกรดยูริกในเลือดซึ่งการบริโภคอาหารในปัจจุบันทำให้ได้รับสารอาหารและวิตามินที่เป็นประโยชน์ลดลงจากธรรมชาติมาก และในปัจจุบันมีการผลิตวิตามินเสริมอาหารออกมาหลากหลายชนิด จากข้อมูลการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าทำให้วิตามินซีเสริมอาหารชนิดกินสามารถช่วยลดระดับยูริกในเลือดได้จาก 3 กลไกคือ⁽⁸⁾ วิตามินซีออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม urate กลับเข้าสู่ร่างกายโดยการยับยั้งที่ transporter protein เพิ่มสัดส่วนการขับออกของกรดยูริกที่ไต และวิตามินซีมีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระซึ่งส่งผลต่อระดับกรดยูริกในร่างกาย

ซึ่งฤทธิ์ของวิตามินซีสามารถลดระดับกรดยูริกนี้ พบข้อมูลสนับสนุนจากหลายงานวิจัย โดยพบว่า การรับประทานวิตามินซีขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน สามารถที่จะลดความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ได้⁽⁹⁾ แต่ก็พบว่า มีงานวิจัยที่ขัดแย้งด้วยเช่นกัน โดยพบว่าของการรับประทานวิตามินซีและฤทธิ์ลดกรดยูริกในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กัน⁽¹⁰⁾ เนื่องจากงานวิจัยที่ผ่านมาเป็นงานวิจัยของต่างประเทศ ซึ่งมีพฤติกรรมการทานอาหาร พฤติกรรมการใช้ชีวิตที่แตกต่างจากประเทศไทย อีกทั้งยังมีลักษณะประชากรที่มีผลต่อระดับยูริกที่แตกต่างกัน รวมทั้งในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์อาหารเสริมวิตามินซีวางขายจำนวนมากตามท้องตลาด และระดับกรดยูริกที่สูงก็เสี่ยงกับหลายโรคข้างต้น ซึ่งถ้ายูริกสูงมากก็อาจจะต้องใช้ยาallopurinolที่มีความเสี่ยงกับการแพ้ยารุนแรง ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการใช้วิตามินซีเสริมอาหารชนิดรับประทานเพื่อลดระดับยูริกในเลือด ซึ่งหากพบความสัมพันธ์ว่าการรับประทานวิตามินซีช่วยลดระดับกรดยูริกในเลือดได้จริง ก็จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการใช้วิตามินซีเพื่อช่วยป้องกันการเกิดโรคเรื้อรังจากภาวะยูริกในเลือดสูงต่อไป

1.2 คำถามงานวิจัย

การให้วิตามินซีชนิดรับประทานขนาด 1,000 mg ต่อวันต่อเนื่องกันเป็นเวลาหนึ่งเดือน สามารถลดระดับ serum uric acid ในผู้ที่มีภาวะ hyperuricemia ได้อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อศึกษาผลของการรับประทานวิตามินซีต่อระดับกรดยูริกในเลือด ในกลุ่มผู้ที่ตรวจพบภาวะกรดยูริกในกระแสเลือดสูง โดยเป็นผู้ที่มีข้อมูลจากการตรวจเลือดประจำปีในโรงพยาบาล นครพิงค์หรือ โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านทุ่งโป่ง อำเภอแม่ริม จังหวัดเชียงใหม่และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยา เป็นกลุ่มที่มีผลการตรวจวัดระดับ uric acid สูง(ผลการตรวจระดับ uric acid ในเลือดสูงกว่า 7 mg/dl ในเพศชาย และสูงกว่า 6 mg/dl ในเพศหญิง) จำนวน 40 คน โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมจำนวน 20 คน และกลุ่มทดสอบวิจัยจำนวน 20 คน

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

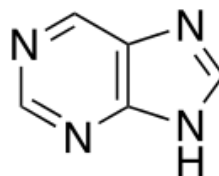
- 1) เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการป้องกันการพัฒนาไปเป็นโรค gout และโรคเรื้อรังอื่น ๆ
- 2) การรับประทานอาหารของคนไทยในปัจจุบัน มีการรับประทานอาหารแปรรูปและปรุงสำเร็จมากขึ้น เนื้อสัตว์ แป้ง น้ำอัดลม และน้ำผลไม้กล่อง จึงมีความเสี่ยงต่อภาวะ hyperuricemia มากขึ้น หากรับประทานวิตามินซีควบคู่กันจะช่วยลดความเสี่ยงต่อภาวะ hyperuricemia ได้
- 3) วิตามินซีราคาไม่แพง หาซื้อง่าย มีประโยชน์ และสามารถแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ได้อย่างปลอดภัย
- 4) การรับประทานวิตามินซีในขนาดสูงในระยะเวลานานทำให้มีความต่อเนื่องในการรับประทาน และยังลดความกังวลในการเกิดผลข้างเคียงจากการรับประทานวิตามินซี เช่น นิ่วออกซาลेटได้อีกด้วย

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และ ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

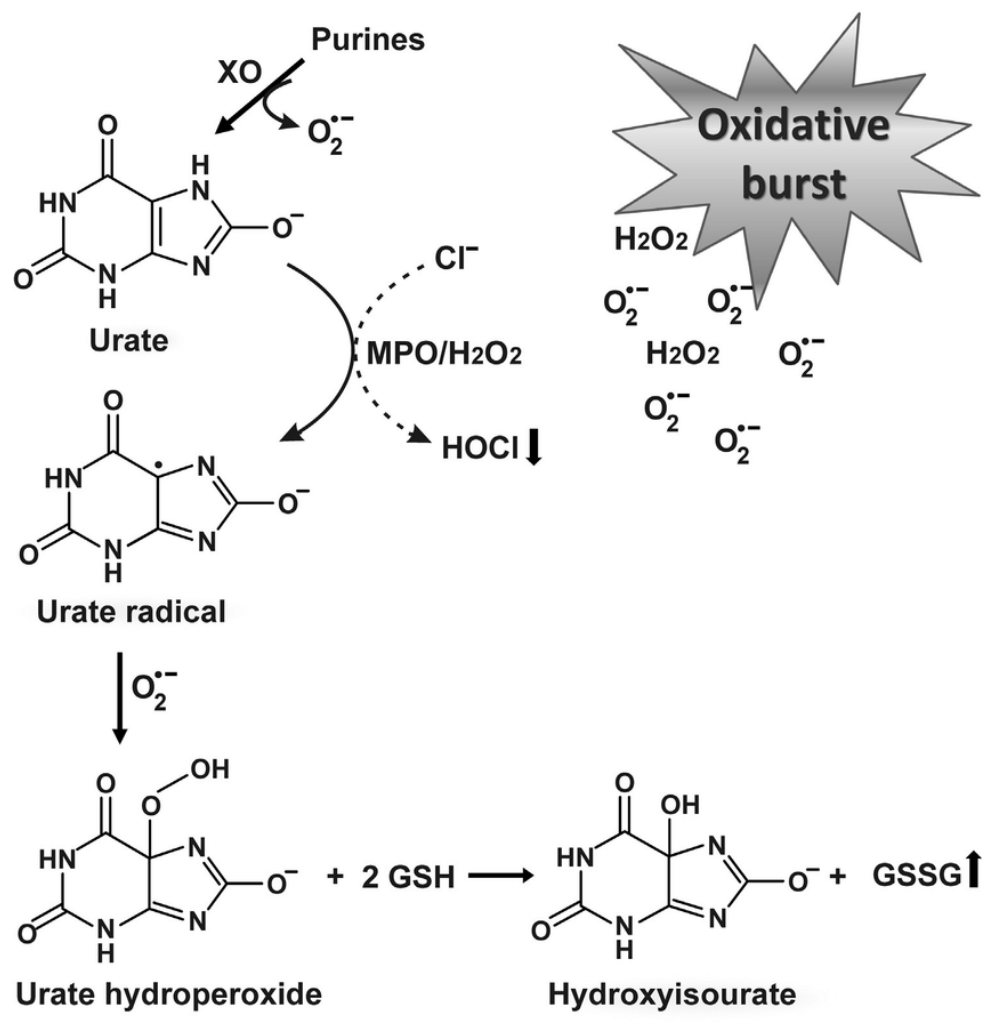
2.1 แนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

กรดยูริกเป็นของเสียที่เกิดจากการย่อยสลายของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ ซึ่งมาจากอาหารประมาณ 20% ที่เหลือ 80% เป็นส่วนที่ร่างกายสร้างขึ้นมา ส่วนมากจะกำจัดออกทางไตผ่านปัสสาวะที่เหลือส่วนน้อยขับผ่านทางอุจจาระ พิวรีนนิวคลีโอไทด์เป็นสารชีวโมเลกุลที่มีหน้าที่สำคัญในหลายกระบวนการของร่างกาย เช่น เป็นโครงสร้างพื้นฐานในการสร้างกรดนิวคลีอิกทั้ง DNA และ RNA ทำหน้าที่เป็นสารพลังงานสูง ATP ทำหน้าที่เป็นตัวส่งสัญญาณตัวที่ 2 (secondary messenger) เช่น cyclic AMP และ cyclic GMP ของกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกาย เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ตัวปัจจัยร่วม (cofactors) ต่าง ๆ รวมทั้งเป็นองค์ประกอบของโคเอนไซม์ เช่น NAD^+ (nicotinamide adenine dinucleotide), FAD (flavin adenosine dinucleotide) และ Coenzyme A, ทำหน้าที่เป็นตัวช่วยนำสารตัวกลาง (intermediates) เช่น cytidine diphosphate diacylglycerol (CDP-diacylglycerol) ในกระบวนการสังเคราะห์ไกลโคลิปิด (glycolipid synthesis) และทำหน้าที่เป็น allosteric effectors ควบคุมการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด เช่น AMP, ADP, ATP, GTP ซึ่งการรักษาสมดุลของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ในร่างกายให้มีระดับที่เหมาะสมจำเป็นต้องอาศัยกระบวนการเมตาบอลิซึมเป็นกลไกสำคัญประกอบด้วยกระบวนการหลัก คือ กระบวนการสร้าง (biosynthesis) และกระบวนการสลาย (degradation)⁽¹⁾



purine

ภาพที่ 2.1 โมเลกุลพิวรีน



ภาพที่ 2.2 กระบวนการเกิดอนุมูลอิสระจากกระบวนการสร้างกรดยูริก

กระบวนการเมตาบอลิซึมของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ (Purine nucleotide metabolism)

1. กระบวนการสังเคราะห์ (Biosynthesis pathway) เกิดขึ้นภายในเซลล์ตับ โดยขั้นตอนการสังเคราะห์ประกอบด้วย 2 กระบวนการหลัก ดังนี้

A. De novo synthesis เป็นการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ขึ้นในเซลล์จากสารตั้งต้นคือ ribose-5-phosphate โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ phosphoribosyl pyrophosphate synthetase (PRPP synthetase) อาจเรียกอีกชื่อว่า ribose-phosphate pyrophosphokinase 1 ได้สารตัวกลางคือ PRPP (phosphoribosyl pyrophosphate) ซึ่งจะถูกลดระดับต่อโดยเอนไซม์ phosphoribosyl pyro-phosphate glutamyl amidotransferase (PRPP glutamyl amidotransferase) ทำหน้าที่เป็น rate limiting step enzyme หลักของปฏิกิริยาและถูกเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องอีกหลายขั้นตอน (11 ขั้นตอน) จนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์เป็นพิวรีนนิวคลีโอไทด์ตัวแรกคือ inosine monophosphate (IMP) ซึ่ง IMP นี้จะถูกร่างกายเปลี่ยนแปลงต่อจนกระทั่งได้พิวรีนนิวคลีโอไทด์อีก 2 ตัวคือ AMP (adenosine monophosphate) และ GMP (Guanosine monophosphate) ในที่สุด (ภาพที่ 2.3)

B. Salvage pathway เป็นกระบวนการ recycle โดยการนำผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการย่อยสลายของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ ย้อนกลับ มาสร้างเป็นพิวรีนนิวคลีโอไทด์ตัวใหม่ ซึ่ง ถือเป็นวิธีที่ใช้พลังงานน้อยกว่า มีขั้นตอนที่ สั้นกว่า และใช้เวลาในการสังเคราะห์น้อยกว่า โดยอาศัยเอนไซม์สำคัญ 2 ชนิด ได้แก่ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ IMP และ GMP ในขณะที่ Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ AMP (ภาพที่ 2.3)

2. การควบคุมการสังเคราะห์ (Regulation of biosynthesis)

การควบคุมการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์เป็นกระบวนการควบคุมแบบย้อนกลับ เรียกว่า “Feedback inhibition” โดยผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาจะทำหน้าที่ไปควบคุมการทำงานของเอนไซม์ควบคุมหลักของปฏิกิริยา (rate-limiting enzymes) เพื่อควบคุมระดับของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ให้อยู่ในปริมาณที่เหมาะสม ซึ่งเกิดขึ้นที่หลายจุดในวิถีการสังเคราะห์ เริ่มตั้งแต่การสร้าง PRPP ซึ่งเป็นปฏิกิริยาแรกที่จุดนี้ ADP และ GDP จะทำหน้าที่ไปยับยั้งการทำงานของ PRPP synthetase ลำดับต่อมาคือ PRPP glutamyl amidotransferase ถูกกระตุ้นโดย PRPP แต่สามารถถูกยับยั้งโดยผลผลิตของปฏิกิริยา นอกจากนั้นจุดแยกของปฏิกิริยาการสังเคราะห์จาก IMP ไปเป็น AMP หรือ GMP มี feedback inhibition ได้ด้วย (ภาพที่ 2.3)

3. กระบวนการสลาย (Degradation)

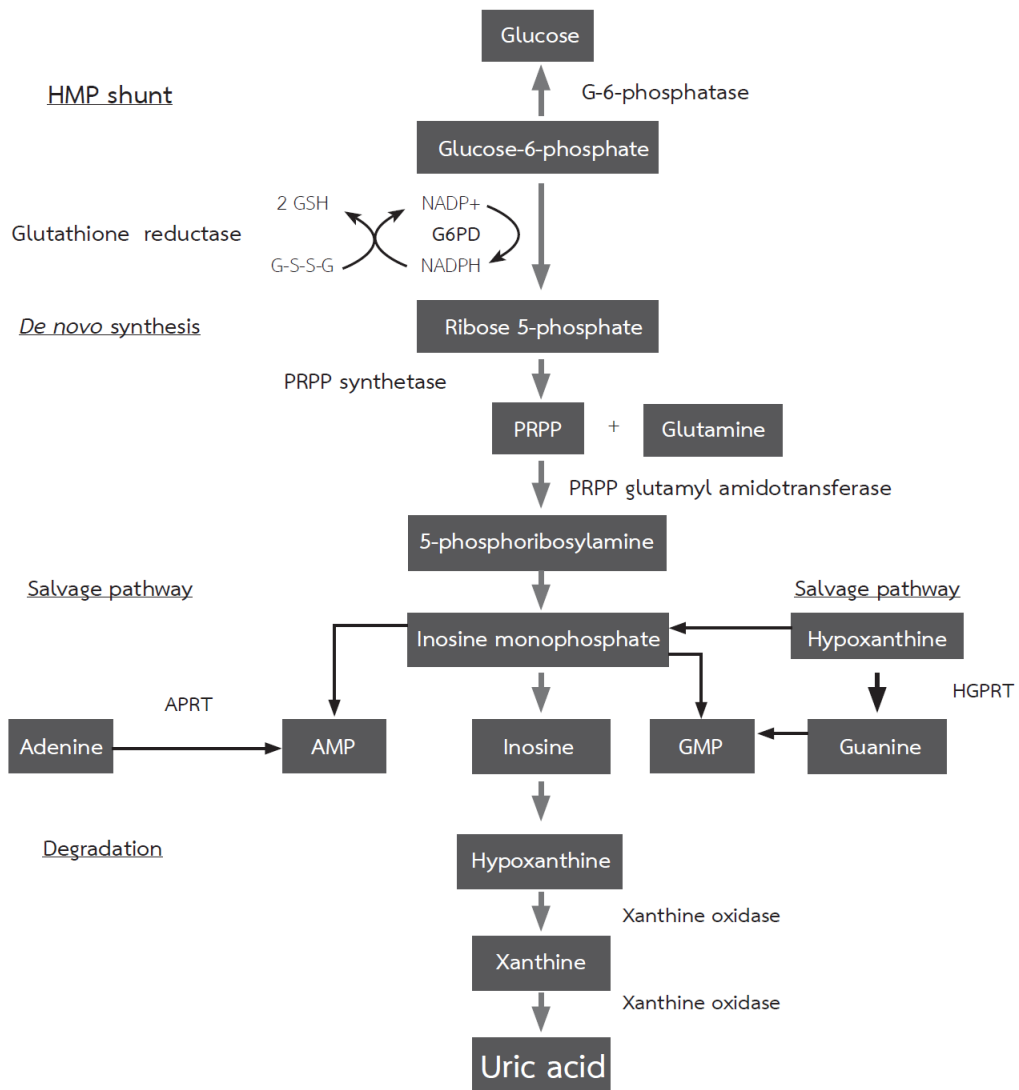
ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ผ่านทาง *De novo* biosynthesis ได้แก่ IMP, AMP, GMP และผลิตภัณฑ์ที่ได้จาก salvage pathway คือ hypoxanthine และ guanine จะถูกส่งต่อเข้าสู่วิถีการสลายของ พิวรีนนิวคลีโอไทด์ เพื่อเปลี่ยนผลิตภัณฑ์เหล่านี้ต่อไปเป็นกรดยูริก ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการสลายพิวรีนนิวคลีโอไทด์ และ จัดว่าเป็นของเสียจากกระบวนการเมตาบอลิซึม ของสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์ที่ร่างกายต้องกำจัดออกนอกร่างกาย โดยจะถูกขับออกมา กับปัสสาวะทางไต (ภาพที่ 2.3)

