

ผลของวิตามินอีต่อภาวะคาร์บอนิวสเทรสในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย  
ที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร



นาย เพียงเทพ จิรรัตน์โสภา

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-2210-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF VITAMIN E IN CARBONYL STRESS OF  
CHRONIC AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS



Mr. Piengtap Jirarattanasopa

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-2210-9



เพียงเทพ จิรรัตน โสภา : ผลของวิตามินอีต่อภาวะคาร์บอนิวสเตรสในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (EFFECACY OF VITAMIN E IN CARBONYL STRESS OF CHRONIC AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา :

ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. ธาดา สืบหลินวงศ์ ; 64 หน้า. ISBN 974-17-2210-9.

**ที่มาและเหตุผล** เนื่องจากผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวรจะเกิด carbonyl stress ทำให้มีการสะสมของสาร RCOs และ AGEs มีผลให้ประสิทธิภาพในการขนส่งสาร และน้ำของเยื่อช่องท้องผิดปกติไป ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตายที่สูงขึ้น ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาเพื่อยับยั้งการเกิด RCOs และ AGEs หลายวิธี โดยพบว่าวิตามินอีซึ่งเป็น antioxidant ที่มีผลข้างเคียงน้อยสามารถลดภาวะ carbonyl stress ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดแต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย CAPD จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับ RCOs ใน พลาสมา, RCOs ในน้ำยา dialysate, ประสิทธิภาพในการขนส่งสาร และน้ำผ่านเยื่อช่องท้อง, การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวรในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก่อนและหลังการบริหารวิตามินอีทางปาก

**ตัวอย่างและวิธีการศึกษา** การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลองในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวรทั้งสิ้นจำนวน 16 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายจะรับประทานวิตามินอี ขนาด 800 ยูนิต/วัน นาน 3 เดือนทำการทดสอบ modified PET ทหาระดับ RCOs ในพลาสมา, RCOs ในน้ำยา dialysate และอัลบูมินในน้ำยา dialysate ก่อนรับประทานวิตามินอี, หลังรับประทานวิตามินอีนาน 1.5, 3 เดือน และหลังหยุดรับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือน

**ผลการศึกษา** การบริหารวิตามินอีทางปากในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวรมีผลข้างเคียงน้อย และไม่มีผลต่อการขนส่งสารผ่านเยื่อช่องท้อง การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate, ปริมาณ net ultrafiltration, ระดับ RCOs ในพลาสมา และในน้ำยา dialysate

**สรุป** การบริหารวิตามินอีทางปากไม่สามารถเปลี่ยนแปลงการขนส่งของสารและน้ำผ่าน เยื่อช่องท้อง และไม่มีผลในการลด carbonyl stress ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร ซึ่งอาจเกิดจากปริมาณวิตามินอีที่ต่ำเกินไป, ระยะเวลาในการให้วิตามินอีสั้นเกินไป หรือวิธีการให้วิตามินอีที่ไม่เหมาะสม

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติศ.....  
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4475247630 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD : Vitamin E/ CAPD/ Carbonyl Stress

PIENGTAP JIRARATTANASOPA : EFFECACY OF VITAMIN E IN CARBONYL STRESS OF CHRONIC AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. TADA SUEBLINVONG, M.D.; 64 pp. ISBN 974-17-2210-9

**Background** The development of carbonyl stress with accumulation of reactive carbonyl compounds (RCOs) and advanced glycation end products (AGEs) in peritoneal membrane can change peritoneal membrane transport, increase morbidity and mortality of chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. Many strategies aim to inhibit RCOs and AGEs synthesis. Vitamin E possesses antioxidant activity has been used safely and effectively to reduce carbonyl stress in hemodialysis patients but its efficacy in CAPD patients is unknown.

**Objectives** The present study was conducted to determine the efficacy of oral route vitamin E on plasma RCOs, dialysate RCOs, peritoneal transport and dialysate albumin loss in CAPD patients.

**Method** An experimental prospective study was performed in 16 stable CAPD patients. All patients were given oral vitamin E at the dose of 800 unit/day for 3 months. Modified peritoneal equilibration test was done and the measurement of plasma RCOs, dialysate RCOs, dialysate albumin at the time before and 1.5, 3 months after giving vitamin E, finally after stop vitamin E for 1.5 months.

**Outcome** The results show that oral route vitamin E exhibited a minimal side effect and no effect in peritoneal solute transport, dialysate albumin loss, net ultrafiltration volume, plasma and dialysate RCOs in CAPD patients.

**Conclusion** Oral route vitamin E not only no effect on peritoneal solute and water transport but also no effect in reducing carbonyl stress of CAPD patients. The lack of efficacy of oral route vitamin E in the study may be due to inadequate vitamin E dose, duration of treatment or inappropriate route.

Department Medicine Student's signature\_\_\_\_\_

Field of study Medicine Advisor's signature\_\_\_\_\_

Academic year 2002 Co-advisor's signature\_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณา และความช่วยเหลือจากหลายฝ่ายด้วยกัน ผู้ทำวิจัยขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้คำปรึกษา แนะนำแนวทางข้อคิดและข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ธาดา สืบหลินวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ (ร่วม) ผู้ให้การศึกษา แนะนำในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้การสนับสนุนในการหาทุนการวิจัยทั้งหมด ขอขอบคุณ นาย พงษ์ศักดิ์ พันธุ์สิน เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไตที่ให้คำแนะนำ และช่วยเหลือในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ขอขอบคุณผู้ร่วมงานทุกท่านและผู้ปวยที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยด้วยความเต็มใจ และท้ายสุดนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดามารดา ที่ให้การสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง .....	ฌ
สารบัญภาพ .....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ .....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย .....	1
1.2 คำถามการวิจัย .....	5
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย .....	5
1.4 สมมติฐานการวิจัย .....	5
1.5 ข้อยกเว้นและอุปสรรคในการวิจัย .....	6
1.6 แนวทางการแก้ไข .....	6
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย .....	6
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	7
3. วิธีดำเนินการวิจัย .....	24
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	24
3.2 ระเบียบการวิจัย .....	24
3.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการวิจัย .....	24
3.4 เกณฑ์ในการคัดออกจากกรวิจัย .....	24
3.5 การคัดเลือกตัวอย่าง .....	25
3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง .....	25
3.7 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	25

## สารบัญ(ต่อ)

	หน้า
3.8 การรวบรวมข้อมูล .....	27
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	27
3.10 การนำเสนอข้อมูล .....	27
3.11 ปัญหาทางจริยธรรม .....	27
4. ผลการศึกษา .....	29
4.1 ข้อมูลพื้นฐานและผลข้างเคียงจากการใช้วิตามินอี .....	29
4.2 ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของ peritoneal transport .....	31
4.3 ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณ net ultrafiltration และปริมาณการสูญเสีย albumin ในน้ำยา dialysate .....	37
4.4 ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณ RCOs ในพลาสมา และปริมาณ RCOs ใน น้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้น .....	43
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ .....	49
5.1 สรุปผลการวิจัย .....	49
5.2 อภิปรายการศึกษาและข้อเสนอแนะ .....	49
รายการอ้างอิง .....	51
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์ .....	64



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ..... 30
ตารางที่ 2	แสดงชนิดของ peritoneal transport โดยประเมินจากค่า D/P Cr ที่ได้จากการทดสอบ modified PET ..... 31
ตารางที่ 3	แสดงชนิดของ peritoneal transport โดยประเมินจากค่า D/Do glucose ที่ได้จากการทดสอบ modified PET ..... 34
ตารางที่ 4	แสดงปริมาณ net ultrafiltration หน่วยเป็น ซีซี ..... 37
ตารางที่ 5	แสดงการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หน่วยเป็น % ..... 40
ตารางที่ 6	แสดงปริมาณ RCOs ในพลาสมา หน่วยเป็น นาโนกรัม/มิลลิลิตร ..... 43
ตารางที่ 7	แสดงปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้น หน่วยเป็น นาโนกรัม/มิลลิลิตร ..... 46

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยภาวะน้ำเกิน .....	2
รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการเกิดสาร RCOs และ AGEs/ALEs โดยผ่านขบวนการ Maillard reaction และขบวนการ oxidation .....	7
รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของ AGEs ชนิดต่างๆ .....	9
รูปที่ 4 ปฏิกริยาระหว่าง AGE-RAGE และการกระตุ้น NF- $\kappa$ B ซึ่งนำไปสู่ภาวะ oxidative stress การอักเสบของเส้นเลือด การหดตัวของเส้นเลือด และ การแข็งตัวของเลือด .....	11
รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างของวิตามินอีชนิดต่าง ๆ ทั้งชนิด tocopherol และ tocotrienol .....	20
รูปที่ 6 กลไกการเกิด PUFA radical โดยขบวนการออกซิเดชัน .....	20
รูปที่ 7 กลไกการป้องกัน PUFA radical ในการทำลายผนังเซลล์ด้วยวิตามินอี .....	21
รูปที่ 8 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของ D/P Cr ที่ได้จากการทดสอบ modified PET.....	32
รูปที่ 9 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose ที่ได้จากการทดสอบ modified PET.....	35
รูปที่ 10 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration .....	38
รูปที่ 11 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับใน พลาสมา .....	41
รูปที่ 12 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา .....	44
รูปที่ 13 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้น .....	47

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AGEs	=	Advanced glycation end products
ALEs	=	Advanced lipid end products
AQP	=	Aquaporin
CAPD	=	Continuous ambulatory peritoneal dialysis
Cr	=	Creatinine
CML	=	Carboxymethyllysine
DN	=	Diabetic nephropathy
DNPH	=	Dinitrophenylhydrazine
D/P	=	Dialysate plasma solute ratio
DR	=	Diabetic retinopathy
GBM	=	Glomerular basement membrane
GO	=	Glyoxal
HA	=	High average transport
HPLC	=	High performance liquid chromatography
LA	=	Low average transport
LP	=	Lipoprotein
MAP	=	Mitogen activated protein
MDA	=	Malonyldialdehyde
MSR	=	Macrophage scavenger receptors
MGO	=	Methylglyoxal
NCV	=	Nerve conducting velocity
NF- $\kappa$ B	=	Nuclear factor kappa B
PAI-1	=	Plasminogen activator inhibitor-1
PD	=	Peritoneal dialysis
PET	=	Peritoneal equilibration test
PUFA	=	Polyunsaturated fatty acid
RAGE	=	Receptor of AGE

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

RCOs	=	Reactive carbonyl compounds
SEP	=	Sclerosing encapsulated peritonitis
TGF- $\beta$	=	Transforming growth factor beta
TNF	=	Tumor necrotic factor
UF	=	Ultrafiltration
VCAM-1	=	Vascular cell adhesive molecule-1
VEGF	=	Vascular endothelial growth factor