กรดยูริกในร่างกายเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจาก กระบวนการสลายพิวรีนนิวคลีโอไทด์ซึ่งได้จากแหล่งต่าง ๆ เช่น การเปลี่ยนของกรคนิวคลีโอไทด์จากเนื้อเยื่อ เป็นพิวรีนนิวคลีโอไทด์ และการบริโภคอาหารที่มีสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์เป็นองค์ประกอบ

คุณสมบัติทางเคมีของกรดยูริก (uric acid: 2,6,8-trihydroxypurine; C₅H₄N₄O₃) เป็นกรดอ่อน ที่มีค่าคงที่การแตกตัวของกรด 2 ค่า (weak diprotic acid) ที่ pKa₁ และ pKa₂ เท่ากับ 5.7 และ 10.3 ตามลำดับ



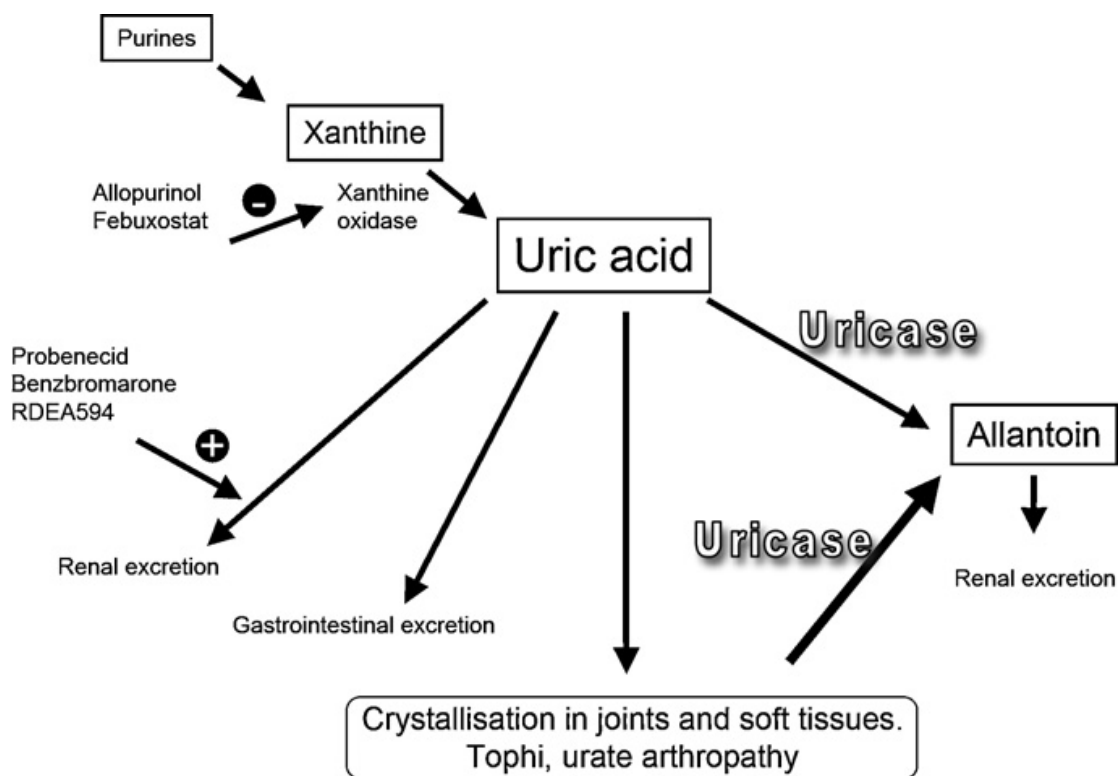
สัดส่วนระหว่างกรดยูริกและยูเรตไอออน ในระบบไหลเวียนจะมีค่าคงที่ที่ค่าพีเอชหนึ่งๆ ที่ค่าพีเอชปกติของร่างกาย (physiological pH) ในหลอดเลือดแดง ที่ค่าพีเอช = 7.4 ปฏิกิริยาจะเคลื่อนไปด้านขวา ดังนั้น กรดยูริกส่วนใหญ่กว่าร้อยละ 98 ที่หมุนเวียนอยู่ในระบบไหลเวียนเลือด จะอยู่ในรูปของยูเรต หรือ ยูเรตไอออน (urate anion) แต่ในปัสสาวะที่ค่าพีเอช ประมาณ 5.3 จะอยู่ในรูปของกรดยูริก ซึ่งละลายน้ำได้น้อยกว่าในรูปที่เป็นยูเรตไอออน จึงส่งผลกระทบต่อความสามารถในการละลายและการขนส่ง เนื่องจากยูเรตไอออนไม่สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไปได้ จำเป็นต้องอาศัยตัวช่วย คือ ตัวขนส่ง (transporters) เพื่อช่วยขับกรดยูริกออกนอกร่างกาย ถ้าในปัสสาวะมีความเป็นกรดสูงจะยิ่งทำให้มีแนวโน้มต่อการตกตะกอนและเพิ่มความเสี่ยงต่อนิ่วในไตมากขึ้น ความสามารถในการละลายน้ำของยูเรตในพลาสมาที่ค่าพีเอช 7.4 มีค่าจำกัดที่ 6.8 mg/dL หรือ 405 μmol/l ดังนั้น ยูเรตที่มีระดับความเข้มข้นสูง เกินค่าปกติที่เหนือจุดอิ่มตัว (supersaturation) จึงตกผลึกได้ง่าย⁽¹⁾



ภาพที่ 2.3 กรดยูริกเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของสารพิวรีนนิวคลีโอไทด์ โดยผ่านความสัมพันธ์เชื่อมโยงของทั้งวิธีการสังเคราะห์แบบ *De novo* biosynthesis, salvage pathway และวิธีการสลาย

(G6PD=Glucose-6-phosphate dehydrogenase, PRPP= Phosphoribosyl pyrophosphate, HGPRT = Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, APRT = Adenine phosphoribosyltransferase, AMP = Adenosine monophosphate, GMP = Guanosine monophosphate)

ที่มา: <http://www.slideshare.net/ranajni09/purine-catabolism>



คำจำกัดความของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงคือ ภาวะที่ร่างกายมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่าปกติ โดยเพศชายมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเพศหญิงมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 6.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เมื่ออิงตามคุณสมบัติทางเคมีซึ่งมีการตกผลึกของเกลือยูเรตในเนื้อเยื่อเมื่อมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 6.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่ 37 องศาเซลเซียส⁽²⁾

สาเหตุหลักที่ทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดสูง และเกิดเป็นโรคเกาต์

โดยปกติมนุษย์สร้างกรดยูริกเฉลี่ยวันละ 600-800 มิลลิกรัมผ่านกระบวนการสังเคราะห์ โดยมีหลายเอนไซม์ควบคุมกระบวนการนี้ จากนั้นจะเข้าสู่กระบวนการสลาย และสุดท้ายขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ การเกิดภาวะยูริกสูงสามารถเกิดจากความผิดปกติของระบบการทำงานของเอนไซม์ในการสร้างกรดยูริกตามภาพที่ 2.3 ส่งผลทำให้มีการสร้างกรดยูริกที่มากเกินไปจนทำให้เกิดภาวะกรดยูริกสูงในกระแสเลือดตามมา และถ้ากรดยูริกสูงมากเกินไปเกินความสามารถในการขับออกของไต และหรือประสิทธิภาพในการกรองของไตที่ลดลง จะทำให้เกิดการตกตะกอนของผลึกเกลือยูเรตในข้อ และเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายจนพัฒนาเป็น โรคเกาต์ในที่สุด

ระบบการรักษาสมดุลของยูเรตในร่างกาย (urate homeostasis) จึงขึ้นกับสมดุลระหว่างกระบวนการผลิต กระบวนการขับออก และการดูดกลับกรดยูริก ซึ่งเป็นระบบการทำงานที่ซับซ้อนที่เกิดขึ้น ภายในเซลล์ของท่อไต และในเซลล์ของลำไส้ ภาวะกรดยูริกสูงส่วนใหญ่มักมีสาเหตุจากการขับกรดยูริกออกทางไต ได้ลดลง (underexcretion) มีมากถึง ร้อยละ 90 ในขณะที่พบจากสาเหตุของการสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้น (overproduction) มีเพียงร้อยละ 10 และมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคเกาต์ จะมีปัญหาของการขับกรดยูริกทางปัสสาวะลดลง ดังนั้นสาเหตุหลักที่สำคัญของการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเกิดจากสองสาเหตุคือการสร้างกรดยูริกมากกว่าปกติ และการขับกรดยูริกออกทางไตลดลง

1. การสร้างกรดยูริกเพิ่มขึ้น (Urate overproduction)

จากภาพที่ 2.3 จะพบว่า มีระบบเอนไซม์หลายระบบทั้งในขั้นตอนการสังเคราะห์ และการสลายที่ควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมของพิวรีนนิวคลีโอไทด์ ถ้าเกิดความผิดปกติของการทำงานของเอนไซม์ตัวใดตัวหนึ่งในกระบวนการ ก็อาจเป็นสาเหตุของภาวะกรดยูริกสูงในเลือดได้ เช่น มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ PRPP synthetase ในกระบวนการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์จะนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของระดับ PRPP ทำให้มีการสังเคราะห์พิวรีนนิวคลีโอไทด์ และสร้างเป็นกรดยูริกเพิ่มมากขึ้นด้วย หรือกระบวนการควบคุมการทำงานแบบย้อนกลับของเอนไซม์ PRPP glutamylamido-transferase บกพร่องจะทำให้เอนไซม์กระตุ้นการสังเคราะห์สารพิวรีนนิวคลีโอไทด์อย่างต่อเนื่อง หรือการขาดเอนไซม์ HPGRT ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญใน salvage pathway ทำให้มีการคั่งของ hypoxanthine และ guanine มากจนเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นกรดยูริกมากขึ้น รวมทั้งการขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphatase หรือมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ glutathione reductase ก็ส่งผลให้กรดยูริกเพิ่มมากขึ้นได้ นอกจากนี้การสร้างกรดยูริกที่มากเกินไปอาจจะเกิดเนื่องมาจากการสลายตัวของกรดนิวคลีโอติกในเนื้อเยื่อในกลุ่มผู้ป่วย myeloproliferative และ lymphoproliferative disorders เช่น leukemias และ lymphomas ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาหรือเคมีบำบัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิดภาวะของกรดยูริกในเลือดสูงอย่างเฉียบพลัน รวมทั้งเกิดภาวะแทรกซ้อน จากการตกตะกอนของผลึกยูริกในไต (uric acid nephropathy) ได้ง่าย ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่เหนี่ยวนำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

2. การขับกรดยูริกออกทางไตลดลง (Underexcretion of uric acid)

กรดยูริกจะถูกขับออกทางไตและลำไส้ โดยประมาณสองในสามหรือร้อยละ 70 ของกรดยูริกจะถูกขับออกทางไตผ่านทางปัสสาวะ มีเพียงหนึ่งในสามหรือร้อยละ 30 ของกรดยูริกจะถูกขับออกทางลำไส้ ไตจึงเป็นตัวการสำคัญในการขับกรดยูริกออกนอกร่างกาย กระบวนการขับกรดยูริกออกทางไตจะประกอบด้วย 4 กระบวนการ ได้แก่ การกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration), การดูดกลับก่อนการขับออก (presecretory reabsorption), การขับออก (tubular secretion) และการดูดกลับภายหลังการขับออก (postsecretory reabsorption) โดยยูเรตเกือบทั้งหมดถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส และถูกดูดกลับเกือบทั้งหมดบริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) โดยอาศัยตัวขนส่งยูเรตที่สำคัญหลายชนิดบริเวณส่วนยอดของเยื่อบุผิว (apical membrane) และส่วนด้านข้างต่อเนื้อเยื่อด้านข้างของเยื่อบุผิว (basolateral membrane) ของเซลล์ท่อไตส่วนต้น ตามความแตกต่างของความเข้มข้น (concentration gradient) ของยูเรตไอออนซึ่งภายใต้สภาวะปกติ มีเพียงร้อยละ 5-10 ของยูเรตที่ถูกกรองจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะ และปริมาณของยูเรตมากกว่าร้อยละ 90 จะถูกดูดกลับ ดังนั้นระดับความเข้มข้นของกรดยูริกในปัสสาวะจึงถูกกำหนดโดยกระบวนการขนส่งที่ท่อไตเป็นหลัก

ถ้าอัตราการสร้างของกรดยูริกไม่สมดุลกับการขับออกโดยมีอัตราการขับออกต่ำกว่าการสร้าง จะเกิดภาวะยูริกในเลือดสูง และเพิ่มโอกาสการตกตะกอนและสะสมผลึกยูเรตตามส่วนต่าง ๆ ในร่างกาย กลไกของการขับกรดยูริกผ่านทางตัวขนส่งยูเรตนั้นเป็นกระบวนการที่มีความซับซ้อนและยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างแน่ชัด

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์⁽²⁾

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบในโรคเกาต์ (definite diagnosis) คือ ตรวจพบผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรต (monosodium urate crystal) ในน้ำไขข้อหรือก้อนโทฟัส จะมีลักษณะเป็นรูปเข็มเมื่อตรวจผ่านกล้องจุลทรรศน์และมีคุณสมบัติ negative birefringent เมื่อตรวจผ่านกล้องจุลทรรศน์ชนิด compensated polarized light ในระยะที่มีการอักเสบเฉียบพลัน (acute) จะพบผลึกดังกล่าวอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดขาว

ในกรณีที่ไม่สามารถทำการตรวจน้ำไขข้อจะใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์ของ Rome (Rome criteria) โดยอาศัยเกณฑ์สองในสามข้อ ดังต่อไปนี้

1. ข้อบวมเจ็บเกิดขึ้นทันทีทันใดและหายภายใน 2 สัปดาห์
2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ชายและมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้หญิง
3. พบก้อนโทฟัส (tophus)

เกณฑ์ยูริกที่ต้องรักษา⁽²⁾

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาลดกรดยูริกสำหรับผู้ป่วยโรคเกาต์ ได้แก่ มีข้ออักเสบกำเริบเป็นๆ หายๆ บ่อยกว่าสองครั้งต่อปี, มีข้ออักเสบเรื้อรัง, มีปุ่มโทฟัส, พบความผิดปกติทางภาพรังสีกระดูกและข้อ ซึ่งเข้าได้กับโรคเกาต์, มีภาวะ uric acid nephropathy และมีความจำเป็นต้องได้รับยาขับปัสสาวะอย่างต่อเนื่อง

ยายับยั้งการสร้างกรดยูริก (Uricosstatic agent)

Allopurinol

Allopurinol เป็นยาที่มักใช้ในการรักษาโรคเกาต์เรื้อรังโดยจะเริ่มยาในขนาดต่ำ 50 – 100 มิลลิกรัมต่อวันก่อนแล้วปรับเพิ่มครั้งละ 50 – 100 มิลลิกรัมต่อวันทุก 1 – 4 สัปดาห์จนสามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายโดยขนาดยาสูงสุดที่ใช้คือ 900 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจากยามี active metabolite ที่มีระยะครึ่งชีวิต (half life) ยาวจึงสามารถให้ยาวันละครั้งได้โดยยาชนิดนี้จะถูกขับออกทางไตดังนั้นในผู้ป่วยไตวายจึงควรปรับลดขนาดยาตามการทำงานของไตแต่ถ้าระดับกรดยูริกในเลือดยังไม่ถึงเป้าหมายพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยาสูงกว่าระดับที่แนะนำแต่ควรเพิ่มครั้งละน้อย ๆ อย่างช้า ๆ และติดตามผลข้างเคียงของยาอย่างใกล้ชิดหรือหากการทำงานของไตยังบกพร่องไม่มากค่า creatinine clearance (CCr) มากกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาทีที่สามารถพิจารณาให้ยาที่ออกฤทธิ์เร่งการขับกรดยูริกออกทางไต (uricosuric agents) เช่น benzbromarone ร่วมกันได้

ผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น ผื่นพบได้ร้อยละ 2 อาการคลื่นไส้ อาการท้องร่วง อาการปวดศีรษะ และกลุ่มอาการภูมิคุ้มกันไวเกิน (allopurinol hypersensitivity syndrome) พบได้ร้อยละ 0.3 ลักษณะสำคัญคือ ไข้ ผื่นแพ้ยาอย่างรุนแรง (Steven-Johnson syndrome, exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis) ตรวจพบเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia) อาการตับอักเสบรุนแรงและมีการทำงานของไตบกพร่อง โดยการแพ้ยาชนิดนี้มักพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่แล้ว ในผู้ป่วยที่ใช้ยาแอมพิซิลลิน (ampicillin) หรือยาขับปัสสาวะ (thiazide) ร่วมด้วย

กลุ่มยาเร่งการขับกรดยูริกทางไต (Uricosuric agents)

ควรพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะน้อยกว่า 800 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยาหรือมีประวัติแพ้ยา allopurinol หรือ อาจใช้ร่วมกับยา allopurinol ใน

กรณีที่ใช้ยา allopurinol ขนาดสูงแล้วยังไม่ได้ผลตามเป้าหมายแต่ประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดของ probenecid และ sulfinpyrazone ค่อนข้างดีกว่า allopurinol

ยากลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะได้ ดังนั้นไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในปัสสาวะมากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อวัน และหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคนิ่วในทางเดินปัสสาวะหรือมีประวัติเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ ควรแนะนำผู้ป่วยให้ดื่มน้ำวันละมากกว่า 2 ลิตร หรือเปลี่ยนสถานะของปัสสาวะให้เป็นด่าง (alkalinization urine pH 6.5-7) โดยให้ potassium citrate หรือ potassium bicarbonate หรือ sodamint

Sulfinpyrazone

เป็นอนุพันธ์ของยา phenylbutazone นอกจากใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือดแล้วยังมีฤทธิ์ต้านการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด (anti-platelet aggregation) สามารถใช้ลดอาการกำเริบของข้ออักเสบและลดขนาดของก้อนโทฟัสได้ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไตค่า CCr น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที โดยขนาดยาที่ใช้คือ 200-800 มิลลิกรัมต่อวันจะแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาเริ่มจาก 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น ภาวะอาหารอักเสบบ มีเลือดออกในทางเดินอาหาร พบน้ำคั่งในร่างกาย รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด และด้อยประสิทธิภาพการทำงานของไต ส่วนผลข้างเคียงที่พบน้อย เช่น กดไขกระดูก และตับอักเสบ ยาชนิดนี้มีปฏิกิริยากับยาอื่น เช่น sulfonamide, sulfonylurea, warfarin, และ aspirin ยาแอสไพรินจะยับยั้งการขับกรดยูริกของยา sulfinpyrazone

Probenecid

เป็นยาที่ใช้รักษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ยามีประสิทธิภาพสูงในการลดระดับกรดยูริกแต่ค่อนข้างดีกว่า sulfinpyrazone โดยขนาดยาที่ใช้คือ 500-3000 มิลลิกรัมต่อวัน จะแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เริ่มด้วยขนาด 250 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น ภาวะอาหารอักเสบบ กรดไหลย้อน ผื่นคัน ไข้ และ นิ่วในทางเดินปัสสาวะ ยานี้มีปฏิกิริยากับยาอื่น เช่น methotrexate, ketorolac, furosemide, sulfonylurea, penicillin, ampicillin, nafcillin, rifampicin, indomethacin, dapsone, heparin (ลดเมตาบอลิซึมของ heparin), aspirin (ยับยั้งการขับกรดยูริกของ probenecid)

Benzbromarone

ประสิทธิภาพในการลดกรดยูริกในกระแสเลือดเทียบเท่า Allopurinol แต่สูงกว่า probenecid และสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (ค่า CCr มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มิลลิลิตรต่อนาที) รวมทั้งผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไต ขนาดยาที่ใช้ 25 – 200 มิลลิกรัมต่อวัน ให้อาหารครั้ง พบผลข้างเคียง เช่น อาการท้องเสียไม่รุนแรง อาการข้างเคียงที่สำคัญคือ hepatic necrosis พบน้อยเพียง 1 ใน 17000 ราย แต่เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ จึงควรติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรกหลังจากที่ได้รับยาชนิดนี้ และยานี้ยังเสริมฤทธิ์ของ warfarin ให้มากขึ้นดังนั้นแพทย์ต้องลดขนาดยา warfarin ลงรวมทั้งเจาะเลือดเพื่อติดตามค่า INR และหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยา troglitazone เพราะอาจส่งเสริมให้เกิดภาวะตับอักเสบรุนแรงได้

ยาอื่นๆ

มีการศึกษาพบว่ายาบางชนิดสามารถช่วยลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ เช่น ยาลดความดันโลหิต losartan และ ยาลดไขมันในเลือด fenofibrate ยาสองชนิดนี้มีฤทธิ์ช่วยเร่งการขับกรดยูริกออกทางไตดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงหรือไขมันในเลือดสูงร่วมกับโรคเกาต์อาจพิจารณาให้ยาเหล่านี้ได้

Urate reabsorptive transporters) : URAT1 (urate transporter 1/organic anion exchanger)

เป็นตัวขนส่งที่มีหน้าที่หลักในการรักษาสมดุลของยูเรต (urate homeostasis) URAT1 เป็นโปรตีนที่ถูกถอดรหัสมาจากยีน *SLC22A12* (solute carrier family 22 organic anion/ cation transporter member 12) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 (11q13.1) การศึกษาครั้งแรกจากฐานข้อมูลยีน (gene databases) โดย Enomoto (Enomoto et al.,2002) ค้นพบลำดับของเบสบนโครโมโซมคู่ที่ 11 ที่ถอดรหัสได้โมเลกุลที่มีความคล้ายคลึงกับโปรตีน organic anion transporter-like (OAT-like) molecules และในปัจจุบันยีนนี้ คือ *SLC22A12* ถอดรหัสให้โปรตีนที่ชื่อว่า urate transporter 1 (URAT1) โปรตีน URAT1 ทำหน้าที่เป็นโปรตีนเชื่อมเซลล์จะพบเฉพาะบริเวณเซลล์ส่วนยอดของเยื่อผิวท่อไตส่วนต้น (proximal renal tubular epithelial cells) ซึ่งทำหน้าที่หลักในการดูดซึมยูเรตที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสแล้ว โดยจะทำการแลกเปลี่ยนกับคลอไรด์ไอออนหรือไอออนลบอื่นๆเพื่อคืนกลับสู่กระแสเลือด

วิธีที่นิยมใช้ในการศึกษาคุณสมบัติการแสดงออกของโปรตีนขนส่ง (expression/ functional studies) คือ การศึกษาการแสดงออกของยีนใน *Xenopus* oocytes เมื่อทำการศึกษา URAT1 ที่มีการแสดงออกแบบ heterologous expression ใน *Xenopus* oocytes พบว่ามีการเพิ่มการดูดซึมยูเรตเข้าสู่ oocytes อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการแลกเปลี่ยนกับ organic monocarboxylate anions หลายชนิด ได้แก่ lactate และ nicotinate โดย URAT1 messenger RNA มีการแสดงออกในระดับสูงที่บริเวณไต ที่ตำแหน่ง brush border membrane ของท่อไตส่วนต้นแสดงให้เห็นได้ว่าโปรตีนดังกล่าววางตัวอยู่ที่ส่วนยอดของเซลล์ที่ในท่อไต เพื่อทำหน้าที่ในการดูดซึมยูเรตจากการกรองโดยผ่านที่โกลเมอรูลัส แล้วส่งต่อไปยังเซลล์ท่อไตส่วนต้นต่อไป

หลักฐานสำคัญที่สุดที่แสดงให้เห็นว่า URAT1 มีบทบาท สำคัญในการควบคุมจัดการยูเรตที่ไตในมนุษย์มาจากการค้นพบการกลายพันธุ์ของ URAT1 ทั้งใน แบบ homozygous state หรือ compound heterozygous state ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะ idiopathic renal hypouricemia ซึ่งเป็นโรคที่พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยจะมีระดับของยูเรตในเซรัมต่ำที่ ประมาณ 30-60 $\mu\text{M/L}$ (0.5-1.0 mg/dL) และมีระดับของยูเรตในปัสสาวะสูง ซึ่งสัมพันธ์เชื่อมโยงกับอัตราการเพิ่มขึ้นของค่า FEUA สูงถึงร้อยละ 20-90 จากค่าปกติที่ร้อยละ 10 จึงเพิ่มโอกาสในการตกตะกอนของยูเรต และเกิดนิ่วในไตได้สูงมาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่แสดงอาการผิดปกติ แต่การที่ผู้ป่วยออกกำลังกายอาจเหนียวนาให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้ (Exercise-Induced Acute Renal Failure; EIARF) นอกเหนือจากการกลายพันธุ์ดังกล่าวแล้ว ผลการศึกษาของ GWAS พบว่าความหลากหลายของการแปรผันในลำดับเบสของยีน *SLC22A12* ในรูปแบบสโนปส์ (SNPs) มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับความแปรผันของระดับของกรดยูริก โดยได้ทำการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่ของชาติอื่น ได้แก่ ประชากรแอฟริกัน-อเมริกัน ประชากรในแถบหมู่เกาะแปซิฟิกและประชากรสูงอายุชาวยุโรป พบข้อมูลที่ได้ช่วยสนับสนุนอย่างชัดเจนว่า URAT1 เป็น luminal pathway หลักของกระบวนการดูดซึมกลับยูเรตในมนุษย์

ถึงแม้ว่า URAT1 จะมีบทบาทหน้าที่สำคัญ ในการควบคุมสมดุลของยูเรต แต่ความรู้ความเข้าใจในการทำหน้าที่ควบคุมการดูดซึมกลับที่ท่อไต (renal tubular reabsorption) ของ URAT1 เพียงตัวเดียวยังไม่สมบูรณ์เพียงพอที่จะใช้อธิบายถึงระบบการขนส่งยูเรตภายในไตทั้งในคนปกติและในผู้ป่วยโรคเกาต์ได้ทั้งหมด

แนวทางปฏิบัติของผู้ป่วยกรดยูริกในเลือดสูง⁽²⁾

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะไม่มีอาการแสดงทางคลินิกของโรคเกาต์ ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยทุกรายที่ยังไม่มีอาการแสดงใด ๆ โดยจะมีแนวทางในการปฏิบัติดังนี้

1. ค้นหาสาเหตุหรือโรคที่ทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ชักประวัติ ตรวจร่างกาย หรือส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ผู้ป่วยที่พบสาเหตุให้แก้ไขสาเหตุนั้น จากนั้นเจาะเลือดติดตามอีก 1-2 ครั้ง ห่างกันนานประมาณ 1-2 เดือน เพื่อติดตามระดับกรดยูริกในเลือดได้ลดลงเป็นปกติหรือไม่

2. พิจารณาส่งตรวจกรดยูริกในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ประวัติครอบครัวเป็นนิ่ว หรือโรคเกาต์ตั้งแต่อายุน้อย
- ตรวจพบนิ่วในทางเดินปัสสาวะ
- อายุน้อยกว่า 30 ปี

3. พิจารณาให้ยาลดกรดยูริกในเลือด เมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

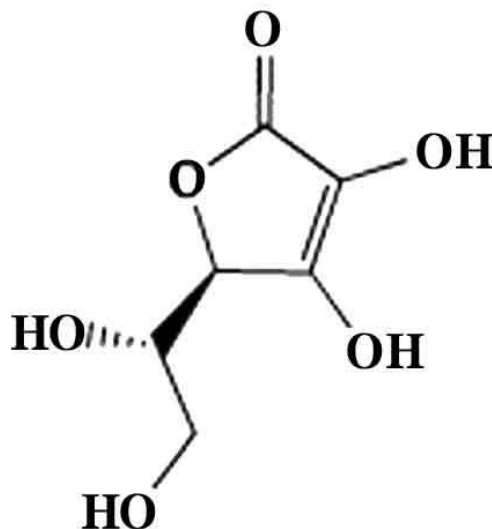
- ปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะมากกว่า 1,100 มิลลิกรัมต่อวัน
- มีแผนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดหรือต่อมน้ำเหลืองเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ **tumor lysis syndrome**

4. ค้นหาและรักษาโรคอื่น ๆ ซึ่งมักพบร่วมกับโรคเกาต์ เช่น โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก

5. ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตที่ทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง เช่น ควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน งดดื่มสุรา งดหรือลดอาหารบางชนิดที่จะทำให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้น (สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2555)

วิตามินซี

หรือรู้จักกันในชื่อ ascorbic acid เป็น water-soluble vitamin ซึ่งจำเป็นต่อการพัฒนาและเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย โดยปกติแล้วสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมไม่สามารถสร้างวิตามินซีขึ้นเองได้ จึงได้รับวิตามินซีจากการรับประทานอาหารต่าง ๆ เข้าไป เช่น บรอกโคลี พริกหวาน กะหล่ำปลี กล้วย ฝรั่ง



ภาพที่ 2.4 สูตร โครงสร้าง กรดแอสคอร์บิก (Ascorbic acid)

ที่มา: biology.ipst.ac.th

วิตามินซีเป็นสารอาหารจำเป็นสำหรับสัตว์บางชนิดรวมทั้งมนุษย์ วิตามินซีนั้นประกอบด้วยสารประกอบทางเคมีที่ทั่วไปที่เรียกว่า vitamer ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกันหลายชนิด กรดแอสคอร์บิกและเกลือแอสคอร์เบต เช่น sodium ascorbate และ calcium ascorbate ใช้ในการทำอาหารเสริม ซึ่งเกลือจะย่อยสลายเป็น ascorbate ซึ่งทั้ง ascorbate และ ascorbic acid ในร่างกายสามารถเปลี่ยนรูปไปมาได้ขึ้นอยู่กับระดับความเป็นกรดในร่างกาย ส่วนรูปแบบโมเลกุลที่ออกซิไดซ์ เช่น DHA สามารถเปลี่ยนกลับเป็น ascorbic acid ด้วย reducing agent

ในประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อนุญาตให้มีข้อความแสดงคุณสมบัติของวิตามินซีดังต่อไปนี้คือ

1. มีส่วนช่วยในการทำหน้าที่ตามปกติของระบบภูมิคุ้มกัน
2. มีส่วนช่วยในการปกป้องเซลล์จากอนุมูลอิสระ
3. มีส่วนช่วยในกระบวนการต่อต้านอนุมูลอิสระ
4. ช่วยให้หลอดเลือดแข็งแรง
5. มีส่วนช่วยในการสร้างคอลลาเจน
6. มีส่วนช่วยในการสร้างคอลลาเจนเพื่อการทำงานตามปกติของฟัน
7. มีส่วนช่วยในการสร้างคอลลาเจนเพื่อการทำงานตามปกติของกระดูก
8. มีส่วนช่วยในการสร้างคอลลาเจนเพื่อการทำงานตามปกติของกระดูกอ่อน
9. มีส่วนช่วยในการสร้างคอลลาเจนเพื่อการทำงานตามปกติของผิวหนัง
10. เพิ่มการดูดซึมเหล็ก
11. มีส่วนช่วยให้ร่างกายได้รับพลังงานจากเมตาบอลิซึมตามปกติ
12. มีส่วนช่วยในการทำงานตามปกติของระบบประสาท
13. มีส่วนช่วยในการคืนสภาพของรีดิวซ์วิตามินอี

Pharmacodynamics⁽¹⁾

วิตามินซีเป็น cofactor ในปฏิกิริยาที่อาศัยเอนไซม์ของร่างกายมนุษย์ ทำหน้าที่ทางชีววิทยาที่จำเป็นหลายแบบ การสังเคราะห์คอลลาเจน กระบวนการรักษาแผล รวมทั้งการป้องกันเลือดออกจากหลอดเลือดฝอย การขาดวิตามินซีในมนุษย์ทำให้เกิดความบกพร่องในการสังเคราะห์คอลลาเจน ส่งผลให้ผู้ป่วยซึ่งมีอาการของโรคโลหิตจางมีอาการมากขึ้น บทบาทของวิตามินซีอีกอย่างก็คือ antioxidant โดยจ่าย electron ให้กับปฏิกิริยาเคมีทั้งอาศัยและไม่อาศัย enzyme หลายชนิด และจึงเปลี่ยนสภาพไปเป็นแบบออกซิไดซ์ โดยอาจเป็น semidehydroascorbic acid หรือ dehydroascorbic acid ซึ่งสามารถรีดิวซ์กลับสภาพเดิมด้วยกลไกอาศัย enzyme โดยใช้เมแทบอลิต์คือ NADPH และ Glutathione

Pharmacokinetics⁽¹⁾

การดูดซึม

จากข้อมูลของสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐ ร่างกายของมนุษย์มีการดูดซึมวิตามินซีได้ 70%-90% เมื่อรับประทานในปริมาณ 30-180 มิลลิกรัมต่อวัน หากรับประทานมากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน จะดูดซึมได้น้อยกว่า 50% การที่วิตามินซีขนส่งผ่านลำไส้ทั้งด้วยกลไกที่ไวและไม่ไวกลูโคส การมีน้ำตาลในลำไส้มากจะทำให้ดูดซึมวิตามินซีช้าลง

ร่างกายมนุษย์มีการดูดซึมวิตามินซีทั้ง โดยการแพร่ธรรมดา และการขนส่งแบบ active transport โปรตีนขนส่งที่อาศัยโซเดียมและเป็นเพื่อการขนส่งแบบ active transport คือ Sodium-Ascorbate Co-Transporters (SVCTs) และ Glucose transporters (GLUTs) ซึ่งโปรตีน SVCT1 และ SVCT2 นำเข้า ascorbate ในสภาพ reduce ผ่านช่องทางเยื่อหุ้มเซลล์ ส่วนตัวขนส่งกลูโคส GLUT1 และ GLUT3 สามารถที่จะขนส่งวิตามินซีในรูปแบบ dehydroascorbic acid เท่านั้น แม้ว่า dehydroascorbic acid จะดูดซึมได้ในอัตราที่สูงกว่า ascorbate แต่ dehydroascorbic acid ที่พบในเนื้อเยื่อและกระแสเลือดจะมีค่าต่ำ เนื่องจากโดยปกติแล้วเซลล์จะทำการเปลี่ยน dehydroascorbic acid ให้เป็น ascorbate อย่างรวดเร็ว

การขนส่ง

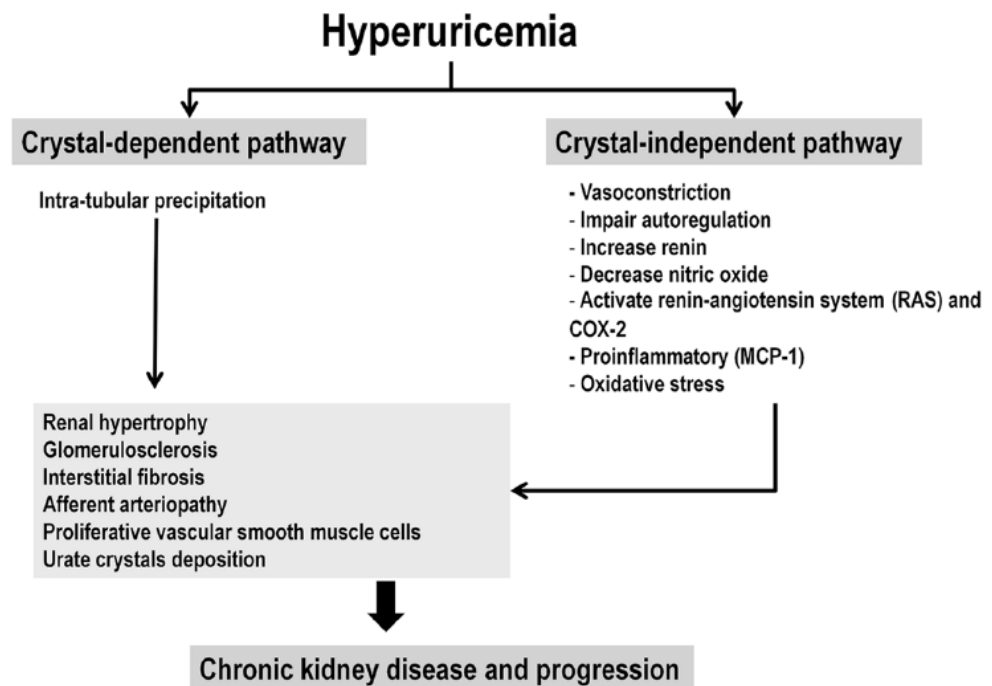
SVCTs อาจจะเป็นระบบขนส่งวิตามินซีหลักของร่างกาย แต่เม็ดเลือดแดง ซึ่งเมื่อเจริญเต็มที่ จะเสียโปรตีน SVCT ไป ทั้งในสัตว์ที่ไม่สังเคราะห์เช่น มนุษย์ และสังเคราะห์วิตามินซีเช่น หนู เซลล์ส่วนใหญ่จะมีระดับ ascorbic acid สูงกว่าในเลือดมาก ซึ่งปกติระดับ serum ascorbic acid จะอยู่ที่ 50 $\mu\text{mol/L}$ เช่น ascorbic acid ในต่อมหมวกไตและต่อมใต้สมองอาจสูงกว่า 2,000 $\mu\text{mol/L}$ และในกล้ามเนื้อมีระดับ ascorbic acid ที่ 200-300 $\mu\text{mol/L}$ โดยการทำหน้าที่เป็น coenzyme ของ ascorbic acid ไม่จำเป็นต้องมีความเข้มข้นสูงมากขนาดนี้ ดังนั้นจึงอาจมีหน้าที่อื่นของวิตามินซีซึ่งยังไม่ปรากฏ การที่ในอวัยวะมีความเข้มข้นของวิตามินซีแตกต่างกันทำให้ระดับวิตามินซีในกระแสเลือดไม่สามารถจะเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีถึงการขาดวิตามินซีของร่างกาย และอาการขาดวิตามินซีในระดับต่าง ๆ ยังแสดงออกได้ไม่เท่ากันในแต่ละบุคคลอีกด้วย

การขับออก

ascorbic acid จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ช่วงที่ได้รับวิตามินซีในปริมาณน้อยจะดูดซึมกลับแทนที่จะขับวิตามินซีออก และเมื่อความเข้มข้นของวิตามินซีในเลือดมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 1.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีการดูดซึมวิตามินซีกลับลดลงโดยส่วนเกินถูกร่างกายขับออกทางปัสสาวะ มนุษย์สามารถแปลง dehydroascorbic acid กลับเป็น ascorbate ได้ดีกว่าหนูตะเภา ดังนั้นร่างกายจึงขาดวิตามินซีได้ช้ากว่า

กรดยูริกสูงในร่างกายกับโรคไต

โรคเกาต์เกิดจากระดับกรดยูริกสูงในร่างกายเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยโรคเกาต์ส่วนใหญ่มีความผิดปกติของการขับแอมโมเนียทางปัสสาวะ ทำให้ปัสสาวะเป็นกรด เพิ่มความเสี่ยงในการสะสมของ urate crystals ทำให้เกิดก้อนนิ่วและมีการอุดตันภายในท่อไต และเกิดพยาธิสภาพของไตขึ้น ปัจจุบันเชื่อว่ากรดยูริกเป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งทำให้เกิดการอักเสบ กระตุ้นการสร้าง monocyte chemoattractant protein-1 ในผนังหลอดเลือดผ่าน nuclear transcription factor และ mitogen-activated protein kinase ทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ⁽¹¹⁾ กรดยูริกยังส่งผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือดที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการอุดตันภายในหลอดเลือด⁽¹²⁾ กรดยูริกยังสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของ muscle cell บริเวณ vessel wall โดยกระตุ้นผ่านระบบ COX-2 และ renin-angiotensin system (RAS) ดังนั้นหากให้ยากกลุ่ม COX-2 inhibitor หรือ angiotensin II type 1 receptor blocker จะสามารถลดการแบ่งตัวเซลล์กล้ามเนื้อบริเวณ vessel wall ได้⁽¹³⁾ การวิจัยในกลุ่มสัตว์ทดลอง ด้วยการให้ oxonic acid ในการยับยั้งการทำงานของ uricase enzyme เพื่อทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดของสัตว์ทดลองสูงขึ้น ส่งผลกระตุ้นการทำงานของ renin-angiotensin system และยับยั้ง neuronal nitric oxide synthase⁽¹⁴⁾ และกระตุ้นให้เกิดภาวะ oxidative stress ในไต เกิดความดันโลหิตสูง และเกิดพยาธิสภาพของไต⁽¹⁵⁾ ดังนั้นกลไกดังกล่าวสามารถอธิบายการเกิดภาวะไตเรื้อรังได้นอกเหนือจากการอุดตันจากการสะสมของกรดยูริกภายในท่อไต ดังแสดงในรูป



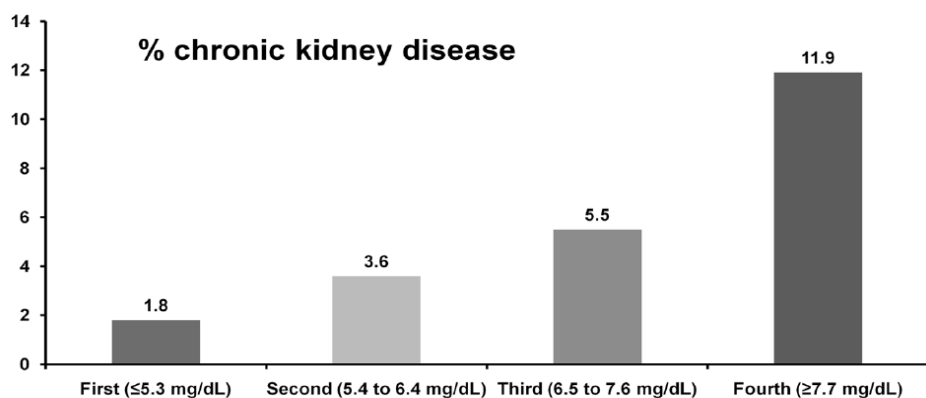
ภาพที่ 2.5 การเกิดพยาธิสภาพไตเรื้อรังจากภาวะ hyperuricemia

กรดยูริกทำให้เกิดพยาธิสภาพไตเรื้อรัง

การวิจัยในกลุ่มสัตว์ทดลองพบว่าคนที่ร่างกายมีระดับกรดยูริกสูงส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพของไต โดยเกิดจากความดันของหลอดเลือดภายในไตเพิ่มขึ้น เกิดภาวะ albuminuria และเมื่อติดตามต่อไปอีก 6 เดือน พบการเกิดพยาธิสภาพไตแบบ glo-merulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis โดยไม่พบการสะสมของ urate crystals ซึ่งแตกต่างจาก chronic urate nephropathy⁽¹⁶⁾ ซึ่งลักษณะพยาธิสภาพของไตที่เกิดจากภาวะ hyperuricemia สามารถพบการสะสมคอลลาเจน osteopontin และ macrophage เพิ่มขึ้นบริเวณท่อไตร่วมด้วย⁽¹⁴⁾

การวิจัยระยะต่อมาพบว่าเกิดโรคไตเรื้อรังในสัตว์ทดลอง เกิดระดับกรดยูริกในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง พบ albuminuria เพิ่มขึ้น การทำงานของไตลดลง และการเกิดพยาธิสภาพของไตจาก interstitial fibrosis, glo-merulosclerosis และ renal hypertrophy สูงกว่าในกลุ่มที่มีโรคไตเรื้อรังอย่างเดียว⁽¹⁷⁾ พบการสร้าง cyclooxygenase-2 บริเวณผนังหลอดเลือด การแบ่งตัวของ smooth muscle cells เพิ่มขึ้นและหลอดเลือดในไตมีการหนาตัวขึ้น ในสัตว์ทดลองที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงและมีพยาธิสภาพไตเรื้อรัง ดังนั้นข้อมูลดังกล่าวจึงแสดงให้เห็นว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงร่วมกับโรคไตเรื้อรังส่งผลเพิ่มความเสื่อมในการทำงานของไตและการเกิดพยาธิสภาพไต

จากการวิจัยที่ผ่านมายังค้นพบว่า ผู้ที่มีภาวะ hyperuricemia โดยมีค่าความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติ ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ chronic urate nephropathy อย่างไรก็ตามการวิจัยในปัจจุบันพบว่า ภาวะ hyperuricemia เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญซึ่งส่งผลให้เกิดโรคไตเรื้อรัง การวิจัยในกลุ่มประชากรทหารไทยและเรือญาติจำนวน 5,546 ราย โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามระดับ serum uric acid พบว่ากลุ่มที่ serum uric acid มากกว่า 5.4 มก./ดล. มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง ตั้งแต่ 2.38 ถึง 10.94 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่ serum uric acid น้อยกว่า 5.4 มก./ดล. ดังแสดงในแผนภาพ⁽¹⁸⁾



แผนภูมิที่ 2.1 ความชุกของโรคไตเรื้อรังกับระดับ serum uric acid

จากการติดตามศึกษาในกลุ่มประชากรประเทศญี่ปุ่น 6,400 ราย เป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่าเมื่อทำการวิเคราะห์ตัดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ในการเกิดโรคไตเรื้อรังออกไปแล้ว กลุ่มที่มี serum uric acid มากกว่า 8.0 มก./ดล. มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น 2.9 เท่าในเพศชาย และ 10.0 เท่าในเพศหญิง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี serum uric acid น้อยกว่า 5.0 มก./ดล.⁽¹⁹⁾

การวิจัยของ Cardiovascular Health Study และ Atherosclerosis Risks in Communities ติดตามกลุ่มประชากรสหรัฐอเมริกาจำนวน 13,338 ราย เป็นระยะเวลา 8 ปี พบว่าการเพิ่มขึ้นของ serum uric acid ทุก 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพิ่มอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังในกลุ่มที่การทำงานของไตน้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ประมาณร้อยละ 7-11⁽²⁰⁾

การติดตามศึกษาในกลุ่มประชากรออสเตรเลียจำนวน 21,475 ราย เป็นระยะเวลา 7 ปี พบว่าระดับ serum uric acid ระหว่าง 7.8 ถึง 8.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมากกว่า 9.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง 1.74 และ 3.12 เท่าตามลำดับ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี serum uric acid น้อยกว่า 7.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁽²¹⁾ ข้อมูลดังกล่าวข้างต้นสนับสนุนว่าภาวะ hyperuricemia เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคไตเรื้อรัง

2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

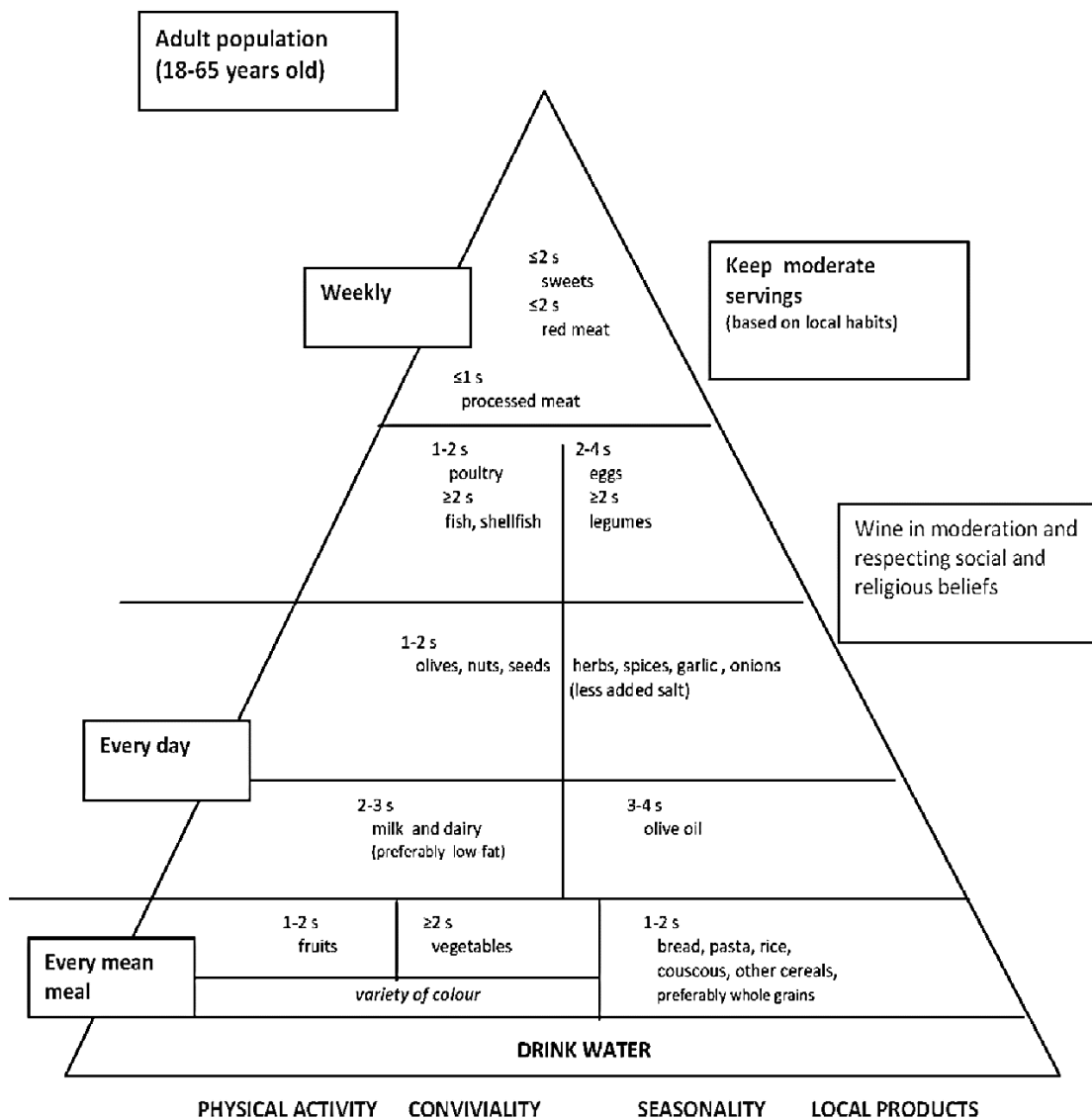
จากผลการศึกษาพบว่าวิตามินซีสามารถส่งผลลดระดับ serum uric acid ได้โดยผ่าน 3 กลไกหลัก คือ

1. วิตามินซีออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม urate กลับสู่ร่างกายโดยการยับยั้งที่ URAT1 ซึ่งเป็นโปรตีนขนส่งที่ไต เพิ่มการขับกรดยูริกทางไต ส่งผลให้ระดับ serum uric acid ลดลงตามมา (uricosuric effect) ^(22,23,24,25)
2. เพิ่มสัดส่วนการขับออกของกรดยูริกที่ไต (renal fraction clearance of uric acid) ⁽²⁶⁾
3. วิตามินซีมีฤทธิ์ antioxidant จึงส่งผลให้การสร้างกรดยูริกจากภาวะ oxidative stress ในร่างกายลดลง ^(27,28)