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

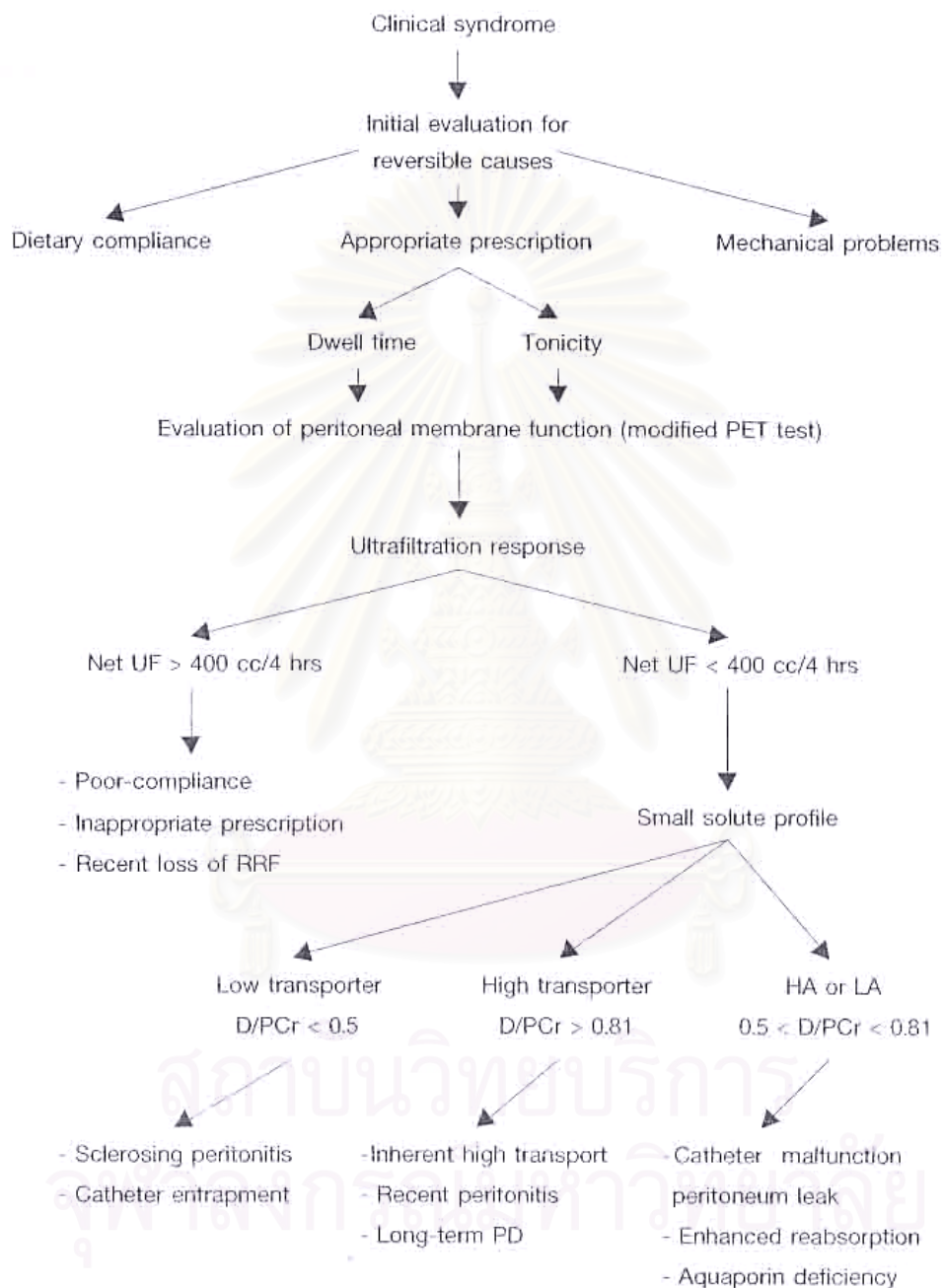
การควบคุมสมดุลน้ำให้ปกติเป็นส่วนสำคัญในการบำบัดไตทดแทน ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) จะสามารถควบคุมสมดุลน้ำ เกลือแร่ และ ความดันโลหิตได้ใกล้เคียงคนปกติได้มากกว่าการฟอกเลือด อย่างไรก็ตามร้อยละ 30 ของผู้ป่วย CAPD จะมีอาการและอาการแสดงออกของภาวะน้ำเกิน ซึ่งปริมาณน้ำที่เกินในกระแสเลือดเพียงเล็กน้อยจะทำให้ผู้ป่วยต้องการยาลดความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องควบคุมปริมาณน้ำในร่างกายผู้ป่วยให้อยู่ในภาวะสมดุล (euvolemia) เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะน้ำในร่างกายเกิน ภาวะ Euvolemia หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำภายในร่างกายทั้งภายในและภายนอกหลอดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ กล่าวคือ ต้องไม่มีการแสดงของน้ำเกินภายในหลอดเลือด ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง และภายนอกหลอดเลือดคือ อาการบวม ภาวะน้ำท่วมปอด และ ascites ดังนั้นเป้าหมายในการทำ CAPD คือ การทำให้ผู้ป่วยปราศจากอาการบวม และ มีความดันโลหิตสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยใช้ยาควบคุมความดันโลหิตปริมาณน้อยที่สุด โดยมีแนวทางการวินิจฉัยน้ำเกินดังรูปที่ 1

สาเหตุของภาวะน้ำเกินในผู้ป่วย CAPD<sup>1,2</sup> แบ่งออกได้เป็น 4 สาเหตุใหญ่ คือ

1. ภาวะ ultrafiltration failure
2. ภาวะ mechanical failure ได้แก่ ภาวะ catheter malfunction และ peritoneal leakage
3. ภาวะไตลดความสามารถในการกำจัดน้ำออกนอกร่างกาย
4. ภาวะที่ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ คือ ได้รับเกลือหรือน้ำมากเกินไป

ภาวะ ultrafiltration failure หมายถึง ภาวะที่เยื่อช่องท้องสูญเสียความสามารถในการกำจัดน้ำออกนอกร่างกายในขณะที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน โดยถือว่ามีภาวะ ultrafiltration failure คือ เมื่อถ่ายน้ำยา dialysate จำนวน 2000 ซีซี.ที่ค้างในช่องท้องไว้ 4 ชั่วโมงแล้วมีปริมาณน้ำยา dialysate เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 400 ซีซี. เมื่อใช้น้ำยา dialysate ที่มีความเข้มข้นของ dextrose 4.25% หรือ มีปริมาณน้ำยา dialysate เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 100 ซีซี. เมื่อใช้น้ำยา dialysate ที่มีความเข้มข้นของ

dextrose 2.5% หรือ มีปริมาณของน้ำยา dialysate ลดลงเมื่อน้ำยา dialysate ที่มีความเข้มข้นของ dextrose 1.5%<sup>3,4</sup>



รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยภาวะน้ำเกิน ( UF= ultrafiltration HA=high average transporter LA= low average transporter PD= peritoneal dialysis)

ภาวะ ultrafiltration failure สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ คือ

1.1 ภาวะ high transport หรือ ภาวะ ultrafiltration failure type I ซึ่งหมายถึงการที่น้ำตาลกลูโคสที่ใช้เป็น osmotic agent ในน้ำยา dialysate ถูกดูดซึมกลับเข้ากระแสเลือดเร็วเกิน ทำให้ความแตกต่างของ osmotic pressure ระหว่างในเลือดและในน้ำยา dialysate หดไปเร็วขึ้นซึ่งสามารถแบ่งสาเหตุของ ultrafiltration failure type I ออกเป็น 3 กลุ่มคือ

ก. กลุ่มที่ทำ CAPD ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานเฉลี่ยมากกว่า 2 ปี โดยผู้ป่วยที่ทำ CAPD นานกว่า 6 ปี พบ ultrafiltration failure ได้มากกว่า 50%<sup>5,6</sup> ซึ่ง ultrafiltration failure ในภาวะนี้จะพบสัมพันธ์กับระยะเวลาในการล้างช่องท้อง ความถี่ของการติดเชื้อภายในช่องท้อง การได้รับ dialysate ที่มี acetate เป็น buffer และการใช้น้ำยา dialysate ที่มีความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง

เชื่อว่ากลไกเกิดจากปฏิกิริยา glycosylation โปรตีนของเยื่อช่องท้องและอนุพันธ์ของน้ำตาลกลูโคสทำให้เกิดเป็นสาร RCOs และ AGEs สะสมอยู่ในเยื่อช่องท้อง<sup>7</sup> ก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเส้นเลือดในเยื่อผนังช่องท้อง (angiogenesis) ทำให้ effective peritoneal surface area เพิ่มขึ้น<sup>8-11</sup> และในบางรายสามารถเกิดปฏิกิริยา glycosylation ของ aquaporin 1 (AQP1) ทำให้สูญเสียการทำงานของ AQP ไป ซึ่งทั้งหมดนี้จะก่อให้เกิดภาวะ high transport ultrafiltration failure การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate และการเกิดภาวะทุพโภชนาการ<sup>12-14</sup>

ข. กลุ่มผู้ป่วยขณะที่มีการอักเสบภายในช่องท้อง<sup>15-18</sup> เนื่องจากการอักเสบภายในช่องท้อง จะทำให้ effective vascular surface area มากขึ้น และ peritoneal membrane permeability เพิ่มขึ้นชั่วคราวเป็นผลให้ดูดซึมกลูโคสเข้าในกระแสเลือดมากขึ้นเกิด ultrafiltration failure การเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องท้องดังกล่าวส่วนใหญ่จะกลับมากปกติหลังจากการติดเชื้อในช่องท้องหายไปโดยเฉลี่ยไม่เกิน 1 เดือน

ค. กลุ่มที่ตรวจพบ ultrafiltration failure type I ตั้งแต่เริ่มทำ CAPD พบร้อยละ 10 ของผู้ป่วยแรกทำ CAPD ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดแต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นเบาหวานร่วมด้วย

1.2 ภาวะ low transport หรือ ultrafiltration failure type II พบได้ไม่บ่อยมักสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดภายในช่องท้อง (sclerosing encapsulated peritonitis, SEP) โดยสาเหตุของ SEP บางส่วนเชื่อว่าเกิดจากการติดเชื้อภายในช่องท้องอย่างรุนแรงจนร่างกายไม่สามารถซ่อมแซมได้ ดังนั้นหากทำการทดสอบ PET หลังมีการติดเชื้อในช่องท้องอย่างสม่ำเสมอจะเห็นการลดลงของอัตราส่วนระหว่าง dialysate กับ พลาสมา creatinine (D/P Cr) จาก high transport เป็น low transport อย่างต่อเนื่อง

1.3 ภาวะ low average/ high average transport หรือ ultrafiltration failure type III ได้แก่

ก. ภาวะการขาดแคลน AQP เป็นภาวะที่พบได้น้อย ซึ่งน้ำที่ถูกกำจัดร้อยละ 40 จะผ่านทาง AQP อีกร้อยละ 60 จะผ่านทาง small pore ดังนั้นอาจมีความผิดปกติของ AQP จะทำให้ปริมาณ ultrafiltration ที่ออกจากร่างกายทางช่องท้องลดลง ซึ่งสามารถวินิจฉัยภาวะผิดปกติของ AQP ได้โดยการตรวจดูปริมาณโซเดียมที่ลดลง ( $\text{Na}^+$  dipping) ในน้ำยา dialysate ที่ 30-60 นาทีหลังเริ่มการทดสอบ modified PET โดยใช้ dialysate ที่มีความเข้มข้นของ dextrose 4.25% และ 1.5%<sup>19-22</sup> ถ้า AQP มีปริมาณน้อยลงหรือผิดปกติ จะมีความเข้มข้นของโซเดียมลดลงน้อยกว่า 3-5 meq/l ที่ dialysate ความเข้มข้นของ dextrose 4.25% หรือมีผลต่างของ ultrafiltration สุทธิระหว่าง dialysate ที่มีความเข้มข้นของ dextrose 4.25% และ 1.5% ลดต่ำกว่าในผู้ป่วยปกติ

ข. ภาวะเพิ่มการดูดน้ำกลับของ lymphatic system การวัด lymphatic flow rate ทำได้ยากในทางคลินิกเนื่องจากมีวิธีการที่ยุ่งยาก ต้องอาศัยการคำนวณจากการ reabsorption ของสารโมเลกุลใหญ่ เช่น albumin dextran70 ซึ่งเทคนิคในการทดสอบ dextran70 disappearance เริ่มจากการใส่ 1 กรัม/ลิตร ของ dextran70 ในน้ำยา dialysate ความเข้มข้นของ dextrose 4.25% จำนวน 2 ลิตรค้างไว้ในช่องท้อง แล้วเก็บน้ำยา dialysate ตรวจ ณ เวลา 0, 10, 20, 30, 60, 120, 180 และ 240 นาที มาคำนวณหา lymphatic reabsorption ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะนี้ อาจทำได้โดยการ exclusion ภาวะอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะ mechanical problem ของ catheter และ ภาวะ aquaporin deficiency ในผู้ป่วยที่เป็น low average หรือ high average transport ในภาวะนี้ค่า D/P Cr จะไม่เปลี่ยนแปลง เนื่องจากการดูดซึมน้ำกลับทาง lymphatic system จะดูดซึมน้ำและ solute ทำให้ความเข้มข้นของ solute ในช่องท้องจะหายไปด้วยความเข้มข้นเดียวกับความเข้มข้นของน้ำยา dialysate

ค. ภาวะ mechanical problem ของ catheter ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย หรือ การประเมินโดยใช้การใส่น้ำยา dialysate จำนวน 2 ลิตรใส่เข้าในช่องท้องและถ่ายออกอย่างรวดเร็วสังเกตอัตราเร็วในการไหลเข้าและไหลออกของน้ำยา dialysate ลักษณะของน้ำยา dialysate ถ้ามีความผิดปกติให้ทำการสืบค้นและรักษาตามสาเหตุ เช่น ถ้าพบ fibrin clot อาจให้ intraperitoneal heparin ถ้าอัตราการไหลสัมพันธ์กับตำแหน่งให้ plain film ดู malposition ถ้าสงสัย peritoneal leakage ให้ทำ peritoneography หรือ peritoneal CT