ความสามารถของวิตามินซีในการลดระดับกรดยูริกนี้ มีข้อมูลสนับสนุนจากหลายการวิจัย ซึ่งพบว่าการรับประทานวิตามินซีขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเกาต์ได้ เช่น Huang et al., 2005 ทำการศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับวิตามินซี ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเกาต์ 184 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับประทานวิตามินซี 500 มิลลิกรัมต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน มีระดับ serum uric acid ลดลงประมาณ 0.5 mg/dL. และกลุ่มที่ได้ยาหลอกมี serum uric acid ลดลงประมาณ 0.09 mg/dL. การศึกษาของ Choi และคณะ(Choi et al., 2008) ทำการค้นหาค่าความสัมพันธ์ระหว่างผู้ที่รับประทานวิตามินซีกับ gout incidence โดยใช้หลักเกณฑ์ในประเมินโรค gout จากแบบสอบถาม มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 46,994 คนพบว่าเพศชายที่รับประทานอาหารที่มีวิตามินซีและอาหารเสริมวิตามินซีรวมกัน 1,500 มิลลิกรัม/วัน ขึ้นไปมีความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ลดลง 45% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้รับประทานอาหารเสริมวิตามินซีและอาหารที่มีวิตามินซีรวมกันขนาดต่ำกว่า 250 มิลลิกรัม/วัน นอกจากนี้จากผลการศึกษาวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ (meta-analysis) ของ Juraschek และคณะ (Juraschek et al., 2011) ได้วิเคราะห์ผลจากงานวิจัยแบบสุ่มที่ทำในมนุษย์ โดยการใช้อาหารเสริมวิตามินซีชนิดรับประทาน ระยะเวลาการทดลองต้องไม่น้อยกว่าหนึ่งสัปดาห์ มีการหาค่าเฉลี่ยและค่าความแปรปรวนของกรดยูริกเมื่อเสร็จสิ้นงานวิจัย โดยคัดจากงานวิจัยที่ตีพิมพ์จำนวน 2,082 เรื่อง เหลือจำนวน 13 เรื่อง พบว่าการรับประทานวิตามินซีขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 30 วัน ส่งผลให้ serum uric acid ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่ากลางอยู่ที่ประมาณ 0.35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ของการรับประทานวิตามินซีและการลดลงของระดับ serum uric acid เช่น การศึกษาของ Stamp et al., 2013 ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มี serum uric acid มากกว่า 6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จำนวน 40 ราย โดยแบ่งผู้ร่วมวิจัยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาจำนวน 20 ราย แล้วแบ่งเป็นกลุ่มย่อยออกเป็นกลุ่มที่เริ่มให้วิตามินซีขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่เริ่มให้ยาอัลโลพิวรินอลขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยา อัลโลพิวรินอลขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน อยู่แล้วแต่ระดับกรดยูริกยังไม่ลดลง ศึกษาโดยแบ่งกลุ่มย่อยออกเป็นกลุ่มที่ได้ยาเดิมต่อแต่ทำการเพิ่มรับประทานวิตามินซีขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวันร่วมด้วย และอีกกลุ่มให้เพิ่มขนาดยาอัลโลพิวรินอลอีก 100 มิลลิกรัมต่อวัน ทำการศึกษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าทั้งกลุ่มที่เริ่มต้นด้วยการให้วิตามินซีอย่างเดียวหรือให้ยาอัลโลพิวรินอลร่วมกับวิตามินซีเสริม มีผลลดระดับ serum uric acid ได้ต่ำกว่ากลุ่มที่เริ่มรักษาด้วยยาอัลโลพิวรินอลอย่างเดียวหรือเพิ่มขนาดยา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสรุปได้ว่าผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์ไปแล้ว แม้ว่าจะให้การรักษาภาวะยูริกสูงในเลือดโดยการเริ่มให้วิตามินซีหรือให้วิตามินซีร่วมกับการให้ยา allopurinol ก็ไม่สามารถลดภาวะยูริกในเลือดสูงได้ ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยที่มีมาก่อนหน้านี้ที่การให้อาหารเสริมวิตามินซีสามารถลดระดับ serum uric acid ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในคนสุขภาพดีและผู้ที่มียูริกสูงซึ่งยังไม่ได้เป็นโรคเกาต์

MODERN MEDITERRANEAN DIET PYRAMID



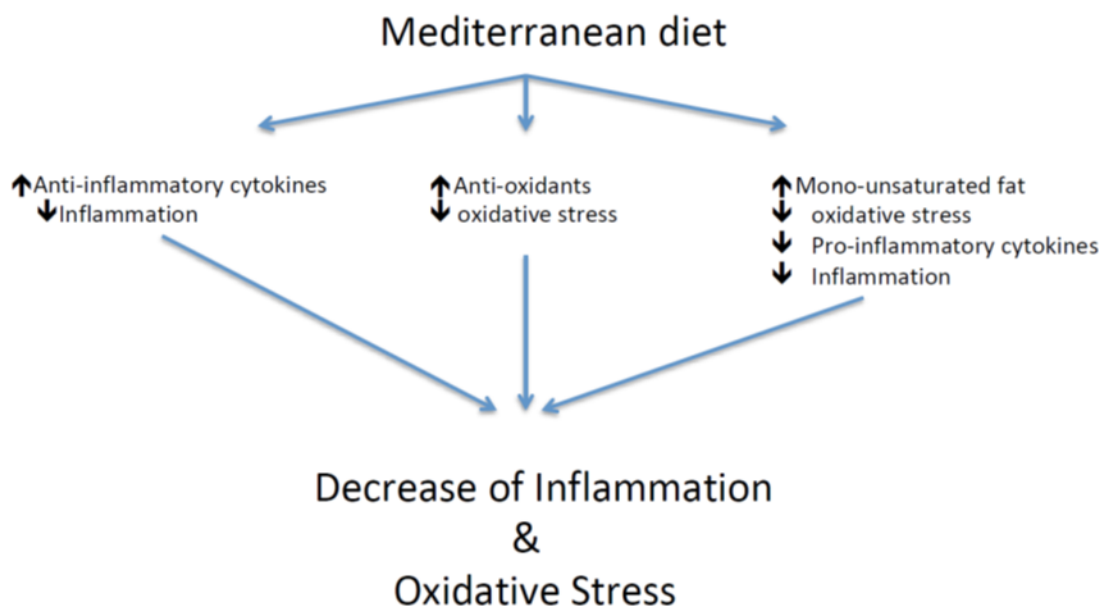
ภาพที่ 2.6 Modern mediterranean diet pyramid

อาหารเมดิเตอร์เรเนียนซึ่งเน้นไปที่อาหารกลุ่มซีเรียล (ขนมปัง ข้าวโอ๊ต ซีเรียลโฮลเกรน) ผลไม้ ผัก ถั่วและพืชตระกูลถั่ว ซึ่งควรบริโภคทุกวัน เนื่องจากอาหารเหล่านี้อุดมไปด้วยไฟเบอร์และสารต้านอนุมูลอิสระ การบริโภคน้ำมันมะกอกแทนที่ไขมันอิ่มตัวในรูปแบบอื่นๆ เช่น เนยจากสัตว์และมาการีน ผลิตภัณฑ์นม โดยเฉพาะโยเกิร์ตและชีส สามารถบริโภคระดับปานกลางจนถึงบริโภคทุกวัน ในขณะที่การบริโภคปลาและสัตว์ปีก ควรบริโภคประมาณสองครั้งต่อสัปดาห์

ไข่สามารถรับประทานได้ถึง 4-7 ฟอง/สัปดาห์ ส่วนบนของพีระมิดคืออาหารที่ควรบริโภคน้อยครั้งในแต่ละเดือน เช่น เนื้อแดง และของหวาน^(29,30)

ในขณะที่เครื่องดื่มน้ำตาลสามารถบริโภคต่อวันได้ไม่เกิน 1 ดั้มมาตรฐานสำหรับเพศหญิง และ 2 ดั้มมาตรฐานสำหรับเพศชาย หากไม่มีภาวะเสี่ยงที่ไม่ควรดื่มน้ำตาลร่วมด้วย โดยแนะนำให้ดื่มน้ำเปล่าเนื่องจากมีสารฟลาโวนอยด์และสารต้านอนุมูลอิสระ นอกจากนี้แนะนำให้ออกกำลังกายอย่างเหมาะสมในระดับปานกลางทุกวัน โดยรักษาน้ำหนักตัวให้อยู่ในระดับปกติเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคจากภาวะน้ำหนักเกิน⁽³¹⁾

Mediterranean diet อุดมไปด้วยวิตามิน สารต้านอนุมูลอิสระ และมีคุณสมบัติต้านการอักเสบ โดยกระบวนการลด pro-inflammatory cytokines เพิ่ม anti-inflammatory cytokines และลด oxidative stress⁽³²⁾



ภาพที่ 2.7 กลไกการต้านอนุมูลอิสระของอาหารเมดิเตอร์เรเนียน

จากตัวอย่างงานวิจัย 3 งานที่ศึกษาผลของอาหารเมดิเตอร์เรเนียนต่อภาวะกรดยูริกเกินในเลือดและโรคเกาต์คือ การศึกษาของ Ikaria การศึกษาของ ATTICA และการศึกษาของ PREDIMED

การศึกษาของ Ikaria ซึ่งดำเนินการวิจัยในเกาะอีเจียนตะวันออกเฉียงของกรีซ ในกลุ่มตัวอย่างเพศหญิง 281 คนและเพศชาย 257 คน ที่มีอายุไม่ต่ำกว่า 65 ปี ซึ่งไม่มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และประเมินผลของอาหารเมดิเตอร์เรเนียนต่อระดับกรดยูริก โดยเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้คือแบบสอบถามความถี่ของอาหาร (FFQ) ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มอาหารและเครื่องดื่มที่บริโภคทุกวันหรือทุกสัปดาห์ได้แก่ เนื้อแดงและผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์ ปลาและอาหารทะเล สัตว์ปีก นมและผลิตภัณฑ์นมอื่น ๆ ผลไม้ ผัก พืชตระกูลถั่ว ธัญพืชที่ยังไม่แปรรูป กาแฟ ชา น้ำอัดลม และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่ากลุ่มตัวอย่างมีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลงโดยไม่ขึ้นอยู่กับการทำงานของไต ดัชนีมวลกาย และลักษณะทางคลินิกอื่น ๆ

การศึกษาของ ATTICA ซึ่งดำเนินการวิจัยในกรีซ มีกลุ่มตัวอย่างรวม 2380 ประกอบด้วยเพศชายและหญิงที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (CHD และ CVD) หรือโรคไต (CKD) โดยตัดกลุ่มตัวอย่างซึ่งรับประทานยาที่อาจมีผลต่อระดับกรดยูริกในกระแสเลือดออก และมีการประเมินภาวะโภชนาการโดยใช้ MedDietScore อาหาร 9 กลุ่มที่ประเมินใน MedDietScore ได้แก่ ธัญพืชไม่ขัดสี ผลไม้ ผัก พืชตระกูลถั่ว มันฝรั่ง ปลา เนื้อแดง สัตว์ปีกและผลิตภัณฑ์จากนม (ชีส โยเกิร์ต ฯลฯ) รวมถึงการใช้น้ำมันมะกอกในการปรุงอาหารทุกวันและการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในแต่ละวันพบว่า การบริโภคผลิตภัณฑ์จากนมวัว กาแฟ และแอลกอฮอล์ในปริมาณไม่เกินที่กำหนด มีแนวโน้มว่าจะสามารถลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือดได้

การศึกษาของ PREDIMED ดำเนินการวิจัยในสเปนในกลุ่มตัวอย่างรวม 4449 คน ซึ่งมีอายุ 55-80 ปี โดยแบ่งอาหารที่รับประทานเป็น 14 ชนิด และตรวจสอบผลของการรับประทานอาหารต่อระดับกรดไขมันในกระแสเลือด การวิจัยนี้ใช้เวลา 5 ปี โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือ กลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพียงโรคเดียว และกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ 3 ข้อขึ้นไป (ความดันโลหิตสูงตั้งแต่ 140/90mmHg หรือรับประทานยาลดความดันโลหิตอยู่, เพศชายซึ่งมีค่า HDL \leq 40mg/dl เพศหญิงซึ่งมีค่า HDL \leq 50mg/dl, LDL \geq 150mg/dl, คัชนีมวลกาย \geq 25 kg/m², เพศชายอายุ \leq 55 ปี และเพศหญิงอายุ \leq 60 ปี ซึ่งมีประวัติโรคหัวใจในครอบครัว) เกณฑ์การคัดออกคือ BMI \geq 40 kg/m² มีภาวะโรคเรื้อรังอื่น ๆ ผู้ที่ดื่มสุราหรือใช้ยาเสพติด รวมถึงผู้ที่มีประวัติแพ้มะกอก น้ำมันมะกอกหรือแพ้ถั่ว แบ่งกลุ่มตัวอย่างให้รับประทานอาหาร 3 รูปแบบ กลุ่มแรกรับประทานอาหารแบบเมดิเตอร์เรเนียนเสริมด้วย extra virgin olive oil (MEDIET + EVOO) กลุ่มที่ 2 รับประทานอาหารแบบเมดิเตอร์เรเนียนเสริมด้วยถั่ว (MEDIET + NUTS) และกลุ่มที่ 3 รับประทานอาหารไขมันต่ำ ผลการวิจัยพบว่ากลุ่มตัวอย่าง 44% ทั้งเพศชายและหญิงในทุกกลุ่มอายุที่รับประทานอาหารแบบเมดิเตอร์เรเนียนมีระดับกรดไขมันในกระแสเลือดลดลงและมีผลลัพธ์ที่คล้ายคลึงกันในกลุ่มตัวอย่างซึ่งน้ำหนักเกิน ความดันโลหิตสูง ผู้ที่สูบบุหรี่และผู้ที่ไม่สูบบุหรี่

น้ำตาลฟรุกโตสกับภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์

การบริโภคน้ำตาลฟรุกโตสในสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นอย่างมากนับตั้งแต่มีการนำน้ำเชื่อมข้าวโพดฟรุกโตสสูง (HIGH FRUCTOSE CORN SYRUP, HFCS) ในปี 1967⁽³³⁾ HFCS เป็นผลิตภัณฑ์ที่ทำจากข้าวโพดและมักจะมียุงค์ประกอบของฟรุกโตส 42% (HFCS-42) หรือฟรุกโตส 55% (HFCS-55) และมีข้อได้เปรียบทางการค้าหลายประการซึ่งเหนือกว่าน้ำตาลผลึก (ซูโครส) ซึ่งเป็นสารให้ความหวานรุ่มก่อน ทั้งในด้านการขนส่งและการผสมกับเครื่องดื่มต่าง ๆ และยังสามารถผลิตได้ในประเทศเป็นส่วนใหญ่อีกด้วย ทำให้การบริโภคเครื่องดื่มที่ประกอบด้วย HFCS เพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา และน้ำอัดลมได้กลายเป็นเครื่องดื่มยอดนิยมในสหรัฐอเมริกา⁽³⁴⁾ ในช่วงปี 2520-2540 การบริโภคน้ำอัดลมเพิ่มขึ้น 61% ในสหรัฐอเมริกา⁽³⁵⁾ ซึ่งมีส่วนทำให้การบริโภคแคลอรีทั้งหมดเพิ่มขึ้นในช่วงเวลาเดียวกัน⁽³⁶⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำตาลฟรุกโตสกับระดับกรดยูริกในกระแสเลือด

ในช่วงสองสามทศวรรษที่ผ่านมาในสหรัฐอเมริกา การบริโภคน้ำอัดลมและน้ำตาลฟรุกโตสที่เพิ่มขึ้นอย่างมาก ซึ่งมีแนวโน้มเป็นไปในทางเดียวกับการเพิ่มขึ้นของระดับความชุกของโรคเกาต์^(37, 38, 39, 40)

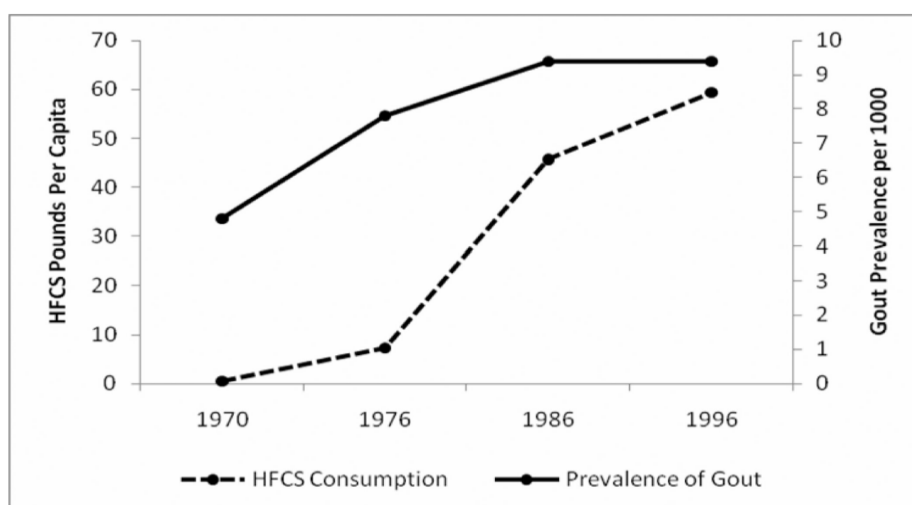


Figure 1. The relationship between high fructose corn syrup (HFCS) consumption and gout prevalence in the US

แผนภูมิที่ 2.2 ความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นของการบริโภคน้ำตาลฟรุกโตสและระดับความชุกของโรคเกาต์ในสหรัฐอเมริกา

กลไกของน้ำตาลฟรุกโตสทำให้เกิดการกระตุ้นการผลิตกรดไขมัน โดยเพิ่มการย่อยสลาย ATP เป็น AMP ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของกรดไขมัน^(41,42,43) และด้วยเหตุนี้หลังจากรับประทานน้ำตาลฟรุกโตส ระดับกรดไขมันในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นภายในไม่กี่นาที⁽⁴³⁾

การศึกษาของ NHANES III พบว่าการบริโภคเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลฟรุกโตสสูง ทั้งแบบตั้งคราะห์ (เช่น น้ำอัดลมเครื่องดื่มต่าง ๆ) และน้ำตาลฟรุกโตสจากธรรมชาติ (เช่น น้ำส้ม) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับกรดไขมันในกระแสเลือด⁽⁴⁴⁾ นอกจากปริมาณการบริโภค น้ำตาลฟรุกโตสต่อวันยังมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มระดับกรดไขมันในเลือดอีกด้วย (ความแตกต่างของระดับกรดไขมันในกระแสเลือดระหว่างการบริโภคน้ำตาลฟรุกโตส >75 มก./วัน เมื่อเปรียบเทียบกับ การบริโภคน้ำตาลฟรุกโตส <10 มก./วัน คือ 0.88 มก./ดล.) ในทางตรงกันข้าม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มเครื่องดื่มประเภทไม่มีน้ำตาลกับระดับกรดไขมันในเลือด จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นการสนับสนุนแนวคิดที่ว่า การบริโภคน้ำตาลฟรุกโตสในปริมาณที่เพิ่มขึ้นนำไปสู่ภาวะกรดไขมันในกระแสเลือดสูงได้

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 กลุ่มประชากรตัวอย่าง

กลุ่มประชากร เป็นผู้ที่ตรวจพบภาวะกรดยูริกในกระแสเลือดสูง โดยเคยเข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปีในโรงพยาบาลนครพิงค์หรือโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านทุ่งโป่ง อำเภอมะเริม จังหวัดเชียงใหม่และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่ได้รักษาด้วยการรับประทานยา

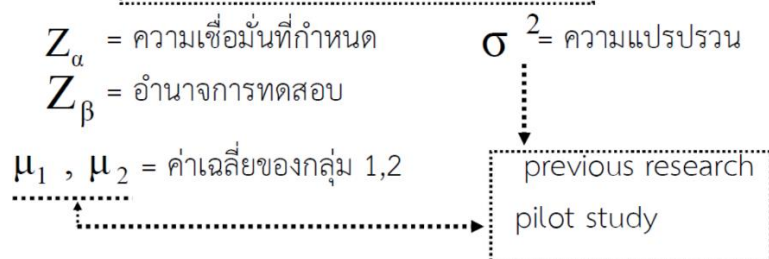
กลุ่มประชากรตัวอย่าง เป็นกลุ่มที่มีผลการตรวจวัดระดับ uric acid สูง(ผลการตรวจระดับ uric acid ในเลือดสูงกว่า 7 mg/dl ในเพศชาย และสูงกว่า 6 mg/dl ในเพศหญิง) จำนวน 40 คน โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็น 2 กลุ่ม คือ

- กลุ่มควบคุม จำนวน 20 คน
- กลุ่มทดสอบวิจัย จำนวน 20 คน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม อิสระต่อกัน
(ทดสอบสมมติฐาน)

$$n/gr = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$



$$n/gr = 2(1.96+0.84)^2(1)^2 / (8.0-7.1)^2$$

$$= 17.42 \text{ คน/กลุ่ม}$$

โดยมีเกณฑ์การคัดเข้าโครงการวิจัย (Inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้าโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- เป็นคนสัญชาติไทยโดยกำเนิด
- อายุระหว่าง 25 – 65 ปี
- มีผลการตรวจระดับ uric acid ในกระแสเลือดสูงกว่า 7 mg/dl ในเพศชาย และสูงกว่า 6 mg/dl ในเพศหญิง โดยทั้งสองเพศต้องตรวจพบค่ายูริกสูงมาก่อนไม่ต่ำกว่า 3 เดือนก่อนเริ่มทำการวิจัย

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

- ต้องไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์
- ไม่เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวาน, ไตวายเรื้อรัง, leukemia, G6PD
- ไม่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ polycythemia, hypothyroidism
- ไม่รับประทานยาที่มีผลต่อระดับ uric acid ในกระแสเลือด
- ไม่เป็นผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ไม่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ
- ไม่สูบบุหรี่
- ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นนิ้ว หรือเป็น โรคเกาต์ตั้งแต่อายุน้อย
- ไม่เป็นผู้ที่รับประทานวิตามินรวมเป็นประจำเกิน 3 เดือน ก่อนหน้าการเข้าร่วมโครงการวิจัย
- ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่มีอาการของโรคเกาต์ระหว่างการวิจัย หรือแพทย์พิจารณาส่งจ่ายยาลดกรดยูริกในกระแสเลือดระหว่างการเข้าร่วมโครงการวิจัย
- ผู้ที่เริ่มการรับประทานวิตามินรวมระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย
- ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรับประทานวิตามินซี เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสียรุนแรง เกิดนิ่วในไต

วิตามินซีที่ใช้ในการทดสอบวิจัย วิตามินซีชนิดรับประทาน ขนาดเม็ดละ 1,000 มิลลิกรัม
ของบริษัทแบลคมอล ในหนึ่งเม็ดประกอบด้วย

วิตามินซี 1,000 มิลลิกรัม ในรูปแอสคอร์บิกแอซิด (ascorbic acid) 400 มิลลิกรัม โซเดียมแอสคอร์เบท (sodium ascorbate) 350 มิลลิกรัม และแคลเซียมแอสคอร์เบท (calcium ascorbate) 400 มิลลิกรัม

โรสฮิป ทราย ฟรุท (rose hip dry fruit) 250 มิลลิกรัม ในรูปโรสาคานินาฟรุทเอกแทรกท์ (rosa canina fruit extract) 41.7 มิลลิกรัม

ไบโอฟลาโวนอยด์ (bioflavonoid) 25 มิลลิกรัม

ลูทีน (lutein) 50 มิลลิกรัม

เฮสเพอริดีน (hesperidin) 50 มิลลิกรัม

อะซีโรลา ทราย ฟรุท (acerola dry fruit) 50 มิลลิกรัม

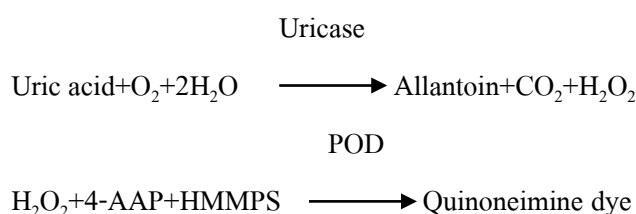
- รับประทานหลังอาหารเช้าวันละหนึ่งเม็ด ถ้าลืมนึกได้ในวันนั้นให้ทานทันทีที่นึกได้
- ถ้าลืมนานเกินไปอีกหนึ่งวันไม่ต้องทานเพิ่มเป็นสองเม็ดข้ามไปเลย
- ถ้าลืมนานห้าวันให้ออกจากการทดลองซึ่งจะมีการนับเม็ดยาโดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยนำขวดยามาคืนเพื่อตรวจสอบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยปฏิบัติตามคำแนะนำ

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ใช้การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการโดยการเจาะเลือด เพื่อตรวจวัดระดับ serum uric acid ด้วยวิธี uricase (Beckman AU 680 Analyzer) ที่ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

วิธีการ uricase มีหลักการทำงาน ดังนี้

การทดสอบ uric acid เป็นปฏิกิริยา 2 ส่วน uric acid จะถูก oxidize เป็น allantoin โดยเอนไซม์ uricase พร้อมกับการผลิต hydrogen peroxide (H₂O₂) ซึ่ง H₂O₂ จะทำปฏิกิริยากับ 4-aminoantipyrine (4-AAP) และ N-(3-sulfopropyl)-3-methoxy-5-methylaniline (HMMPS) ในภาวะที่มี peroxidase (POD) เกิดเป็น quinoneimine dye ผลการเปลี่ยนแปลงในการดูดแสงที่ 604 nm เป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของ uric acid ในตัวอย่างตรวจ การกำหนดค่า 2 ส่วน (R1/R2) ของการทดสอบนี้ช่วยลดการรบกวนจาก ascorbic acid ด้วยการรวม ascorbic oxidase ไว้ในส่วน R1 ของการทดสอบ



น้ำยา

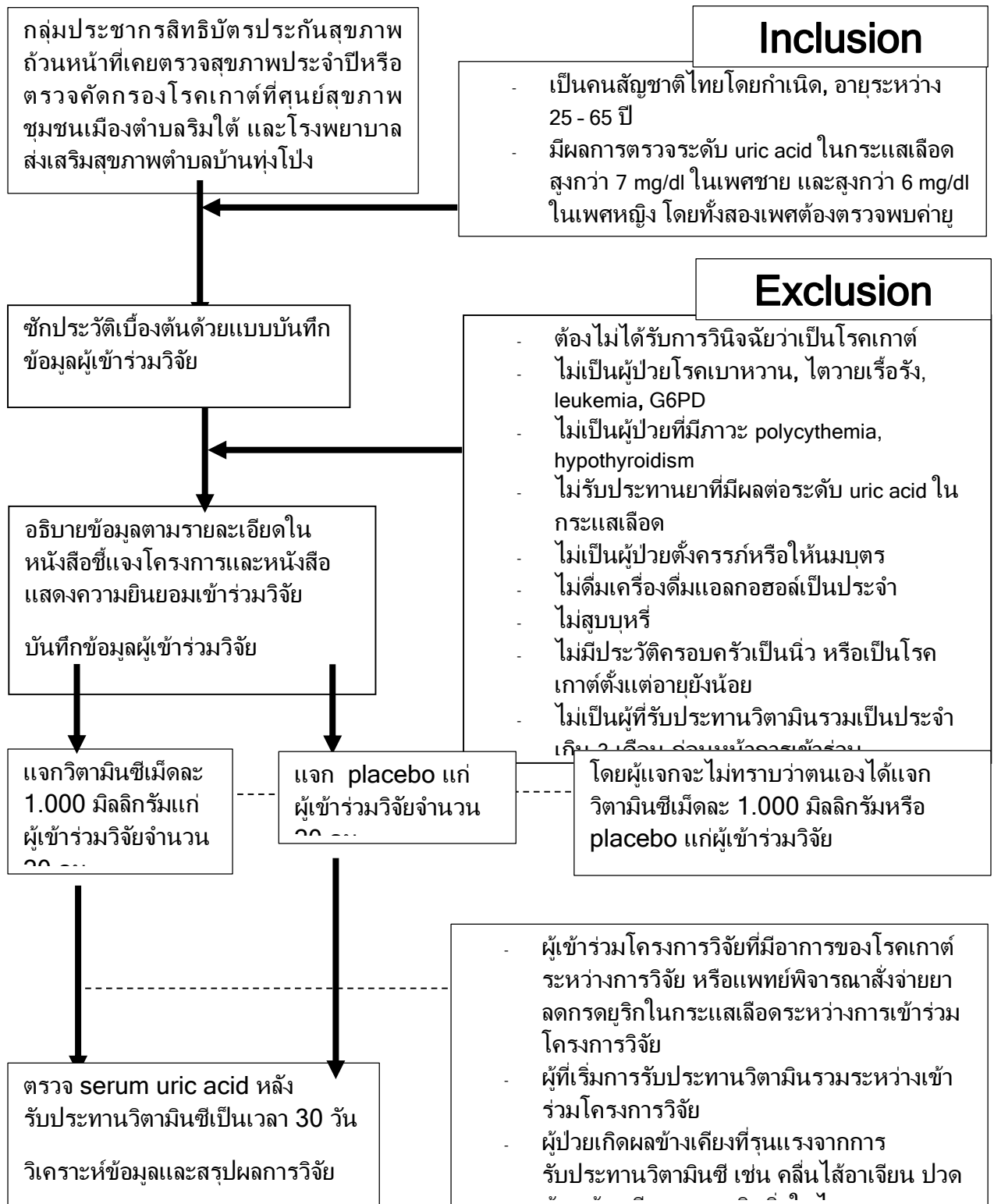
ส่วนประกอบที่ให้ผล reactive	ความเข้มข้น
R1 Ascorbic oxidase	3,500 U/L
HMMPS	100 mmol/L
R2 4-aminoantipyrine	4 mmol/L
Peroxidase	2,000 U/L
Uricase	880 U/L

3.3 วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูลและวิธีการทดลอง

1. คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย และใช้เกณฑ์การสุ่มแยกผู้เข้าร่วมวิจัยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี Match pair โดยการตอบแบบสอบถามการบริโภคอาหารที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดและบันทึกค่ากรดยูริกในเลือดเมื่อเริ่มต้นการทดสอบวิจัย โดยตัดกลุ่มคนที่มีคะแนนจากการประเมินสูงมากเกินไปเพื่อความเป็นอันเดียวกัน (Homogeneity) ของข้อมูล
2. ทำการชี้แจงรายละเอียด โครงการวิจัยและรายละเอียดในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัยแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย ให้เข้าใจถึงขั้นตอนการวิจัย ตั้งแต่การเก็บข้อมูลประวัติ การรับประทานอาหาร ข้อมูลด้านสุขภาพ ผลการตรวจเลือดจากเวชระเบียน การตรวจร่างกายเบื้องต้น การเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับกรดยูริกในกระแสเลือด ประโยชน์ที่จะได้รับ และอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
3. แนะนำวิธีการปฏิบัติตัวและขอความร่วมมือตามข้อกำหนด ให้แก่กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม
4. ทำการแจกเม็ดยาที่ใช้ในการวิจัยแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่แบ่งเป็นสองกลุ่มแบบสุ่มตามขั้นตอนข้างต้นแล้ว โดยกลุ่มที่หนึ่งได้รับวิตามินซีขนาดเม็ดละ 1,000 มิลลิกรัม จำนวน 30 เม็ดต่อคน ส่วนกลุ่มที่สองได้รับยาหลอก (placebo) โดยที่ผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบว่ากลุ่มใดได้รับยาและกลุ่มใดได้รับยาหลอกเนื่องจากทั้งยาและยาหลอกได้จัดขึ้นโดยบริษัทผู้ผลิต ผู้วิจัยได้รับข้อมูลเฉพาะหมายเลขถึงความแตกต่างของยาและยาหลอก (randomized double blinded placebo control trial)
5. มีการแนะนำความรู้ในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพทั้งการเลือกรับประทานอาหาร และการออกกำลังกายให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจวัดระดับ serum uric acid จำนวน 2 ครั้ง คือก่อนเริ่มงานวิจัยครั้งแรก และหลังจากรับประทานวิตามินซีหรือยาหลอกครบ 30 วันอีกครั้งก่อนทำการวิเคราะห์ผล
7. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้และสรุปผลการวิจัย

3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลหรือสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. สถิติเชิงพรรณนา ในการอภิปรายผล ข้อมูลด้านสุขภาพ ข้อมูลการบริโภคอาหาร และข้อมูลอื่น ๆ ที่เก็บจากผู้เข้าร่วมวิจัย
2. การเปรียบเทียบข้อมูลที่ได้จากการวิจัย ดังนี้
 - เปรียบเทียบผลการตรวจวัดระดับ serum uric acid ในกลุ่มทดสอบวิจัยก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี โดยใช้ Paired t-test ในการวิเคราะห์ข้อมูล
 - ทดสอบความแตกต่างโดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ serum uric acid ระหว่างกลุ่มทดสอบวิจัยหลังรับประทานวิตามินซี และกลุ่มควบคุมโดยใช้ T-test ในการวิเคราะห์ข้อมูล



แผนภูมิที่ 3.1 ขั้นตอนการศึกษาวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบ randomized double blinded placebo control trial ซึ่งกลุ่มตัวอย่างประกอบด้วยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มทดลองได้รับวิตามินซีชนิดรับประทานขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับการให้คำแนะนำในการรับประทานอาหาร และกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก (placebo) ร่วมกับการให้คำแนะนำในการรับประทานอาหาร ซึ่งมีผลการวิจัยซึ่งนำเสนอข้อมูลในรูปแบบของตารางและแผนภูมิแท่งประกอบการบรรยาย โดยแบ่งการนำเสนอเป็น 2 ชุดข้อมูลดังต่อไปนี้

4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

4.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือด ก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี และ Placebo