เนื่องจาก Reactive Carbonyl Compounds (RCOs) และ AGEs ที่สะสมในเยื่อช่องท้องเป็นตัวการสำคัญในการเกิด high transport และ ultrafiltration failure ดังนั้นถ้าสามารถลดการสะสมของสารเหล่านี้ก็จะสามารถแก้ปัญหา ultrafiltration failure ได้ สาร RCOs เป็นผลิตภัณฑ์กึ่งกลาง (intermediate products) ในขบวนการออกซิเดชันของคาร์โบไฮเดรตและไขมันซึ่งจะเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น AGEs/ALEs โดยพบว่าระดับ RCOs ในน้ำยา dialysate จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับปริมาณ pentosidine ซึ่งเป็นสาร AGEs ปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate เกิดจากกลูโคสในน้ำยา



dialysate ผ่านขบวนการ sterilization ด้วยความร้อนในขบวนการผลิต ขบวนการออกซิเดชัน ของ กลูโคสในน้ำยา dialysate และการแพร่ (diffusion) ผ่านเยื่อช่องท้องของสาร RCOs จากระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งพบว่าระดับ RCOs เมื่อเริ่มต้นค้ำน้ำยา dialysate ในช่องท้องจะต่ำและเพิ่มขึ้นเมื่อระยะเวลาในการค้ำน้ำยา dialysate ในช่องท้องมากขึ้น<sup>23</sup> ดังนั้นการวัดระดับ RCOs ในน้ำยา dialysate จะบ่งถึงปริมาณ AGEs /ALEs ในน้ำยา dialysate และเยื่อช่องท้องได้ การเพิ่มขึ้นของสาร RCOs ในกระแสเลือดของผู้ป่วยไตวายเกิดจากการสร้างเพิ่มขึ้นโดยขบวนการออกซิเดชันและการกำจัดลดลงจากหน้าที่การทำงานของไตเสื่อมลง<sup>24</sup> การให้ antioxidant น่าจะสามารถลดปริมาณ RCOs ในกระแสเลือดและเยื่อช่องท้องลงได้ ซึ่งวิตามินอีเป็น antioxidant ที่รู้จักกันอย่างแพร่หลายปลอดภัยมีผลข้างเคียงน้อยและได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดภาวะออกซิเดชันในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายทั้งต่อ เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเยื่อช่องท้องในหนูทดลองมาแล้ว จึงเหมาะในการใช้เป็น antioxidant ในการลดภาวะ oxidative stress carbonyl stress และลดระดับสาร RCOs และ AGEs/ALEs ในผู้ป่วย CAPD ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

### คำถามการวิจัย

**คำถามหลัก** การบริหารวิตามินอีทางปาก สามารถลดระดับ Reactive Carbonyl Compounds (RCOs) ในพลาสมาและน้ำยา dialysate ของผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (CAPD) ได้หรือไม่

### คำถามรอง

1. การบริหารวิตามินอีทางปาก สามารถเปลี่ยนแปลงการขนส่งสารและน้ำผ่านเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (CAPD) ได้หรือไม่
2. การบริหารวิตามินอีทางปาก สามารถลดการสูญเสียอัลบูมินผ่านเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (CAPD) ได้หรือไม่

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงผลของวิตามินอีต่อการลดลงของภาวะคาร์บอนิวสเทรอสในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างช่องท้องแบบถาวร (CAPD)

### สมมติฐานการวิจัย

การบริหารวิตามินอีทางปากสามารถลดระดับ Reactive Carbonyl Compounds (RCOs) ในพลาสมาและน้ำยา dialysate ของผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (CAPD) ได้อย่างชัดเจน

### ข้อจำกัดและอุปสรรคในการวิจัย

1. ผู้ป่วยอาจไม่ร่วมมือในการรับประทานยาหรือไม่มาทำการตรวจในวันที่กำหนด
2. ผู้ป่วยอาจเกิดผลข้างเคียงของยาจนกระทั่งออกจากการทดสอบ
3. ยังไม่เคยมีการตรวจวัดระดับสาร RCOs ในประเทศไทย

### แนวทางการแก้ไข

1. อธิบายถึงวิธีการใช้ยา, ขนาดและผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นอย่างละเอียด รวมทั้งชี้ให้เห็นความสำคัญและประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษา
2. ร่วมมือกับเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการในการศึกษาข้อมูล ฝึกฝนการตรวจระดับสาร RCOs

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. สามารถนำการศึกษานี้มาใช้ใน ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวรทุกรายที่ไม่มีข้อห้ามในการให้ยาเพื่อลดภาวะทุพโภชนาการลดภาวะการสูญเสียการดั่งน้ำของเยื่อช่องท้อง และลดอัตราการตายลง
2. นำไปสู่การศึกษาของ antioxidant อื่น ๆ ต่อความสามารถของเยื่อช่องท้องในการแลกเปลี่ยนสารและน้ำต่อไป

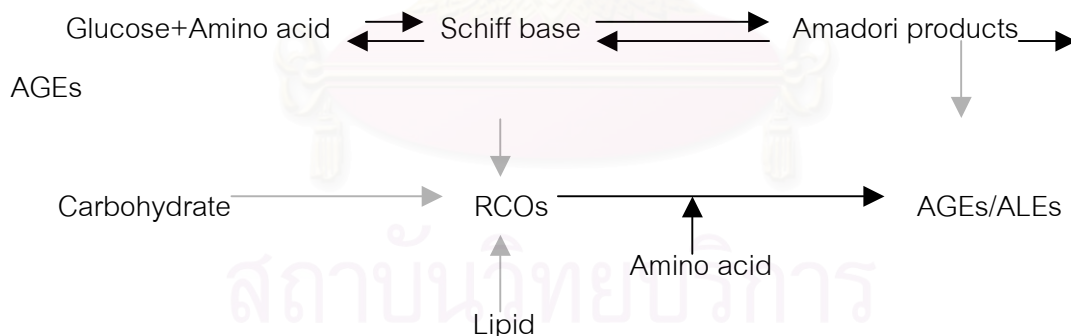
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

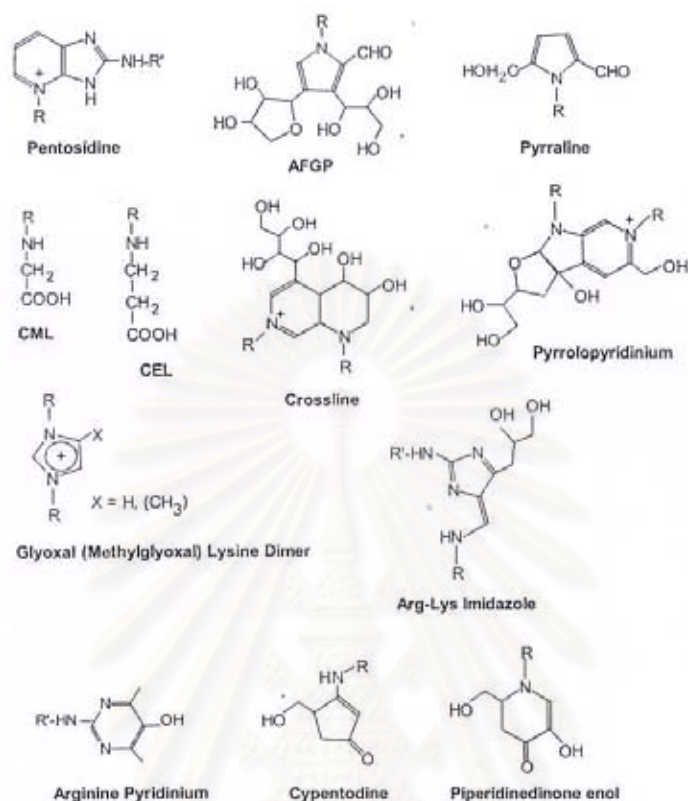
ในปี พศ.2455 Maillard LC นักเคมีชาวฝรั่งเศสได้รายงานการเกิดสารสีเหลืองจากการรวมตัวกันของกรดอะมิโนและกลูโคสด้วยความร้อน เรียกว่า Advanced Glycation End Products (AGEs)<sup>25</sup> ซึ่งการเกิด AGEs อาศัยขบวนการ nonenzymatic glycation ของกรดอะมิโนเกิด schiff base ซึ่งเป็นสารตัวกลางที่สามารถเปลี่ยนกลับไปมาได้ (reversible intermediates) ต่อมาจะมีการจัดเรียงตัวเป็น amadori product ซึ่งเป็นสาร ketoamine ที่มีความคงตัวมากขึ้น และมีการจัดเรียงตัวใหม่เป็นสารที่ถาวร (nonreversible end products) เรียก AGEs ขบวนการทั้งหมดนี้ เรียกว่า Maillard reaction<sup>26,27</sup> นอกจากนั้นในขบวนการออกซิเดชันของคาร์โบไฮเดรตและไขมันยังเกิดสารกึ่งกลางที่เรียกว่า Reactive Carbonyl Compounds (RCOs) ซึ่งจะรวมตัวกับกรดอะมิโนเกิดเป็นสาร AGEs และ Advanced Lipid End Products (ALEs) ต่อไป (รูปที่2) โดยเรียกภาวะนี้ว่า Carbonyl stress ส่วน Miyata และคณะจะเรียก end products ซึ่งเกิดจากขบวนการนี้ว่า Carbonyl stress end products<sup>24</sup> ซึ่งหมายถึง AGEs และ ALEs เช่นกัน



**รูปที่ 2** แสดงขั้นตอนการเกิดสาร RCOs และ AGEs/ALEs โดยผ่านขบวนการ Maillard reaction และขบวนการ oxidation [หมายเหตุ เส้นสีเทาหมายถึงการผ่านขบวนการออกซิเดชัน]

AGEs มักเกิดขึ้นจากขบวนการสร้างภายในร่างกาย (endogenous) ซึ่งจะพบปริมาณมากในผู้ป่วยเบาหวาน ไตวาย และผู้สูงอายุ<sup>28-33</sup> โดยเกิดจากขบวนการ nonenzymatic glycation ภาวะออกซิเดชัน และการกำจัดทางไตลดลง นอกจากนั้น AGEs ยังอาจได้มาจากภายนอกในร่างกาย

(exogenous)<sup>34-36</sup> คือ จากการสูบบุหรี่ หรือการรับประทานอาหารที่ปรุงด้วยความร้อน (heated food) ซึ่งการสูบบุหรี่สามารถทำให้เกิดความผิดปกติของเส้นเลือด เชื่อว่าเกิดจากการที่ได้รับ exogenous AGEs โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน ส่วน AGEs ที่ได้จากอาหารในผู้ป่วยไตวายจะออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง cytokine และเกิดการทำลาย ของ glomerulus<sup>37</sup> AGEs ที่ได้จากอาหารจะมี bioavailability ต่ำประมาณร้อยละ 10 เนื่องจากการเชื่อมต่อกันของ AGEs ในอาหารจะทำให้ทนต่อ เอนไซม์ในกรย่อย และสารเหล่านี้จะมีส่วนประกอบที่แตกต่างกันทำให้การวัดระดับ AGEs ที่ได้รับ จากอาหารทำได้ลำบาก<sup>27,38</sup> AGEs มีคุณสมบัติเป็นสารเรืองแสง (fluorescence) และสามารถทำ ปฏิกิริยากับ bovine serum albumin<sup>39,40</sup> ซึ่งสารเหล่านี้จะมีโครงสร้างที่แตกต่างกัน<sup>41</sup> (รูปที่3) ได้แก่ pentosidine Carboxymethyllysine (CML) Carboxyethyllysine (CEL) crossline pyralline pyridinium glyoxal-lysine dimer methylglyoxal-lysine dimer imidazole cypentodine โดย pentosidine และ CML จะสามารถแสดงคุณสมบัติของ AGEs ได้ดีที่สุด pentosidine เกิดจาก การรวมตัวกันของ lysine arginine และน้ำตาล pentose ซึ่งร้อยละ 95 จะจับกับอัลบูมินอีกร้อยละ 5% จะเป็น free from ส่วน CML ร้อยละ 80-90 จะจับกับอัลบูมิน อีกร้อยละ 10-20 จะเป็น free from