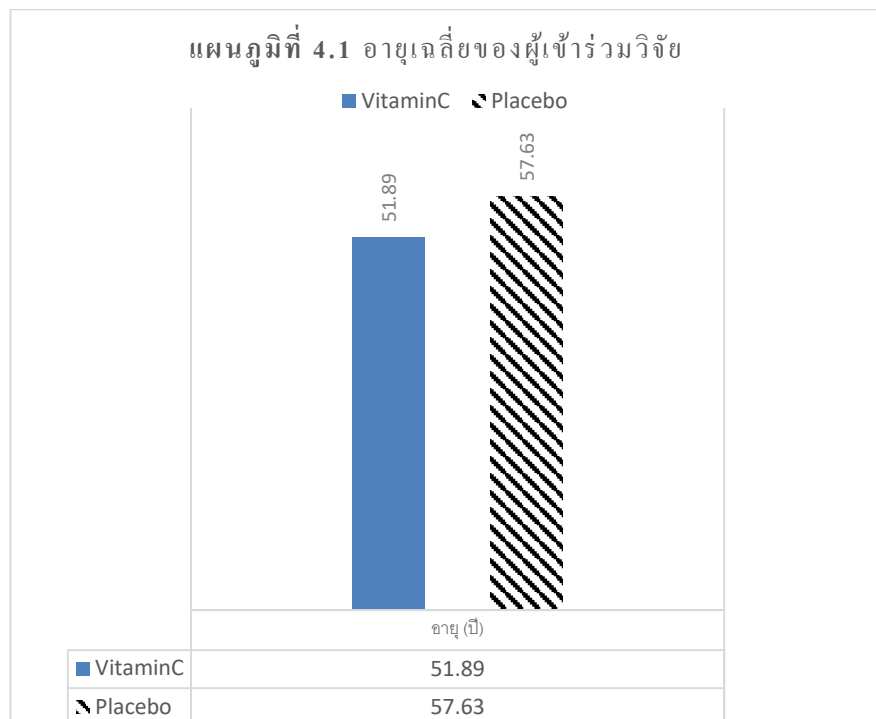
4.1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 38 คนจากทั้งหมด 40 คน ได้เข้าร่วมจนถึงสิ้นสุดการวิจัย โดยมีข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยดังนี้

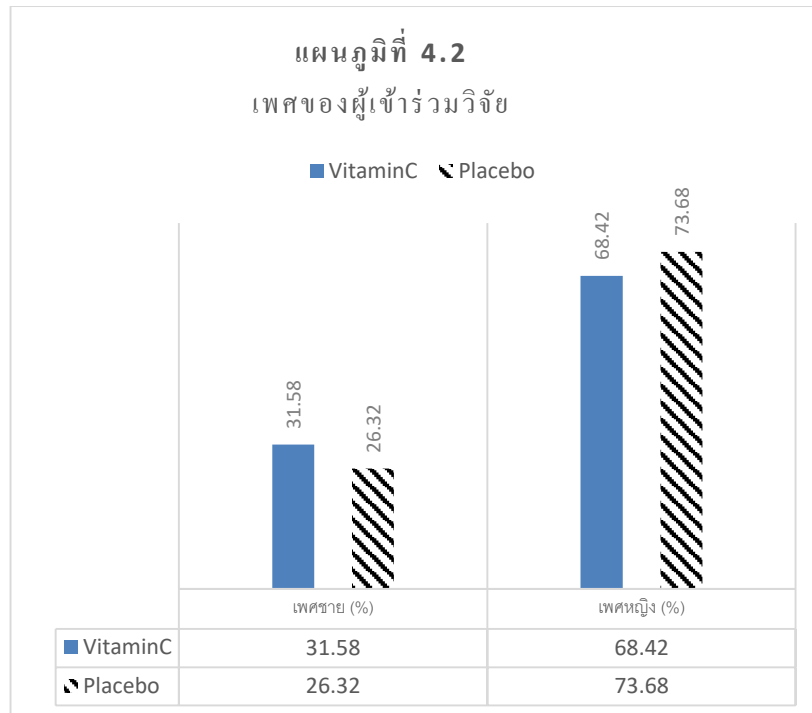
อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับวิตามินซี คือ ประมาณ 52 ปี และอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับ placebo คือ ประมาณ 58 ปี เพศของผู้เข้าร่วมวิจัยซึ่งรับประทานวิตามินซีเป็นเพศชาย 6 คน เพศหญิง 13 คน และ placebo เป็นเพศชาย 5 คน เพศหญิง 14 คน ค่ากรดยูริกในกระแสเลือดของผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนรับประทานวิตามินซี และ Placebo คือ 7.45 และ 7.76 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในข้อมูลพื้นฐานข้างต้น

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

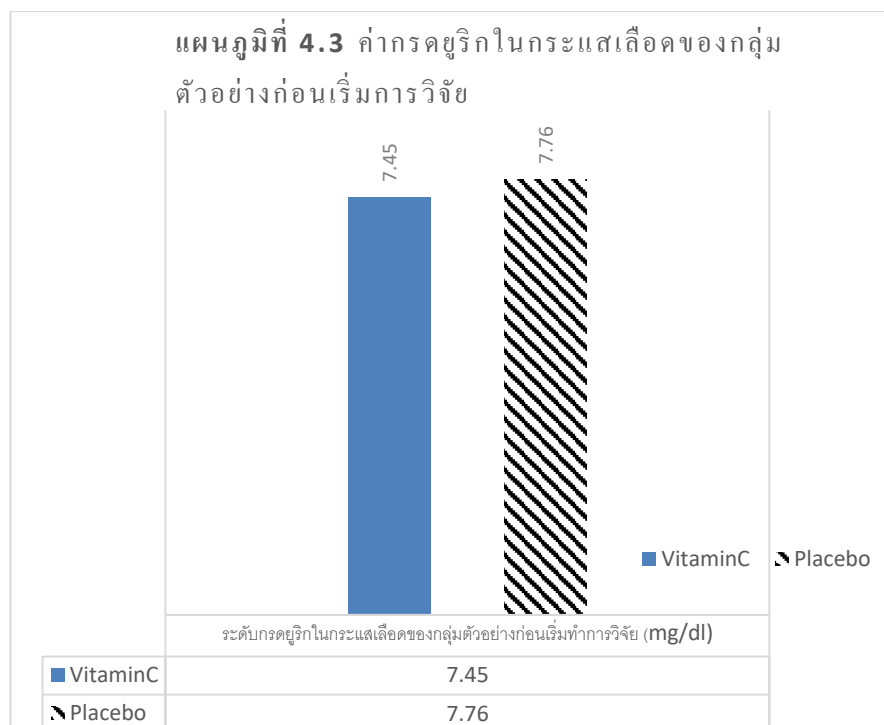
Characteristic	VitaminC (n=19)	Placebo (n=19)	P-value
age	51.89	57.63	0.627
Male, n (%)	6 (31.58%)	5 (26.32%)	0.500
Female, n (%)	13(68.42%)	14 (73.68%)	
Serum uric acid at zero time	7.45	7.76	0.723



อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับวิตามินซี คือ ประมาณ 52ปี และอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับ placebo คือ ประมาณ 58 ปี



เพศของผู้เข้าร่วมวิจัยซึ่งรับประทานวิตามินซีเป็นเพศชาย 6 คน เพศหญิง 13 คน และ placebo เป็นเพศชาย 5 คน เพศหญิง 14 คน



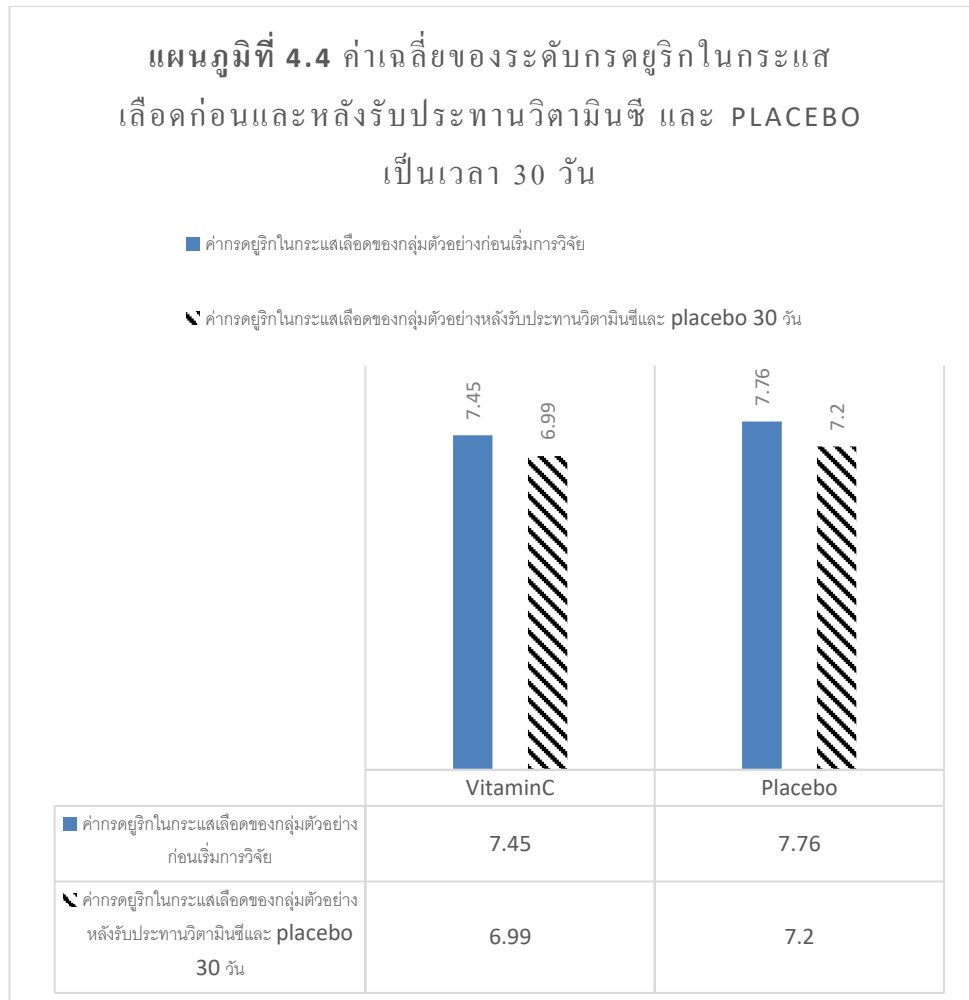
ค่ากรดยูริกในกระแสเลือดของผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนรับประทานวิตามินซี และ Placebo คือ 7.45 และ 7.76 ตามลำดับ

4.2 ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือด ก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี และPlacebo

ค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี และ Placebo เป็นเวลา 30 วัน ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่รับประทานวิตามินซี มีค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลง 0.46 ($P < 0.05$) และกลุ่มที่รับประทาน placebo มีค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลง 0.56 ($P < 0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบการลดลงของค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกในกระแสเลือดของทั้งสองกลุ่มแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ตารางที่ 4.2 ค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี และ Placebo เป็นเวลา 30 วัน

Parameter Group	Serum uric acid at zero time	Serum uric acid after 30 days	Average change	P-value
Vitamin C	7.45	6.99	0.46	0.0005
Placebo	7.76	7.20	0.56	0.0004



ค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดก่อนและหลังรับประทานวิตามินซี และ Placebo เป็นเวลา 30 วัน ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่รับประทานวิตามินซี มีค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลง 0.46 ($P < 0.05$) และกลุ่มที่รับประทาน placebo มีค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลง 0.56 ($P < 0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบการลดลงของค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกในกระแสเลือดของทั้งสองกลุ่มแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการรับประทานวิตามินซีต่อระดับกรดยูริกในเลือด ในกลุ่มผู้ที่ตรวจพบภาวะกรดยูริกในกระแสเลือดสูง โดยเคยเข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปีในโรงพยาบาลนครพิงค์หรือโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลบ้านทุ่งโป่ง อำเภอแมริม จังหวัดเชียงใหม่และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยา เป็นกลุ่มที่มีผลการตรวจวัดระดับ uric acid สูง (ผลการตรวจระดับ uric acid ในเลือดสูงกว่า 7 mg/dl ในเพศชาย และสูงกว่า 6 mg/dl ในเพศหญิง) จำนวน 40 คน โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมจำนวน 20 คน และกลุ่มทดสอบวิจัยจำนวน 20 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบวิจัยประกอบด้วย วิตามินซีชนิดรับประทาน ขนาดเม็ดละ 1,000 มิลลิกรัม และยาหลอก (placebo) ซึ่งผลิตโดยบริษัทเบลคมอล ระหว่างการวิจัยมีอาสาสมัครออกจากการศึกษา 2 คน สิ้นสุดการวิจัยจึงเหลืออาสาสมัคร 38 คน เป็นกลุ่มทดลอง 19 คน และกลุ่มควบคุม 19 คน โดยผลการวิจัยที่สรุปได้เป็นดังนี้

การให้วิตามินซีชนิดรับประทานขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับให้คำแนะนำการควบคุมอาหาร ติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดสูง พบว่าไม่มีความแตกต่างในการลดลงของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับให้คำแนะนำการควบคุมอาหาร

จากการทดสอบวิจัยซึ่งได้ให้คำแนะนำทางโภชนาการเรื่องการควบคุมอาหารแบบเดียวกันในทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ทำให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดของทั้ง 2 กลุ่มลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่าการควบคุมอาหารเป็นปัจจัยหลักในการลดระดับกรดยูริกในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในกระแสเลือดสูง

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

จุดเด่นของงานวิจัยนี้คือ เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบ randomized double blinded placebo control trial โดยผลิตภัณฑ์ที่ใช้คือวิตามินซีและ placebo ซึ่งมีลักษณะเหมือนกันทุกประการ รวมทั้งมีการปกปิดชนิดของผลิตภัณฑ์ตั้งแต่ผลิตมาจากโรงงาน ผู้วิจัยจึงไม่ทราบว่าผลิตภัณฑ์ขวดใดคือวิตามินซีหรือ placebo อีกด้วย

จากผลของงานวิจัยนี้ พบว่าการรับประทานวิตามินซีขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในกระแสเลือดสูง ทำให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญคือ -0.46mg/dl ($P<0.05$) อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่รับประทาน placebo เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ก็มีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน คือ -0.56 mg/dl ($P<0.05$)

การที่กลุ่มรับประทานวิตามินซีและกลุ่มรับประทาน placebo มีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่ม สัมพันธ์กับข้อมูลที่ว่า การควบคุมอาหารคือปัจจัยสำคัญในการควบคุมระดับกรดยูริกในกระแสเลือดนั่นเอง^(30,31,32) ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มได้รับการให้ความรู้แบบรายบุคคลก่อนเริ่มงานวิจัย เกี่ยวกับการหลีกเลี่ยงอาหารที่รับประทานแล้วส่งผลให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดเพิ่มสูง ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่จึงควบคุมอาหารตามคำแนะนำของแพทย์ และการที่หลังเสร็จสิ้นงานวิจัยผู้ร่วมวิจัยส่วนใหญ่มีระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลง แสดงให้เห็นว่าการควบคุมอาหารมีความสำคัญต่อการควบคุมระดับกรดยูริกในกระแสเลือดเป็นอย่างมาก หากผู้ป่วยสามารถควบคุมอาหารได้ดีก็จะทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงได้

แม้ว่ากรดไขมันส่วนใหญ่จะมาจากการเผาผลาญของไขมันภายในร่างกาย แต่การรับประทานอาหารที่ทำให้ไขมันสูง ส่งผลให้ปริมาณกรดไขมันรวมในร่างกายเพิ่มขึ้น⁽¹⁾ ภาวะกรดไขมันในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับโรคข้ออักเสบเกาต์เฉียบพลัน โรคเกาต์เรื้อรัง นิ้วในไต และอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย^(3,4,5,6,7) ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาลดกรดไขมันตลอดชีวิต จำเป็นต้องตรวจหาและรักษาความผิดปกติที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะกรดไขมันเกินในเลือด⁽²⁾ ปัจจุบันพบว่าภาวะกรดไขมันในกระแสเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับ insulin resistance syndrome (IRS) (abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension, raised serum insulin levels and glucose intolerance) การบริโภคเนื้อสัตว์ อาหารทะเล และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสม ไม่มากเกินไป ร่วมกับใส่ใจกับอัตราส่วนของอาหารที่บริโภคในแต่ละวันก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นกัน^(29,33)

พฤติกรรมโภชนาการมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาไปสู่โรคเกาต์ จากการศึกษาพบว่าดัชนีมวลกาย (BMI) รวมถึงการดื่มแอลกอฮอล์ เนื้อสัตว์ น้ำอัดลม และน้ำผลไม้มากเกินไป เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเกาต์^(30,34,35,36) และยังพบว่าการบริโภคผลิตภัณฑ์จากนมและกาแฟสามารถลดความเสี่ยงของภาวะกรดไขมันเกินและโรคเกาต์ได้ เนื่องจากช่วยเพิ่มการขับกรดไขมัน^(8,40) อาการของโรคเกาต์มักเกิดหลังการรับประทานอาหารมื้อใหญ่และการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก การบริโภคเนื้อสัตว์ที่เพิ่มขึ้นในแต่ละวันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเกาต์ถึง 21% และการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เกินกว่าดื่มมาตรฐานหนึ่งถึงสองแก้วจะทำให้มีความเสี่ยงต่อการกำเริบของโรคเกาต์เพิ่มขึ้น⁽³⁰⁾