**รูปที่ 3** สูตรโครงสร้างของ AGEs ชนิดต่าง ๆ ( R แทน lysine ส่วนตัวย่อ R' แทน arginine )

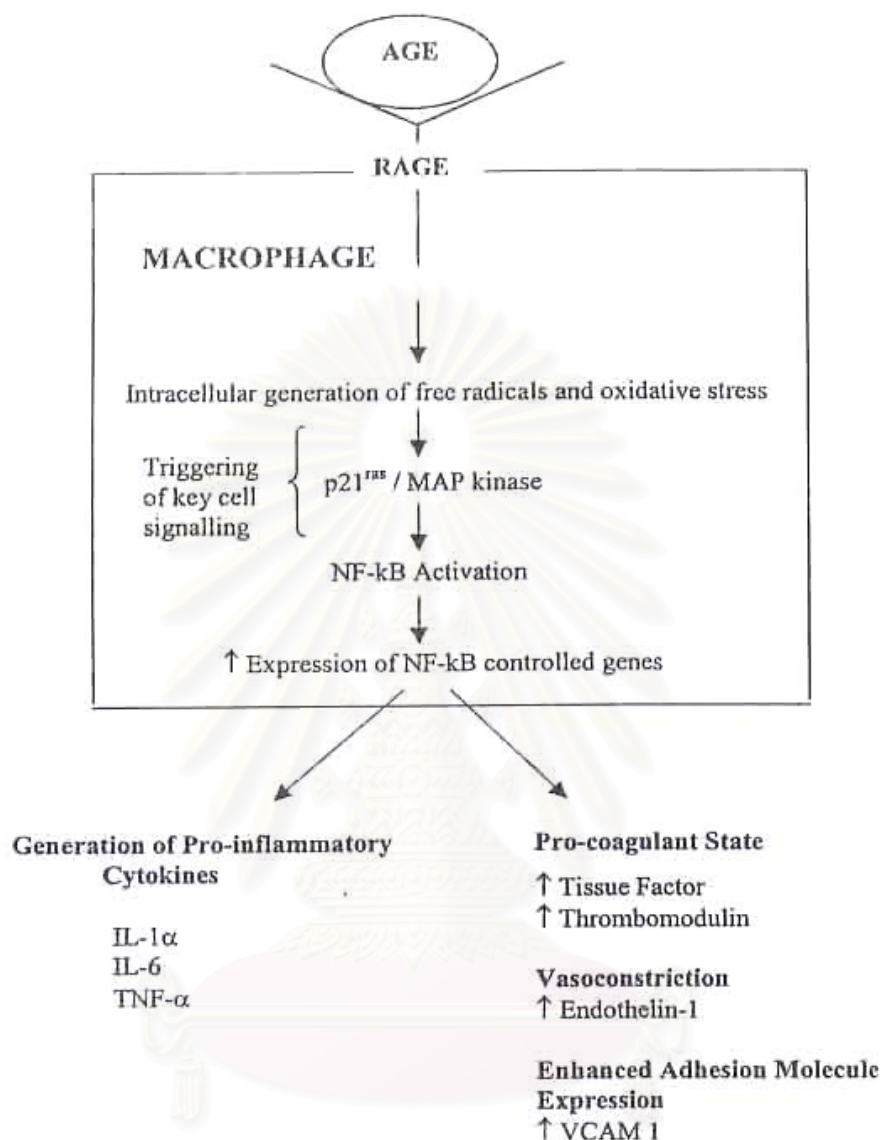
การเชื่อมต่อกันของ AGEs กับโปรตีนในเนื้อเยื่อจะได้เป็นสารที่คงตัวถูกย่อยสลายยาก การเชื่อมต่อกันเป็นกลไกที่ซับซ้อนโดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ lysine residue<sup>42</sup> ซึ่งจะเพิ่มความแข็งแรงของโปรตีนเมตริก ชัดขวางการทำงานของโปรตีน และเพิ่มความทนต่อการย่อยสลายเกิดการสะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายและทำให้เกิดพยาธิสภาพในอวัยวะต่าง ๆ ได้<sup>43-47</sup> โดยพบการสะสมใน collagen type I&IV atheroma ของเส้นเลือด กล้ามเนื้อหัวใจ ปอด ตับ ไต ผิวหนัง เส้นประสาท เลนส์ตา เม็ดเลือดแดง ไขมัน กระดูกอ่อน  $\beta$ 2microglobulin amyloid plaque และ tau protein

AGE receptors สามารถจำแนกออกเป็นชนิดต่าง ๆ<sup>48</sup> ได้แก่ Macrophage Scavenger Receptors (MSR) type I&II Receptor for AGE (RAGE) AGE-R1 AGE-R2 AGE-R3 โดยพบในเซลล์ต่าง ๆ หลายชนิด<sup>49</sup> ได้แก่ endothelial cell podocyte mesangial cell macrophage

monocyte astrocyte microglia และ smooth muscle cell ซึ่ง receptors บางชนิด เช่น RAGE AGE-R3 จะพบมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน<sup>50-52</sup> นอกจากนั้น RAGE ยังพบในผู้ป่วยโรคไตที่มีการอักเสบ และไม่มีการอักเสบ โดยพบมากในกลุ่มที่มีการอักเสบ ตัวแทนของ AGE receptors ที่บ่งถึงคุณสมบัติของ AGE receptors ได้ดีที่สุด คือ RAGE ซึ่งเป็น multiligand ของ Immunoglobulin superfamily ทำหน้าที่เป็น scavenger โดยกระตุ้นผ่านสัญญาณภายในเซลล์ เริ่มจาก AGEs จะจับกับ RAGE บนผิว macrophage เกิดปฏิกิริยา AGE-RAGE ซึ่งก่อให้เกิดภาวะออกซิเดชันและกระตุ้น transcription factor<sup>52,55-56</sup> ได้แก่ Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B) ผ่านทาง P21<sup>ras</sup>/MAP kinase ซึ่งจากหลักฐานการยับยั้ง P21<sup>ras</sup> จะยับยั้งการกระตุ้นของ NF- $\kappa$ B โดย NF- $\kappa$ B จะไวต่อการกระตุ้นด้วย free radical เกิด gene transcription ของ endothelin-1 VCAM1 tissue factor และ thrombomodulin ทำให้เกิดการอักเสบของเส้นเลือด การหดตัวของเส้นเลือดและการแข็งตัวของเลือด<sup>57</sup> (รูปที่ 4) ซึ่งใช้อธิบายถึงกลไกการเกิด atherosclerosis ภาวะแทรกซ้อนทาง microvascular และ macrovascular ในผู้ป่วยเบาหวาน ไตวายและ ผู้สูงอายุ พบว่าการใช้ soluble RAGE ซึ่งยับยั้งการทำงานของ RAGE สามารถลดการเกิดความผิดปกติและ permeability ของเส้นเลือดได้<sup>58</sup>

กลไกในการกำจัดของ AGEs ในเนื้อเยื่อและเซลล์<sup>59</sup> จะอาศัยการจับกันระหว่าง AGE receptor บนผิวของ macrophage ที่จำเพาะกับเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่มี AGEs เกิดการย่อยสลายได้เป็น AGE peptides ขนาดเล็กที่ละลายน้ำซึ่งจะถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือดและถูกขับออกทางไต ส่วนกลไกการกำจัด AGEs ที่อยู่ในพลาสมา<sup>60</sup> จะอาศัยการจับกันระหว่าง MSR บนผิว kupffer cell และ endothelial cell ใน sinusoid ของตับ กับ AGEs ในพลาสมา กิด endocytosis เข้าเซลล์ และย่อยสลายซึ่งในหลอดทดลองพบว่า insulin สามารถกระตุ้นการทำงานของ MSR บน endothelial cell ในตับและเพิ่มการกำจัดของ AGEs ได้<sup>61</sup>

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



**รูปที่ 4** ปฏิกริยาระหว่าง AGE-RAGE และการกระตุ้น NF-KB ซึ่งนำไปสู่ภาวะ oxidative stress การอักเสบของเส้นเลือด การหดตัวของเส้นเลือด และการแข็งตัวของเลือด

การที่มีระดับ AGEs สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายและก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ จึงจัดว่า AGEs เป็น uremic toxin ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลปานกลาง โดย AGE proteins จะมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ระหว่าง 2200-6000<sup>62</sup> ส่วน AGE peptides จะมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ระหว่าง 1500-2000<sup>63,64</sup> ระดับ RCOs และ AGEs ที่สูงในผู้ป่วยไตวายจะเกิดจากการสร้างเพิ่มขึ้นผ่านขบวนการออกซิเดชันซึ่งต่างจากผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดจาก nonenzymatic glycation ดังตัวอย่างที่พบว่าระดับ AGEs กับ fructoselysine ซึ่งเป็น amadori product จะไม่สัมพันธ์กันในผู้ป่วยไตวายแต่จะสัมพันธ์กันในผู้ป่วย

เบาหวาน<sup>65-66</sup> นอกจากนั้นระดับ RCOs และ AGEs ที่สูงขึ้นนี้ยังเกิดจากการขับถ่ายทางไตลดลงและการลดลงของ antioxidant ด้วย ผลของ RCOs ต่อเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องแบบถาวร (CAPD) นอกจากเกิดจาก AGEs ซึ่งเป็น end product สะสมในเยื่อช่องท้องแล้วยังสามารถเกิดจาก RCOs โดยตรงด้วยเนื่องจาก RCOs จะเพิ่มการสร้างของ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ทั้งในหนูและหลอดทดลองทำให้ปริมาณเส้นเลือดของเยื่อช่องท้องเพิ่มขึ้นซึ่งทำให้มีการขนส่งสารผ่านเยื่อช่องท้องสูงขึ้น (high transport) มีการสูญเสียการดึงน้ำของเยื่อช่องท้อง (ultrafiltration failure) สูญเสียโปรตีนในน้ำยา dialysate เพิ่มขึ้น ก่อให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ระดับ RCOs ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายยังก่อให้เกิด ภาวะดื้อต่อวิตามินดี (vitamin D resistance) โดย RCOs จะจับกับวิตามินดีที่ตำแหน่ง lysine ทำให้วิตามินดีไม่สามารถจับกับ receptor ได้ ส่วนสาร AGEs ที่สูงขึ้นจะสะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกายก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่

1. ภาวะ atherosclerosis และความผิดปกติของไขมัน<sup>67-76</sup> การที่ AGEs สะสมใน atherosclerotic plaques ทำให้มีการทำหน้าที่ของ endothelial cell ผิดปกติไป มีการเปลี่ยนแปลง permeability ของเส้นเลือด การหดตัวของเส้นเลือด การแข็งตัวของเลือด โดยเริ่มจากการกระตุ้นการเคลื่อนย้ายของ macrophage และ T-lymphocyte มายังผนังชั้นในของเส้นเลือดซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ VCAM-1 expression และ AGEs จะเพิ่ม VCAM-1 expression โดยกระตุ้นผ่าน NF-KB การรวมตัวของ AGEs กับ LDL จะเกิดเป็น AGE-modified LDL (Glycated LDL) ส่วนการเกิดปฏิกิริยา AGE-RAGE จะกระตุ้นการเกิดภาวะออกซิเดชันเกิดเป็น oxidized LDL ซึ่ง modified LDL เหล่านี้จะไม่สามารถจับกับ LDL receptor ทำให้การกำจัด LDL ลดลง จากการศึกษาโดยฉีด AGE-modified LDL จากผู้ป่วยเบาหวานที่มีไตวายร่วมด้วยใน transgenic mice ที่มีการแสดงออกของ human LDL receptor สามารถทำให้การกำจัดของ LDL ลดลง นอกจากนั้น modified LDL ยังถูกเก็บกินโดย macrophage ผ่านทาง MSR หรือ AGE receptor เกิด lipid-laden foam cell ในผนังชั้นในของเส้นเลือดแดง ( tunica intima) และ reactive AGEs จะลดการขับ (efflux) ของ cholesterol จากผนังหลอดเลือดเนื่องจากการเชื่อมต่อนระหว่าง extravasated plasma lipoprotein กับ matrix protein ขวางกั้นอยู่กระตุ้นการเกิด atherosclerosis การตรวจด้วยวิธี ELISA พบความสัมพันธ์ในแง่บวกระหว่าง AGEs ในผนังหลอดเลือดแดงและ AGE modified LDL ในผู้ป่วยเบาหวาน นอกจากนั้นยังพบความสัมพันธ์ในแง่บวกระหว่าง AGEs ในหลอดเลือดกับความรุนแรงของการเกิด atherosclerosis โดยสรุปการอธิบายการเกิด atherosclerosis เนื่องจาก AGEs ได้จาก 2 hit model เริ่มจากการปฏิกิริยาระหว่าง AGE-RAGE ทำให้เกิดการกระตุ้นภายในเซลล์ของ macrophage เกิดการอักเสบของเส้นเลือดต่อมาเริ่มมีการสะสมของ lipoprotein ใน atherosclerotic plaque ก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง



กระตุ้นการเกิด atherosclerosis เพิ่มขึ้น ในภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกิด glycation ของ HDL ลด paraoxonase activity ซึ่งเป็น HDL-associated ester ที่มีหน้าที่ในการป้องกันการเกิดภาวะออกซิเดชันของ LDL ทำให้เกิดภาวะออกซิเดชันของ LDL เพิ่มขึ้น ในปัจจุบันได้แสดงให้เห็นว่าขบวนการ glycation ของ LP (a) ในผู้ป่วยเบาหวานจะลดการเกิด PAI 1 และ ลดการสร้างของ tissue type-plasminogen activator ลดการเกิด fibrinolysis และกระตุ้นการเกิด atherosclerosis

2. ภาวะ nephropathy<sup>67,77-80</sup> ใน Diabetic Nephropathy (DN) จะมีการเปลี่ยนแปลงของ glomerulus ที่สำคัญคือ มีการหนาตัวของ glomerular basement membrane (GBM) glomerulosclerosis และ mesangial matrix expansion ซึ่ง mediator ที่สำคัญในการเกิดคือ TGF- $\beta$  ในการกระตุ้นการสร้าง fibronectin laminin proteoglycan และ collagen type I&IV ผลของการสะสมของ collagen type I ทำให้เกิด mesangial matrix expansion ผลของการสะสมของ collagen type IV ใน GBM ทำให้ลดการจับกันระหว่าง noncollagen CN1 domain กับ helix domain ทำให้เกิดการหนาตัวของ GBM และโครงสร้างของ GBM เปลี่ยนแปลงไปทำให้มีการลดลงของ proteoglycan ซึ่งมีประจุเป็นลบและเกิดการกรองผ่านของอัลบูมินเกิด albuminuria ซึ่ง AGEs เป็นตัวการสำคัญในการกระตุ้นการเกิดของ TGF- $\beta$  โดยปริมาณการสะสมของ AGEs จะเพิ่มตามความรุนแรงของ DN โดยใน mesangium จะมี AGE receptor ซึ่ง Horie และคณะได้แสดงให้เห็นถึงการสะสมของ pentosidine และ CML ใน mesangium matrix และ glomerular capillary wall ที่หนาตัวขึ้น ในผู้ป่วย DN ในระยะแรกจะมีการสะสมของ AGEs ใน nodular lesion และมีการสะสมในผนังเส้นเลือดแดงในระยะต่อมา ซึ่งเชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงในแง่โครงสร้างและหน้าที่ใน DN เริ่มจากบริเวณ mesangium โดยการกระตุ้นผ่าน protein kinase C มีการเพิ่มขึ้นของ C-fos และ C-jun protein และ TGF- $\beta$  นอกจากนั้น Gupta และคณะได้แสดงให้เห็นว่า AGE-modified LDL จะจับกับ extracellular matrix กระตุ้น macrophage และเกิดการทำลายของ glomerulus ในสัตว์ทดลองการให้ AGE-modified albumin เข้าเส้นเลือดจะกระตุ้นให้เกิดการหนาตัวของ basement membrane glomerulosclerosis และ proteinuria ซึ่งภาวะนี้สามารถป้องกันได้โดยให้ aminoquanidine ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเชื่อมต่อกันของ AGEs

3. ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวาน นอกจาก atherosclerosis และ DN ดังที่ได้กล่าวมาแล้วยังมีการศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่เกิดจาก AGEs ได้แก่

3.1 Diabetic Retinopathy (DR)<sup>67,81-88</sup> พบภาวะ background DR จำนวนร้อยละ 90 และ proliferative DR จำนวนร้อยละ 8-26 ของผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นมานาน 25 ปี โดยการจากมีการสะสมของสาร AGEs ในเส้นเลือดของเรตินาทำให้มี permeability เพิ่มขึ้น เส้นเลือดหนาตัวขึ้น ความสามารถในการแข็งตัวของเลือดมากขึ้น และมีการสร้าง growth factor เพิ่มขึ้น

ได้แก่ VEGF เกิด angiogenesis และ neovascularization ในสัตว์ทดลองจากการฉีด VEGF เข้าใน vitreous จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเหมือนใน non-proliferative DR โดยมีการเพิ่ม permeability ของเส้นเลือดในเรตินาทำให้เรตินาบวม มีเลือดออก เกิด microaneurysm และเกิดการอุดตันของเส้นเลือด ในการศึกษาเปรียบเทียบเรตินาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยเบาหวานชนิด background DR proliferative DR และผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานพบมีการสะสมของ CML และ VEGF รอบเส้นเลือดของเรตินาในผู้ป่วยเบาหวานโดยไม่พบในกลุ่มควบคุม ในหลอดทดลองพบว่า AGEs จะทำให้ basement membrane ของเส้นเลือดในเรตินามีการเปลี่ยนแปลงโดยพบ proliferation ของ retinal endothelial cell nitric oxide ลดลง Reactive oxygen species (ROS) เพิ่มขึ้น และความยืดหยุ่นของเส้นเลือดมีการเปลี่ยนแปลง การศึกษา AGEs ใน DR พบว่า CML และ pentosidine ซึ่งสะสมในคอลลาเจนของผิวหนังจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของ retinopathy และ การเกิด nephropathy ระยะเวลาเริ่มแรกโดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ และระยะเวลาในการเกิดเบาหวาน

3.2 Diabetic Neuropathy<sup>81,89-95</sup> เชื่อว่า AGEs ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทอัตโนมัติ และระบบประสาทส่วนปลาย โดยอาการแสดงจะขึ้นอยู่กับความควบคุมเบาหวานและระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน การสะสมของ AGEs ในชั้น vaso nervosum จะทำให้เส้นเลือดหนาตัวขึ้นเกิดการอุดตันของเส้นเลือด เส้นประสาทเกิดการขาดเลือดเกิดการทำลายของ myelin และเกิด demyelination เป็นส่วน ๆ จากการศึกษานี้พบว่าการเกิด glycation ของ cytoskeletal protein เช่น tubulin actin และ neurofilament ทำให้ nerve conduction velocity (NCV) ลดลง เกิดการฝ่อและสลายของ axon การเกิด glycation ของ laminin ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของ schwann cell basal laminae จะก่อให้เกิดความผิดปกติในการซ่อมแซมของเส้นประสาท นอกจากนั้น AGEs ยังมีรายงานการเกิดผลกระทบต่อ growth factor เช่น fibrin และ nerve growth factor เป็นเหตุให้มีการสูญเสียหน้าที่การทำงานของเส้นประสาทไป การศึกษาที่บ่งว่า AGEs มีความสำคัญในการทำลายเส้นประสาท คือ การเกิด glycation ของ amyloid- $\beta$  protein ซึ่งพบในภาวะ Alzheimer's disease นอกจากนั้นการศึกษานี้พบใน Amyotrophic lateral sclerosis ซึ่งเป็น motor neurone disease พบว่ามีการสะสมของ RCOs ได้แก่ methylglyoxal glyoxal สามารถก่อให้เกิด neurotoxicity จากการเพิ่มการสร้าง ROS ซึ่งเชื่อว่าสัมพันธ์กับ AGEs เนื่องจาก AGEs สัมพันธ์กับภาวะออกซิเดชันและการเพิ่มการผลิตของ ROS

3.3 การเกิดต่อกระดูก<sup>74-75</sup> การเกิด glycation ของเลนส์ และ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase เป็นกลไกสำคัญในการเกิดต่อกระดูกในผู้ป่วยเบาหวาน โดยการเกิด glycation ของ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของไอออนและน้ำ เกิดภาวะ osmotic stress และ ต่อกระดูกหลักฐานเพิ่มเติมที่บ่งบอกถึงการเกิดต่อกระดูกจาก AGEs คือ การให้ pyruvate แก่สัตว์ทดลองเพื่อ

ยับยั้งการเกิด AGEs สามารถป้องกันเลนส์จากภาวะออกซิเดชัน ป้องกันการเกิด high molecular weight Crystalline ซึ่งเป็นกลไกการเกิดต้อกระจกได้

4. ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยไตวาย AGEsนอกจากจะเป็นสาเหตุของการเกิด atherosclerosis dyslipidemia progression ของโรคไตในผู้ป่วยไตวาย การเกิด ultrafiltration failure และ ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วย CAPD แล้ว ยังเป็นสาเหตุของการเกิด dialysis related amyloidosis ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากขบวนการ glycation ของ  $\beta_2$  microglobulin เกิดเป็น AGEs- $\beta_2$  microglobulin ซึ่งสามารถกระตุ้นการอักเสบและเกิดการทำลายข้อ โดยผ่านขบวนการ chemotaxis ของ monocyte<sup>98</sup>

5. ภาวะแทรกซ้อนในผู้สูงอายุ<sup>43,99-101</sup> ระดับ AGEs ในผู้สูงอายุจะเพิ่มขึ้นเนื่องจากการเพิ่มของภาวะ oxidative stress มีการกำจัดของโปรตีนน้อยลง และการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งก่อให้เกิดการแข็งตัวของเนื้อเยื่อที่มีคอลลาเจน และทำให้เกิดความผิดปกติต่าง ๆ ในผู้สูงอายุ โดยถ้าสะสมในเส้นเลือดเกิด atherosclerosis และความดันโลหิตสูง สะสมในไตเกิด glomerulosclerosis สะสมในปอดเกิดโรคถุงลมโป่งพอง (emphysema) สะสมในข้อเกิดภาวะปวดข้อ สะสมในเลนส์ตาเกิดต้อกระจก สะสมในกระดูกจะกระตุ้น IL6 และ TNF  $\alpha$  เกิด osteoporosis สะสมในชั้นผิวหนังทำให้สูญเสียความยืดหยุ่น สะสมในเซลล์สมองโดยการเกิด glycation ของ Tau protein  $\beta$ -amyloid protein และ lipofuscin ซึ่งเป็น fluorescent pigment เกิด Alzheimer's disease นอกจากนั้น AGEs ยังสามารถกระตุ้นของยีนที่ผิดปกติทำให้อุบัติการณ์มะเร็งในผู้สูงอายุเพิ่มขึ้น

การตรวจวัดระดับ AGEs ยังเป็นปัญหามากในปัจจุบันเนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานในการเปรียบเทียบในห้องปฏิบัติการที่ต่างกันทำให้ระดับที่วัดได้จากห้องปฏิบัติการที่ต่างกันยังไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ นอกจากนั้นขณะนี้ยังไม่มี ELISA kits จำหน่าย ระดับสารที่พอตรวจได้ในปัจจุบัน ได้แก่ RCOs โดยใช้วิธี spectrophotometry เพื่อหาระดับโดยรวม glyoxal (GO) methylglyoxal (MGO) 3 deoxyglucosone (3DG) ซึ่งเป็นสาร RCOs โดยใช้วิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) pentosidine โดยใช้ HPLCหรือ ELISA CML โดยใช้วิธี gas chromatography mass spectrophotometry หรือ ELISA pyridinium โดยใช้ HPLC<sup>63,102-104</sup>

จากรายงานของ Mikata และคณะ<sup>59</sup> พบว่า ระดับ AGEs ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายจะเพิ่มขึ้นจากการวัดระดับ AGE-mediated protein โดยวิธี radioreceptor assay ซึ่งการศึกษานี้ได้รับการยืนยันจากการตรวจวัดระดับ total unspecific AGEs Total fluorescence AGEs CML และ pentosidine สาร RCOs ที่สามารถเกิดได้จากขบวนการออกซิเดชัน ได้แก่ MGO และ GO ส่วน 3DG จะสามารถสามารถเกิดโดยไม่ต้องอาศัยขบวนการออกซิเดชัน สาร GO เป็นสารสำคัญที่เกิด