ตรงกันข้ามกับข้อสันนิษฐานที่มีมาก่อนหน้านี้ มีหลายงานวิจัยพบว่าอาหารจากพืชที่อุดมด้วยไฟวรีนบางชนิด เช่น พืชตระกูลถั่วและผักไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเกาต์^(29,30) แนวทางการบริโภคอาหารในปัจจุบันค้ำนึ่งถึงปัจจัยทางโภชนาการซึ่งไม่เพียงแต่พิจารณาการบริโภคไฟวรีนเท่านั้น แต่ยักรวมถึงการสร้างจากภายในร่างกายและประสิทธิภาพในการขับกรดยูริกของไต การรับประทานอาหารที่สมดุลโดยอ้างอิงจาก the Swiss healthy eating guideline pyramid พบว่าอาหารเมดิเตอร์เรเนียนมีความเหมาะสมสำหรับประชากรกลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นโรคเกาต์^(31,32)

ในกรณีที่มีการควบคุมอาหารทำได้ยาก เนื่องจากมีอาหารหลายชนิดซึ่งรับประทานแล้วส่งผลให้กรดยูริกในกระแสเลือดขึ้นสูง ทำให้หลีกเสี่ยงได้ยาก ตามข้อมูลจากงานวิจัยอ้างอิงหลายฉบับก็พบว่ารับประทานวิตามินซีในปริมาณและเวลาที่เหมาะสมทำให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลงได้^(9,22,23,27) การรับประทานวิตามินซีในระดับที่เหมาะสมเป็นประจำจึงอาจมีประโยชน์ในแง่การช่วยลดกรดยูริกในกระแสเลือดได้ และการรับประทานวิตามินซีมีผลข้างเสี่ยงน้อย ราคาไม่แพง รวมทั้งยังมีประโยชน์ในด้านอื่นๆ ด้วย เช่น เสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกัน ช่วยเพิ่มการขับออกของกรดยูริกผ่านทางไต เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ละลายน้ำขับออกง่ายไม่ตกค้ำง ช่วยในการสร้างคอลลาเจน ทั้งยักรมีส่วนช่วยในกระบวนการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน และกระบวนการขับโลหะหนัก ซึ่งล้วนแต่เป็นกระบวนการสำคัญในร่างกายของมนุษย์⁽²²⁾

5.3 ข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลการวิจัยหลายการวิจัยได้วิเคราะห์ถึงปัจจัยซึ่งส่งผลให้ผลการวิจัยเกี่ยวกับผลของการรับประทานวิตามินซีต่อระดับกรดยูริกในกระแสเลือดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั้น ผู้วิจัยพบว่าประเด็นที่ควรนำไปพัฒนางานวิจัยดังนี้

1) จำนวนประชากรในกลุ่มตัวอย่างอาจยังไม่เพียงพอที่จะทำให้ผลการวิจัยเกิดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างน่าจะทำให้เห็นความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงของระดับกรดยูริกในกระแสเลือดของกลุ่มวิจัยและกลุ่มควบคุมได้ดีขึ้น

2) ควรมีการกระจายของช่วงอายุในกลุ่มตัวอย่างที่ครอบคลุมประชากรกลุ่มเสี่ยงให้มากขึ้น เพื่อที่จะสามารถวิเคราะห์ผลของวิตามินซีต่อกรดยูริกในกระแสเลือดในกลุ่มวัยต่าง ๆ ได้ดีขึ้น เนื่องจากอายุของกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นจะปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับกรดยูริกในกระแสเลือดได้ เช่น ประสิทธิภาพในการขับกรดยูริกที่ไตมีการเปลี่ยนแปลงไป

3) ควรมีการติดตามความสม่ำเสมอในการรับประทานวิตามินซีในผู้ร่วมวิจัยทุกราย เพื่อให้ผลการวิจัยมีความแม่นยำมากที่สุด อาจใช้วิธีโทรศัพท์ติดตาม หรือนัดติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ ทั้งนี้การติดตามผู้ป่วยยังได้ประโยชน์ในเรื่องการควบคุมอาหารและการปฏิบัติตามคำแนะนำนำอีกด้วย

4) วิธีการในการให้วิตามินซี และระดับวิตามินซีที่ให้ จากตัวอย่างงานวิจัยที่ให้วิตามินซีทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง พบว่าสามารถลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงอาจใช้เป็นแนวทางในการทำวิจัยเรื่องนี้ในอนาคตได้

5) การควบคุมอาหารซึ่งเป็นปัจจัยหลักต่อระดับกรดยูริกในกระแสเลือด โดยเฉพาะอาหารประเภทเนื้อแดง น้ำตาลฟรุกโตส เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เนื่องจากการรับประทานอาหารของกลุ่มตัวอย่างเป็นเรื่องที่ทำได้ยาก หากสามารถให้ผู้เข้าร่วมวิจัยรับประทานอาหารแบบเดียวกันในช่วงระยะเวลาวิจัย น่าจะทำให้ผลการวิจัยเด่นชัดขึ้นกว่านี้ได้

บรรณานุกรม

เอกสารอ้างอิง

1. Tanunyutthawongse C. Biochemistry of hyperuricemia and gout. *Journal of medicine and health sciences* 2017;24:89-106
2. Thai Rheumatism Association. *Guideline for Management of Gout* 2012
3. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;54:2688-96.
4. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120:442-7.
5. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology Oxford* 2008;47:1567-70.
6. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease and metabolic syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2006;73:1059-64.
7. Sun Y, Sun J, Wang J, Gao T, Zhang H, Ma A. Association between vitamin C intake and risk of hyperuricemia in US adults. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27:1271-6
8. Towiwat P, Li Z. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2015;18(5):495-501.
9. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:1843-7.
10. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, Drake JM, Zhang M, Chapman PT. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:1636-42.

11. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ: Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-93.
12. Rao GN, Corson MA, Berk BC: Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor α -chain expression. *J Biol Chem* 1991;266:8604-8.
13. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ: Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7.
14. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
15. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, Franco M, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ: Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1134-41.
16. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23:2-7.
17. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97.

18. Satirapoj B, Supasyndh O, Chaiprasert A, Ruangkanchanasetr P, Kanjanakul I, Phulsuksombuti D, Utainam D, Choovichian P: Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a southeast asian population. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:253-8.
19. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691-7.
20. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS: Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204-11.
21. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407-13.
22. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res* 2011;63:1295-306.
23. Choi HK, Gao X, Curhan G: Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009;169(5);502-7.
24. Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S: The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int J Rheum Dis* 2012;15(6);499-506.
25. Thangaraju M, Ananth S, Martin PM et al.: c/ebpdelta Null mouse as a model for the double knock-out of slc5a8 and slc5a12 in kidney. *J Biol Chem* 2006;281(37);26769-73.
26. Stein HB, Hasan A, Fox IH: Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med* 1976;84;385-8.

27. Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK: Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol* 2008;35(9):1853–8.
28. Frei B, England L, Ames BN: Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(16):6377–81.
29. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4133–8.
30. Nickolai B, Kiss C. Nutritional therapy of gout. *Ther Umsch.* 2016;73(3):153–8.
31. D'Alessandro A, De Pergola G. Mediterranean diet pyramid: a proposal for Italian people. *Nutrients.* 2014;6(10):4302–16.
32. Stamostergiou J, Theodoridis X, Ganochoriti V, Bogdanos DP, Sakkas LI. The role of the Mediterranean diet in hyperuricemia and gout. *Mediterr J Rheumatol.* 2018;29(1):21–5
33. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(4):899–906.
34. Clauson, A. How Americans Quench Their Thirsts. 2005. cited; Available from: <http://www.ers.usda.gov/AmberWaves/September05/Findings/HowAmericans.htm>
35. Putnam JJ, Allshouse JE. Food Consumption, Prices and Expenditures, 1970–97. US Department of Agriculture Economic Research Service Statistical Bulletin. 1999; (No. 965)
36. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugarsweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 2004; 292(8):927–934.

37. Glynn RJ, Campion EW, Silbert JE. Trends in serum uric acid levels 1961--1980. *Arthritis Rheum.* 1983; 26(1):87–93.
38. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Roseman JM. Ten-year change in serum uric acid and its relation to changes in other metabolic risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. *Eur J Epidemiol.* 2007; 22(7):439–445.
39. Zhu, Y.; Pandva, B.; Choi, HK. American College of Rheumatology (ACR). Atlanta: 2010. Prevalence of Hyperuricemia in the US General Population: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2008. #1363; 2010;
40. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1):283–289.
41. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005; 143(7):499–516.
42. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, Court-Brown F, Todd E, Meilton V. A controlled study of diet in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1983; 42(2):123–127.
43. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 1972; 21(8):713–721.
44. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(1):109–116.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก.

แบบเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมงานวิจัย

แบบเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมงานวิจัย

โครงการวิจัย การศึกษาผลของการรับประทานอาหารเสริมวิตามินซี ต่อระดับกรดยูริกของผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

1. ข้อมูลทั่วไป

- เพศ () ชาย () หญิง
- อายุ.....ปี
- อาชีพ.....

2. ข้อมูลด้านสุขภาพ

- น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร
 - BMI.....กิโลกรัม/เมตร²
 - ความดันโลหิต...../.....มิลลิเมตรปรอท ชีพจร.....ครั้ง/นาที
 - โรคประจำตัว
.....
 - ยาที่รับประทานเป็นประจำ
.....
- คำถามคัดกรองโรคเรื้อรัง

	ใช่	ไม่ใช่
ท่านเป็นโรคเกาต์		
ท่านเป็นโรคเบาหวาน		
ท่านเป็นโรคไต		
ท่านเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว		
ท่านดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ		
ท่านสูบบุหรี่เป็นประจำ		
ท่านตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรอยู่หรือไม่ (เพศหญิง)		

3. ข้อมูลด้านการรับประทานอาหาร

- เคยรับประทานอาหารเสริมวิตามินซี () เคย ระบุความถี่.....
() ไม่เคย
- ใน 3 เดือนที่ผ่านมารับประทานอาหารวิตามินรวมหรือไม่
() ไม่ได้รับประทาน
() รับประทาน ระบุความถี่.....
- รับประทานอาหารเหล่านี้บ่อยแค่ไหน (อาหารที่มีพิวรีนสูงและน้ำตาลฟรุกโตส)

อาหาร	บ่อย	นาน ๆ ครั้ง	ไม่ทาน
เครื่องในสัตว์			
เนื้อไก่			
หอย			
น้ำซุ๊ป น้ำต้มกระดูก น้ำสกัดเนื้อ เข้มข้น			
ถั่วแดง ถั่วดำ ถั่วเขียว ถั่วเหลือง			
ชะอม กระถิน			
หน่อไม้ ยอดผักต่าง ๆ			
กะปิ			
ปลากระป๋อง(ซาร์ดีน) ปลาอินทรี ปลาคอก			
น้ำอัดลม น้ำผลไม้พร้อมดื่ม เครื่องดื่มรสหวานต่าง ๆ ที่มี ส่วนผสมฟรุกโตสคอร์นไซรัป			

4. ผลการตรวจ uric acid

- Uric acidmg/dl

ลงชื่อ.....ผู้บันทึกข้อมูล

ภาคผนวก ข.

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย

(Consent form)

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Consent form)

โครงการวิจัยเรื่อง การศึกษาผลของการรับประทานอาหารเสริมวิตามินซีต่อระดับกรด
ยูริกของผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.
..... ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อยู่
บ้านเลขที่..... ถนน..... หมู่ที่..... ตำบล.....อำเภอ
..... จังหวัด.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเรื่อง
วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความ
เข้าใจดีแล้ว ซึ่งผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ซ่อนเร้น
จนข้าพเจ้าพอใจ และเข้าร่วมโครงการนี้โดยสมัครใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยนี้ เมื่อใดก็ได้ ถ้าข้าพเจ้าปรารถนา โดยไม่เสีย
สิทธิ์ในการรักษาพยาบาลที่จะเกิดตามมาในโอกาสต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้
เฉพาะในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัย

การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะ
กรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น และจะต้องได้รับคำยินยอมจากข้าพเจ้าเป็นลายลักษณ์
อักษร

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ที่มีสาเหตุจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะ
ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้กำกับดูแลการวิจัย ผู้ตรวจสอบ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยใน
คน และคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยา สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทาง
การแพทย์ของข้าพเจ้า เพื่อเป็นการยืนยันถึงขั้นตอนโครงการวิจัยทางคลินิก โดยไม่ล่วงละเมิดเอก
สิทธิ์ ในการปิดบังข้อมูลของการสมัคร ตามกรอบที่กฎหมายและกฎระเบียบได้อนุญาตไว้

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบ
ยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ในกรณีที่ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้
ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ข้าพเจ้าสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ที่ 99/126 หมู่ที่ 6 ตำบลไชยสถาน อำเภอสารภี จังหวัด
เชียงใหม่ 50140 โทร 089-4224595

โดยบุคคลที่รับผิดชอบเรื่องนี้ คือ พญ.อุไรวรรณ ไชยศรี

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ภาคผนวก ก

คำแนะนำด้านโภชนาการแก่ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง

คำแนะนำด้านโภชนาการแก่ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง

1. ออกกำลังกายทุกวัน ลดน้ำหนักหากมีน้ำหนักเกิน

สาเหตุก็คือ งานวิจัยระบุว่าความอ้วนสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้น และมีงานวิจัยที่ชี้ให้เห็นว่าการลดความอ้วนทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงด้วยเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ระดับกรดยูริกในเลือดที่ลดลงแล้ว ตัวชี้วัดอื่น ๆ ไม่ว่าจะเป็นระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ฯลฯ ก็มีแนวโน้มที่จะลดลงได้ด้วยเช่นเดียวกัน

2. จำกัดการบริโภคเนื้อแดง

นอกจากปริมาณพิวรีนที่อาจส่งผลกระทบต่อโรคเกาต์แบบเฉียบพลันแล้วเนื้อแดงยังมีปริมาณไขมันอิ่มตัวที่ค่อนข้างสูงซึ่งส่งผลให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมาได้อีกด้วยดังนั้นคำแนะนำในการจำกัดปริมาณการบริโภคเนื้อแดงจึงเป็นคำแนะนำที่ค่อนข้างสมเหตุสมผลสำหรับคนไข้โรคเกาต์

3. กำหนดปริมาณอาหารทะเลตามแต่ละบุคคล

แม้ว่าอาหารทะเลมักจะมีปริมาณพิวรีนที่ค่อนข้างสูงและมีงานวิจัยที่ชี้ว่าอาจส่งผลกระทบต่อระดับยูริกในเลือดได้ แต่อาหารทะเลหลาย ๆ ชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งปลาทะเล ก็เป็นแหล่งที่ดีของกรดไขมันโอเมก้า 3 ที่ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดดังนั้นคำแนะนำตรงนี้จึงอาจจะต้องพิจารณาเป็นรายบุคคลไปโดยพิจารณาถึงประโยชน์และโทษของการจำกัดปริมาณปลาและอาหารทะเลไปตามแต่ละบุคคล หรืออาจจะแนะนำให้บริโภคอาหารจากพืชที่ให้กรดไขมันที่มีโอเมก้า 3 อย่างเช่น flax seed ซาซิมอลแทนก็อาจเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่ง

4. เลือกโปรตีนจากผัก ธัญพืช เมล็ดพืช

เนื่องมาจากข้อมูลที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคอาหารเหล่านี้กับการเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริกในเลือด รวมถึงมีข้อมูลว่าการบริโภคอาหารเหล่านี้ อาจช่วยลดน้ำหนักและลดความเสี่ยงในการเกิดโรคไม่ติดต่อเรื้อรังต่าง ๆ ได้ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้บริโภคอาหารเหล่านี้เพิ่มขึ้นได้

5. ลดการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

โดยเฉพาะอย่างยิ่งสุราและเบียร์ เพราะมีงานวิจัยที่ชี้ให้เห็นความสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากแอลกอฮอล์ทำให้กรดยูริกในเลือดเกิดการตกตะกอนได้ง่ายขึ้น จึงเกิดอาการปวดข้อตามมาได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์

6. จำกัดเครื่องดื่มรสหวานที่มีฟรุกโตสคอร์นไซรัปสูง

เพราะฟรุกโตสมีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับการเพิ่มขึ้นของกรดยูริกในเลือดรวมถึงตัวชี้วัดอื่น ๆ ทางเมตาบอลิก ที่ส่งผลต่อการเกิดโรคต่าง ๆ เช่น โรคอ้วน เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นจึงควรลดหรืองดดื่มเครื่องดื่มรสหวานที่มีฟรุกโตสคอร์นไซรัปสูงเป็นส่วนผสม

7. อาการข้างเคียงของการรับประทานวิตามินซีและข้อควรระวัง

โดยปกติแล้วการรับประทานวิตามินซีในขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการรับประทานวิตามินซี เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง รวมทั้งการเกิดนิ่วในไตซึ่งจะมีอาการที่สังเกตได้คือ ปวดเอวหรือท้องน้อย รุนแรงเป็นพัก ๆ ร่วมกับปัสสาวะขุ่นมาก หรือปัสสาวะมีสีน้ำตาลเข้ม หากมีอาการเหล่านี้รุนแรง อาจต้องหยุดรับประทานวิตามินซี

ประวัติผู้วิจัยหลัก

ชื่อ-นามสกุล	พญ.อุไรวรรณ ไชยศรี
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ2 สถานศึกษา มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปีที่สำเร็จการศึกษา พ.ศ.2551
ตำแหน่งงาน	แพทย์ประจำคลินิก เซราคลินิก เชียงใหม่
ประสบการณ์	Certification in Chelation Therapy from Chelation Medical Association, Thailand. Certification in Practical Cell Therapy, Thailand. American Board Certified in Nutritional Wellness (CNW) Diplomatic Preventive Medicine.