จาก ขบวนการ autooxidation ของกลูโคส ซึ่งจะพบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตวายแต่ระดับ GO ในผู้ป่วยเบาหวาน จะพอ ๆ กับกลุ่มควบคุม การเพิ่มขึ้นของสาร GO ในผู้ป่วยไตวายจะเพิ่มขึ้นในระดับเดียวกับสาร AGEs ประมาณ 3-4 เท่าของคนปกติ ซึ่งบ่งว่า GO น่าจะเป็น RCOs ที่สำคัญในการเกิด AGEs ในผู้ป่วยไตวาย ซึ่งระดับ GO ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายแต่ไม่สูงขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานบ่งว่าภาวะ oxidative stress เป็นกลไกสำคัญในการเกิด AGEs ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย ในการทำ High-Flux dialysis 1 ครั้งสามารถกำจัด AGE peptide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMW AGE peptides) ในพลาสมามากกว่าร้อยละ 50 ส่วน Low-Flux dialysis จะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าโดยสามารถกำจัด LMW AGE peptide ได้ร้อยละ 30 AGE modified ApoB ลดลงร้อยละ 35 ในผู้ป่วย High-Flux dialysis ขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน Low-Flux dialysis การทำ High-Flux dialysis สามารถลดระดับ total fluorescent AGEs ได้ร้อยละ 25 และสามารถลดระดับ CML (วัดโดยวิธี ELISA) ได้ร้อยละ 10 ส่วนระดับของ total unspecific AGEs จะไม่เปลี่ยนแปลงโดยวิธีการ hemodialysis เช่นเดียวกับระดับ total serum pentosidine จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงโดย Low-Flux dialysis แต่จะลดลงเล็กน้อยคือไม่เกินร้อยละ 10 ใน High-Flux dialysis ถึงแม้ว่าระดับของ free pentosidine ในพลาสมาสามารถกำจัดได้ถึงร้อยละ 70-80 ทั้งใน High-Flux dialysis และ Low-Flux dialysis แต่เนื่องจากร้อยละ 95 ของ pentosidine จะจับกับโปรตีนดังนั้นการกำจัด free pentosidine จึงมีผลน้อยต่อระดับ total pentosidine ในเลือด<sup>59,63-64,105-109</sup> ในผู้ป่วย CAPD ระดับ AGEs ในเลือด จะพอ ๆ กันหรือต่ำกว่าใน High-Flux dialysis เนื่องจากการทำ CAPD มีขนาดของรูกรองที่แตกต่างกันหลายขนาดจึงสามารถกำจัดได้ทั้งส่วนที่จับกับโปรตีน และส่วนที่เป็น free form ในขณะที่การฟอกเลือดจะสามารถกำจัดได้เฉพาะส่วนที่เป็น free form<sup>110,111</sup> Friedlander และคณะ ได้วัดระดับของ pentosidine ในพลาสมา ผิวน้ำ และในเยื่อช่องท้องของผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยวิธีการฟอกเลือดจำนวน 65 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วย CAPD จำนวน 45 ราย พบว่าระดับ pentosidine ในพลาสมาของผู้ป่วย CAPD จะน้อยกว่า ในผิวน้ำจะพอ ๆ กัน ส่วนในเยื่อช่องท้องจะมากกว่า เนื่องจากทั้ง การฟอกเลือด และ CAPD มีประสิทธิภาพต่ำในการกำจัด AGEs จึงได้คิดค้นวิธี adsorption โดยใช้ adsorptive column แต่จะทำได้ยากเนื่องจากมีความแตกต่างกันมากในโครงสร้างของ AGEs Vlassara และ Colleagues ได้คิดค้น column จากการค้นพบ AGE-binding domain ใน lysosome และ lactoferrin ซึ่งเป็น natural protein ที่ออกฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียที่สามารถกำจัด total unspecific AGEs ได้ถึงร้อยละ 75 แต่ไม่สามารถลดระดับ CML และ pentosidine ในเลือดได้<sup>112-113</sup>

การทำการปลูกถ่ายไตเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการลดระดับ AGEs ในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยพบว่าระดับ LMW-AGE peptides และ free pentosidine จะกลับมาสู่ระดับปกติภายในเวลาเป็น

จนถึงสัปดาห์ ส่วนระดับของ protein-bound pentosidine และ CML ในเลือดจะลดลงแต่ไม่สู่ภาวะปกติหลังปลูกถ่ายไต 6 เดือน ส่วนผลของการปลูกถ่ายไตต่อระดับ AGEs ในเนื้อเยื่อยังไม่กระจ่าง<sup>114-115</sup> โดยหลังปลูกถ่ายไต 6 เดือนระดับ pentosidine ในเนื้อเยื่อยังคงสูงอยู่ ซึ่งระดับ pentosidine ในเนื้อเยื่อที่ยังคงสูงอยู่นี้ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไตได้

วิธีการลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก AGEs มีได้หลายวิธีดังนี้<sup>116-117</sup>

1. การยับยั้งการสร้าง AGEs ได้แก่ การควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน ยับยั้งการเชื่อมต่อกันของโปรตีนโดย aminoquanidine ยับยั้ง amadori product โดย ethanol ยับยั้งขบวนการออกซิเดชันโดย antioxidant

2. การทำลาย AGEs โดยการแยกการเชื่อมต่อกันของโปรตีน ได้แก่ N-Phenacylthiazoline bromide (PTB)

3. การยับยั้ง AGE receptors โดยใช้ neutralizing ab

4. ยาที่ออกฤทธิ์โดยอาศัยกลไกอื่น ๆ ได้แก่ OPB-9195 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ thiazolidine สามารถลดการสะสมของ AGEs ใน glomerulus ของหนูที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ TGF- $\beta$  และ VEGF losartan สามารถลดระดับ AGEs ในเลือดของหนูที่เป็นไตวายได้โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดแต่ไม่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการลดความดันโลหิต

5. การลดการเกิด exogenous AGEs โดยหลีกเลี่ยงอาหารที่ปรุงด้วยความร้อน งดการสูบบุหรี่ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่ทราบความสำคัญของ exogenous AGEs ในการเกิดพยาธิสภาพจาก AGEs

aminoquanidine เป็นยาที่มีการศึกษามากที่สุดในการลดการเกิด AGEs การศึกษาในสัตว์ที่เป็นเบาหวานสามารถลดภาวะแทรกซ้อนของเบาหวานได้ โดยพบว่าใน DR สามารถลดการเกิดเส้นเลือดในเรตินา ใน DN สามารถลดการเกิด albuminuria ใน diabetic neuropathy สามารถป้องกันการลดลงของ NCV และลดการสะสมของ AGEs ในเส้นประสาท

ใน diabetic cardiomyopathy สามารถลดการสะสมของ AGEs ในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจและเพิ่ม diastolic compliance ของเวนตริเคิลซ้ายซ้าย การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานจาก phase III trial พบว่าสามารถชะลอการเกิด DR และ DN ได้โดยมีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะ ลดระดับไขมันทั้ง total cholesterol LDL-cholesterol และ triglyceride ลดการสะสม AGE-modified  $\beta$ 2 microglobulin ในผู้ป่วยไตวาย และ อาจสามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เนื่องจากการสะสมของ AGEs ในผู้สูงอายุ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของ aminoquanidine นอกจาก ลดการเชื่อมต่อกันของโปรตีนแล้วยังสามารถยับยั้งขบวนการออกซิเดชันของไขมันได้ด้วย ผลข้างเคียงของ

aminoquanidine ได้แก่ ภาวะซีด flu-like symptom และ การเกิด autoantibody (ANA, MPO-ANCA) เนื่องจากเป็นอนุพันธ์ ของ hydrazine ซึ่งสามารถ กระตุ้นการทำงานของ T-lymphocyte ได้  
73,118-122

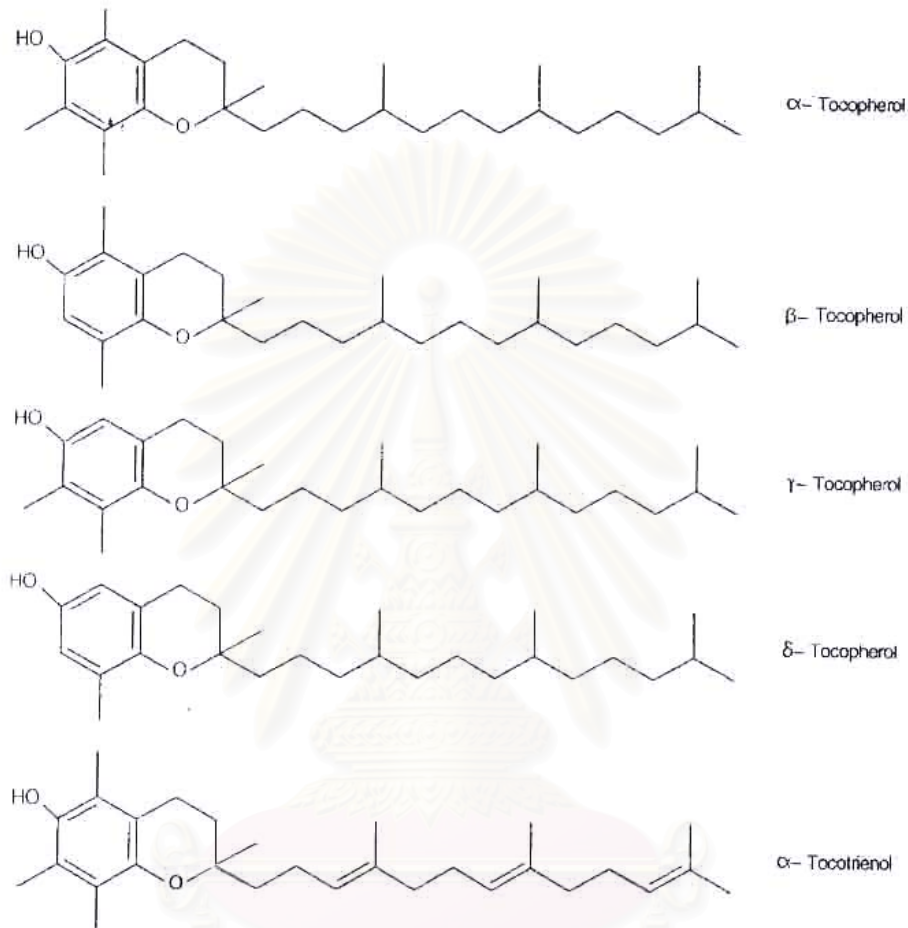
เนื่องจากกลไกการเกิด RCOs และ AGEs/ALEs ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย จะเกิดจาก ขบวนการออกซิเดชันเป็นหลัก เพราะฉะนั้นการลดปริมาณสารเหล่านี้ควรให้เป็น antioxidant ซึ่งมี ค่าจำกัดความเป็นสารใดก็ตามที่มีในปริมาณน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับสาร ประกอบที่สามารถเกิด กระบวนการออกซิเดชัน (oxidizable compounds) และสามารถชะลอหรือป้องกันการเกิดขบวนการ ออกซิเดชันของสารประกอบนั้น ตัวอย่างสารที่เป็น antioxidant ได้แก่ วิตามินอี วิตามินซี catalase peroxidase superoxide dismutase และสารประกอบอื่น ๆ

ในปี พ.ศ. 2465 วิตามินอีถูกค้นพบโดย Evans และ Bishop เมื่อพบว่าหนูที่ถูกเลี้ยงด้วยสาร อาหารหลักไม่สามารถมีลูกได้จะมีลูกได้ก็ต่อเมื่อให้น้ำมันพืช และในปีพ.ศ.2467 สารในน้ำมันพืชนี้ถูก ตั้งชื่อว่าวิตามินอี หรือ antisterility vitamin ส่วนในปี พ.ศ. 2471 Evans และ Sure พบว่าลูกหนูที่ เกิดจากแม่ขาดวิตามินอีจะเป็นเป็นอัมพาตและสัตว์อีกหลายชนิดถ้าขาดวิตามินอีแล้วกล้ามเนื้อจะฝ่อ ลีบและเป็นหมัน ในปี พ.ศ. 2512 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้จัดให้วิตามินอี เป็นสารอาหารที่มีความจำเป็นสำหรับมนุษย์ วิตามินอี หรือ alpha-tocopherol มาจากรากศัพท์ ภาษากรีกโดย tokos แปลว่า เด็ก phero แปลว่า คลอดบุตร และ al หมายถึง alcohol ซึ่ง ต้องการบ่งว่าวิตามินอีเป็นวิตามินที่มีความสำคัญในการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ และเด็กโดย สามารถละลายได้ใน alcohol วิตามินอีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมันมีลักษณะเป็นน้ำมันสีเหลืองคง ทนต่อความร้อนและกรด แต่จะเสียสภาพเมื่อถูกกับด่าง แสงแดด และขบวนการออกซิเดชัน วิตามิน อีแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ tocopherols และ tocotrienols โดยทุกรูปแบบของวิตามินอี (รูปที่5) จะประกอบด้วยส่วนประกอบ 2 ส่วน คือ ส่วนหัวและส่วนท้าย ส่วนหัวจะประกอบด้วยโครงสร้างที่ เป็น aromatic ring เรียกว่า chroman หรือ chromanol ซึ่งเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์เป็น antioxidant ส่วน หางของ tocopherols คือ phytol group ในขณะที่ส่วนหางของ tocotrienols เป็น polyisoprenoid group ส่วนหางของวิตามินอี มีหน้าที่ในการฝังตัวและยึดเหนี่ยวกับส่วนที่เป็นไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์ ในเนื้อเยื่อไขมัน และในแกนของ lipoprotein แหล่งอาหารที่สำคัญของวิตามิน อี ได้แก่ ผักใบเขียว เนื้อสัตว์ นม ไข่ เนย ถั่ว เมล็ดพืช น้ำมันจากพืช เช่น น้ำมันข้าวโพด น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันดอกทานตะวัน และน้ำมันจากสัตว์ ส่วนน้ำมันมะกอกและน้ำมันมะพร้าวจะ มีวิตามินอีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น  $\alpha$ -tocopherol พบใน chloroplast ของพืช ซึ่ง d form จะมีความ แข็งแรงมากกว่า l form d-  $\alpha$ -tocopherol (RRR- $\alpha$ -tocopherol) จะมีความ แข็งแรงมากที่สุดและเป็นส่วนประกอบร้อยละ 90 ของ tocopherol ในเนื้อเยื่อสัตว์ รูปแบบอื่น ๆ ของ

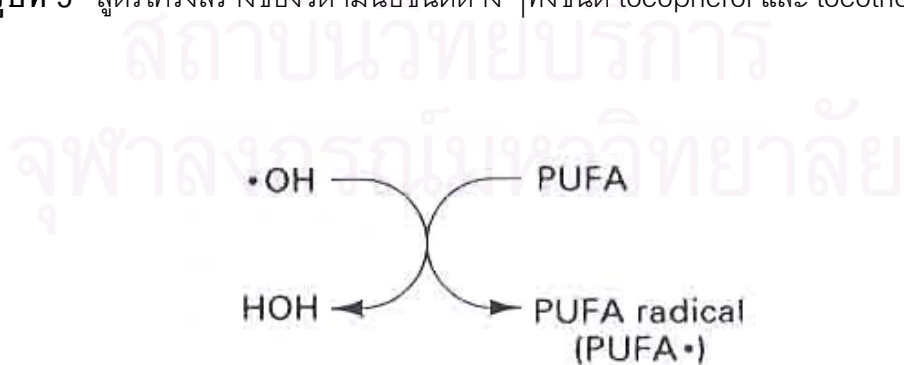
tocopherol ได้แก่  $\beta$ -tocopherol  $\gamma$ -tocopherol  $\delta$ -tocopherol พบในตำแหน่งอื่นของพืชที่ไม่ใช่ chloroplast และมีระดับความแรงร้อยละ 40,10,1 ของ  $\alpha$ -tocopherol ตามลำดับ ส่วน  $\alpha$ -tocotrienol จะพบใน รำข้าว และเมล็ดพืช มีระดับความแรงร้อยละ 25 ของ  $\alpha$ -tocopherol วิตามินอีในรูปแบบของยาจะเป็น  $\alpha$ -tocopherol ที่มี 6 รูปแบบคือ dl- $\alpha$ -tocopherol, d- $\alpha$ -tocopherol, dl- $\alpha$ -tocopheryl acid succinate, d- $\alpha$ -tocopheryl acid succinate, dl- $\alpha$ -tocopheryl acetate, d- $\alpha$ -tocopheryl acetate ซึ่งวิตามินอี 1 มิลลิกรัมเทียบได้กับขนาดของวิตามินอี 1.1, 1.49, 0.89, 1.21, 1.00, 1.36 ยูนิตตามลำดับ เนื่องจาก  $\alpha$ -tocopherol เป็นรูปแบบของวิตามินอีที่ไม่คงตัว และสลายได้ง่ายเมื่อสัมผัสกับแสงแดดหรืออากาศจึง ต้องปิดฝาให้แน่น และใส่ขวดทึบแสง การเพิ่ม ความคงตัวของ  $\alpha$ -tocopherol โดยขบวนการ esterification ส่วน hydroxyl group ของ  $\alpha$ -tocopherol กับ acetic acid หรือ succinic acid ได้เป็น  $\alpha$ -tocopheryl acetate และ  $\alpha$ -tocopheryl acid succinate ซึ่งสามารถทนทานต่อแสงและอากาศได้ เมื่อรับประทาน  $\alpha$ -tocopheryl ester สามารถ ถูกย่อยสลาย (hydrolyzed) ภายในร่างกายได้เป็น วิตามินอีที่เป็น active form อีกครั้ง

คุณสมบัติ antioxidant ของ วิตามินอีเกิดจากการทำลายของ free radical ต่อผนังเซลล์ โดยป้องกันภาวะออกซิเดชันของกรดไขมันไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid : PUFA) ภายในเยื่อหุ้มเซลล์และภายในแกนของ lipoprotein ในเยื่อหุ้มเซลล์ทุกเซลล์ จะประกอบด้วย PUFA ซึ่งจะถูกรื้อออกซิเดชันจากออกซิเจนในรูปแบบที่สำคัญ คือ hydroxyl radical ( $\cdot$ OH) ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ไวทำให้ hydroxyl radical ไม่มีการสะสมภายในเซลล์ ซึ่งการทำลายของ เยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งเริ่มต้นจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง hydroxyl radical กับ PUFA ทำให้ ส่วน hydroxyl group มีการเปลี่ยนแปลงเป็นน้ำ ส่วน PUFA จะถูกรื้อออกซิเดชันเป็น PUFA radical (รูปที่ 6) ซึ่ง PUFA radical นี้จะสามารถซ่อมแซมได้โดยวิตามินอีในการซ่อมแซมนี้วิตามินอีจะถูกเปลี่ยนแปลง ไปเป็น vitamin E radical ส่วน vitamin E radical จะคงตัวและไม่เกิดการทำลายเซลล์ต่อไป (รูปที่ 7) ถ้าร่างกายขาดวิตามินจะทำให้เกิด PUFA radical มากขึ้นและเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาต่อเนื่อง เป็นผลให้มีการทำลายของเยื่อหุ้มเซลล์ สาเหตุที่วิตามินอีเป็น antioxidant ที่มีความแรงมาก เนื่องจาก ส่วนของ chroman ring ของ วิตามินอีจะสามารถถ่ายทอด hydrogen radical ( $H\cdot$ ) จาก hydroxyl group ไปยัง radical อื่น ๆ ได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะ PUFA radical โดยมีความแรงในการถ่ายทอด hydrogen group มากกว่า butylated hydroxytoluene (BHT) ซึ่งเป็นสารประกอบในอาหารที่มี aromatic hydroxyl group 100 เท่า เนื่องจากวิตามินอีในส่วนที่อยู่ตรงข้ามกับ hydroxyl group ใน aromatic ring มีออกซิเจนอะตอม โดยออกซิเจนนี้มีอิเล็กตรอน 1 คู่ ซึ่งทำหน้าที่เหมือนเสาคอยทำปฏิกิริยากับอะตอมอื่น ๆ ซึ่ง

ออกซิเจนนี้จะสามารถคงสภาพของ vitamin E radical ได้ ซึ่งความแรงของวิตามินอีในรูปแบบต่าง ๆ ขึ้นกับความสามารรถในการคงสภาพ vitamin E radical นี้

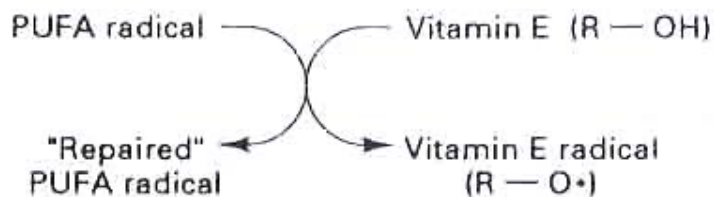


รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างของวิตามินอีชนิดต่าง ๆ ทั้งชนิด tocopherol และ tocotrienol <sup>124</sup>



รูปที่ 6 กลไกการเกิด PUFA radical โดยขบวนการออกซิเดชัน <sup>124</sup>





**รูปที่ 7** กลไกการป้องกัน PUFA radical ในการทำลายผนังเซลล์ด้วยวิตามินอี<sup>124</sup>

การดูดซึมของวิตามินอีจากทางเดินอาหารเหมือนกับวิตามินที่ละลายในไขมันชนิดอื่น ๆ ซึ่งต้องอาศัยน้ำดีและเอนไซม์จากตับอ่อน ร้อยละ 20-60 ของปริมาณวิตามินในอาหารจะถูกดูดซึมซึ่งสัดส่วนการดูดซึมนี้อาจขึ้นกับปริมาณวิตามินอีในอาหาร คือ ถ้าวิตามินอีในอาหารมากสัดส่วนการดูดซึมจะลดลง การดูดซึมเริ่มจาก chylomicron ซึ่งสร้างจากเยื่อลำไส้ช่วยในการขนส่งวิตามินอีจากท่อน้ำเหลืองไปยังตับและออกสู่กระแสเลือดโดยรวมกับ VLDL และอาศัยโปรตีนในการขนส่งคือ alpha-tocopherol transfer protein (A-TTP) ไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เนื้อเยื่อที่มีความสำคัญในการสะสมของวิตามินอี ได้แก่ ตับ และเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งสามารถสะสมวิตามินอีไว้ในร่างกายได้เป็นเวลานานจากหลักฐานในสัตว์พบว่า การให้อาหารที่มีวิตามินอีต่ำเป็นเวลานานกว่าจะปรากฏอาการของการขาดวิตามินอี ร้อยละ 70-80 ของวิตามินอีที่ให้ทางเส้นเลือดจะถูกขับถ่ายโดยตับออกทางอุจจาระภายใน 1 สัปดาห์โดยมี enterohepatic circulation เล็กน้อย วิตามินอีส่วนเกินเล็กน้อยที่จะถูก metabolite เป็น glucuronic acid หรือ  $\gamma$ -lactone และขับออกทางไต วิตามินอีจะสามารถผ่านรกได้น้อยโดยพบระดับวิตามินอีในเลือดทารกแรกเกิดอยู่ประมาณร้อยละ 20 ของระดับวิตามินอีในเลือดมารดา ปริมาณวิตามินอีในเลือดของคนปกติจะมีค่าแตกต่างกันโดยขึ้นกับปริมาณความเข้มข้นของไขมันในเลือด ดังนั้นการประเมินภาวะของวิตามินอีในร่างกายต้องอาศัยอัตราส่วนระหว่างปริมาณวิตามินอีในพลาสมาต่อปริมาณไขมันทั้งหมดในพลาสมา โดยค่าที่น้อยกว่า 0.8 มิลลิกรัม/กรัม บ่งว่ามีการขาดของวิตามินอี การขาดวิตามินอีจะมีอาการแตกต่างกันระหว่างในสัตว์และในมนุษย์ โดยในสัตว์จะลดการเจริญพันธุ์และเกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง ส่วนในมนุษย์จะพบอาการทางระบบประสาทที่พบบ่อย ได้แก่ spinocerebellar ataxia การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อตา การลดลงของรีเฟรกซ์ และการลดลงของการรับรู้สัมผัส อาการทางโลหิตมักเกิดในทารกแรกเกิด ได้แก่ hemolytic anemia thrombocytosis การเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และอาจเกี่ยวกับการเกิด atherosclerosis Alzheimer's disease และการเกิดมะเร็ง การขาดวิตามินอีพบได้น้อย มักพบในรายที่มีการดูดซึมของไขมันผิดปกติ (fat malabsorption) ได้แก่ โรคตับชนิด cholestasis โรค

ของตับอ่อน cystic fibrosis ซึ่งจะเกิดความผิดปกติได้ต้องใช้เวลาานกว่า 10 ปี นอกจากนั้นยังพบได้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ lipoprotein ในทารกแรกคลอดมีโอกาสเกิดความขาดวิตามินอีได้มาก เนื่องจากมีความสามารถในการดูดซึมไขมันต่ำทำให้การดูดซึมวิตามินอีลดลงด้วย และ ยาที่ลดการดูดซึมของไขมัน เช่น cholestyramine orlistat ก็จะช่วยลดการดูดซึมวิตามินอีได้เช่นกัน ยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยในการบริหารวิตามินอีในขนาดที่สูงเป็นระยะเวลานาน โดยขนาดของวิตามินอีที่น้อยกว่า 2000 ยูนิตไม่น่าจะเกิดผลข้างเคียง ส่วนผลข้างเคียงเมื่อได้รับยาปริมาณมาก ได้แก่ อาการในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ จุกแน่นท้อง ปวดท้อง ท้องเสีย อาการปวดศีรษะ ตามัว อ่อนเพลีย ระดับไขมัน cholesterol และ triglyceride สูงขึ้น gynecomastia และมีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกในสมองสูงขึ้น เพิ่มอุบัติการณ์เลือดออกผิดปกติในรายที่ได้รับยากันเลือดแข็งตัวชนิดรับประทานร่วมด้วย เนื่องจากการบริหารวิตามินอีปริมาณมากจะลดการดูดซึมของวิตามินเค เพิ่มระดับ warfarin ในกระแสเลือด และ ลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดได้ นอกจากนั้นยังลดการตอบสนองต่อเหล็กในการรักษาภาวะ iron deficiency anemia<sup>123-128</sup>

ได้มีการศึกษาถึงฤทธิ์ antioxidant ของวิตามินอีในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย ได้แก่ Cristal JP. และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด โดยการให้รับประทานวิตามินอีขนาด 500 มก./วันนาน 6 เดือน จำนวน 7 ราย พบว่าสามารถลดภาวะออกซิเดชันโดยสามารถลดขนาดความต้องการของ erythropoietin จาก  $93 \pm 24$  เป็น  $74 \pm 26$  ยูนิต/กก./สัปดาห์ เพื่อคงระดับฮีโมโกลบินในเลือดให้ปกติ ลดระดับสาร Malonyldialdehyde (MDA) ซึ่งเป็นสาร RCOs ที่เกิดจากขบวนการออกซิเดชันของไขมัน เพิ่มระดับวิตามินอีในเม็ดเลือดแดงจาก  $0.3 \pm 0.1$  เป็น  $1.2 \pm 0.2$  มก./ลิตร<sup>129</sup> Breborowicz A. และคณะได้ศึกษาผลการเกิด free radical จากการกระตุ้นของ xanthine-xanthine oxidase system ต่อเซลล์เยื่อช่องท้องของมนุษย์ (Human mesothelial cell) ในหลอดทดลองโดยพบว่า free radical จะลดลงในกลุ่มที่ได้วิตามินอี โดยพบว่าการลดลงของ <sup>86</sup>Rb หรือ LDH และได้ศึกษาถึงผลการเกิด free radical จากการกระตุ้นของ xanthine-xanthine oxidase system ในหนูทดลองที่ได้รับการล้างช่องท้อง (peritoneal dialysis) พบว่าการเพิ่มขึ้นของ MDA ใน omentum มีการลดลงของ ultrafiltrate เพิ่มการดูดซึมของกลูโคส และกระตุ้นการสูญเสียของอัลบูมิน ซึ่งการให้วิตามินอีทางช่องท้องสามารถลดการเกิดขบวนการออกซิเดชันของไขมันโดยมีการลดลงของ MDA ใน omentum มีการเพิ่มของปริมาณ ultrafiltrate แต่จะไม่มีเปลี่ยนแปลงในการดูดซึมของกลูโคส และการสูญเสียอัลบูมินจากน้ำยา dialysate ซึ่งอธิบายได้จากการที่มี free radical สร้างเป็นปริมาณมากและการที่วิตามินอีละลายในน้ำยา dialysate ได้ไม่ดีทำให้อยู่ในรูป emulsion<sup>130</sup> ยังได้มีการศึกษาผลการใช้ Vitamin E-coated cellulose membrane dialyzers เทียบกับ uncoated cellulose membrane dialyzers ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับ

การรักษาโดยการฟอกเลือด พบว่ากลุ่มที่ได้ Vitamin E-coated cellulose membrane dialyzers จะสามารถลดระดับ LDL-MDA oxidized LDL ลดการเกิดของ atherosclerosis โดยประเมินจาก CT scan ด้วยการใช้ Aortic calcification index ลดระดับ 8 OHdg (8-Hydroxy 2'-deoxyguanosine) ใน DNA ของเม็ดเลือดขาว และลดการผลิต ROS ใน granulocyte เมื่อเทียบกับ uncoated cellulose membrane dialyzers<sup>131-132</sup>



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างช่องท้องอย่างถาวร (CAPD) ที่รักษาต่อเนื่องในแผนกโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์

#### รูปแบบการวิจัย

Experimental Prospective Study

#### ระเบียบการวิจัย

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (CAPD)

ประชากรตัวอย่าง คือ ประชากรข้างต้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและเกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการวิจัย

1. ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างช่องท้องอย่างถาวร (CAPD) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเวลานานกว่า 1 เดือนก่อนการศึกษา
2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี

#### เกณฑ์ในการคัดออกจากการวิจัย

1. กำลังได้รับวิตามินอี หรือสาร antioxidant ตัวอื่นขณะทำการศึกษา
2. มีการติดเชื้อของผนังช่องท้องหรือในช่องท้องในขณะหรือในระยะเวลา 1 เดือนก่อนทำการศึกษา
3. มีภาวะติดเชื้อในร่างกายอยู่ในระยะ active
4. vital signs ไม่คงที่หรือความรู้สึกตัวลดลง
5. มีประวัติ hypersensitivity ต่อวิตามินอี
6. ผู้ป่วยไม่สมัครใจเข้ารับการการศึกษา

### การคัดเลือกตัวอย่าง

โดยอาศัยการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและไม่อยู่ในเกณฑ์การคัดเลือก  
ออกจากการวิจัย

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณโดยใช้สูตรเปรียบเทียบความแตกต่างก่อนและหลังได้รับ Intervention (Paired t- test)

โดยกำหนดให้ค่า Type I error ( $\alpha$ ) = 0.05

Type II error ( $\beta$ ) = 0.05

Difference of mean (D) = 0.1 nmol/ml

Pool variance ( $S_p^2$ ) =  $0.1^2$  nmol/ml

จากสูตร  $N = [(Z_\alpha + Z_\beta)^2 S_p^2 / D^2]$

ดังนั้นคำนวณ  $N = (1.64 + 1.28)^2 \times 0.1^2 / 0.1^2 = 8.53$

กำหนดค่า drop out 10%

เพราะฉะนั้นจำนวนตัวอย่างทั้งสิ้น = 10 คน

### วิธีการดำเนินการวิจัย

1. การเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ เพศ อายุ จำนวนครั้งของการเกิดเยื่อช่องท้องอักเสบ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการล้างช่องท้องแบบถาวร และโรคที่เป็นสาเหตุของไตวายระยะสุดท้าย

2. การทดสอบ modified PET โดยให้ผู้ป่วยทำการล้างช่องท้องตามปกติที่เคย โดยใส่น้ำยา dialysate ค้างคืนไว้เป็นเวลา 8-12 ชั่วโมง และเริ่มทำการทดสอบ Modified Peritoneal Equilibration Test (PET) ในเช้าวันรุ่งขึ้นโดยวิธี

ก. ปล่อน้ำยา dialysate ออกจนหมดในท่านั่ง

ข. ให้ผู้ป่วยนอนราบและปล่อน้ำยา dialysate ชนิด 2.5 % dextrose จำนวน 2 ลิตร เข้าช่องท้องจนหมดตามแรงโน้มถ่วงของโลกในเวลา 10 นาที ให้ผู้ป่วยตะแคงซ้าย 1 ครั้งและตะแคงขวา 1 ครั้ง หลังจากทีปล่อน้ำยาเข้าช่องท้องแล้วทุก ๆ 400 ซีซี เพื่อให้ น้ำยา dialysate มีการผสมผสานกันอย่างทั่วถึง เมื่อใส่ครบ 2000 ซีซี ให้บันทึกเวลาเป็น 0 นาที (T 0) แล้วให้รีบปล่อน้ำยา dialysate ออกมาประมาณ 200 ซีซี และ ดูดน้ำยา 10 ซีซี ส่งตรวจหา RCOs, glucose หลังจากนั้นปล่อน้ำยา dialysate กลับคืนเข้าช่องท้องตามเดิม ให้ผู้ป่วยนอนราบตลอดการทดสอบ นาทีที่ 240 (T 240) ปล่อน้ำยา dialysate ออกจนหมดในท่านั่งและตรวจปริมาณเอาไว้ พร้อมกับเก็บตัวอย่างน้ำยา

dialysate 10 ซีซี ส่งตรวจหา RCOs creatinine glucose albumin และเจาะเลือด 10 ซีซี ตรวจหา RCOs creatinine albumin ในเวลาเดียวกัน

ค. ให้ผู้ป่วยกลับไปรับประทานวิตามินอีขนาด 800 ยูนิตต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน แล้วทำการวัดปริมาณสารใหม่ที 1.5 และ 3 เดือนหลังเริ่มรับประทานวิตามินอีตามข้อ 1-2

ง. หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยหยุดรับประทานวิตามินอีเป็นเวลา 1.5 เดือน เพื่อให้แน่ใจว่าหมดฤทธิ์ของวิตามินอีแล้ว จึงทำการวัดปริมาณสารใหม่ตามข้อ 1-2 โดยช่วงเวลาระหว่างการศึกษาผู้ป่วยยังคงทำ peritoneal dialysis ตามปกติ

### 3. การตรวจระดับสาร

3.1 การตรวจระดับ glucose creatinine albumin ในน้ำยา dialysate ที่เวลาต่าง ๆ หลังปล่อยน้ำยาเข้าช่องท้องและระดับ creatinine albumin ในพลาสมาโดยส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการตึก วส1

3.2 การตรวจระดับสาร RCOs ในน้ำยา dialysate และพลาสมาทำการตรวจที่ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ด้วยวิธี spectrophotometry จากความร่วมมือของ รศ.พญ.ธาดา สืบหลินวงศ์ โดยมีขั้นตอนการตรวจดังนี้

ก. ใส่ น้ำยา 0.025 %DNPH ใน 0.5 N HCl จำนวน 600  $\mu$ l ผสมกับ plasma ultrafiltrate หรือน้ำยา dialysate จำนวน 600  $\mu$ l ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องในที่มืดนาน 30 นาที

ข. ใส่ น้ำยา 1 mol/l ของ acetone จำนวน 60  $\mu$ l เพื่อทำปฏิกิริยากับ DNPH ที่เหลืออยู่ในที่มืด ณ อุณหภูมิห้องนาน 10 นาที

ค. ทำการล้างปริมาณ DNPH ที่เหลือนี้ออกด้วย hexane จำนวน 600  $\mu$ l เป็นจำนวน 5 ครั้ง โดยทิ้งส่วนที่เป็น hexane เหลือเฉพาะส่วนที่เป็น plasma ultrafiltrate หรือน้ำยา dialysate ไว้

ง. ใส่ octanol จำนวน 600  $\mu$ l เพื่อสกัดสารที่เหลืออยู่

จ. นำน้ำยาชั้น octanol มาตรวจวัดด้วย spectrophotometer โดยดูจากการดูดซับแสงที่ 360 nm มาคำนวณเป็นปริมาณ RCOs เป็น nmol/l

ฉ. ปริมาณ RCOs ทั้งหมดคำนวณจากปริมาณ RCOs ที่วัดได้หักด้วยปริมาณ RCOs ที่ได้ จากกลูโคส

### การรวบรวมข้อมูล

การศึกษาครั้งนี้จะเก็บรวบรวมข้อมูลแบ่งแยกออกเป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจะถูกรวบรวมจากการซักถามโดยตรงจากผู้ป่วยร่วมกับการดูแฟ้มประวัติ

2. ข้อมูลเกี่ยวกับระดับสารต่าง ๆ ที่ได้จากการทำการทดสอบ modified PET ได้แก่ อัตราส่วนของ cratinine ในน้ำยา dialysate และ พลาสมา (D/P Cr) ที่ dwelling time 4 ชั่วโมง

อัตราส่วนของ albumin ในน้ำยา dialysate และ พลาสมา (D/P Alb) ที่ dwelling time 4 ชั่วโมง

อัตราส่วนของ glucose ในน้ำยา dialysate ที่ dwelling time 4 ชั่วโมง เทียบกับจุดเริ่มต้น (D/D0)

ปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่ dwelling time 0 และ 4 ชั่วโมง

ปริมาณ RCOs ในพลาสมาที่ dwelling time ที่ 4 ชั่วโมง และ ปริมาณ net ultrafiltration จะถูกรวบรวมจากใบรายงานผลจากห้องปฏิบัติการ และการตรวจด้วยวิธี

spectrophotometry

3. ข้อมูลเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยาจะได้รับการสอบถามโดยตรงจากผู้ป่วย ได้แก่

ก. อาการคลื่นไส้ จุกแน่นท้อง ปวดท้อง ท้องเสีย

ข. ปวดศีรษะ ตามัว

ค. อ่อนเพลีย

### การวิเคราะห์ข้อมูล

เปรียบเทียบความแตกต่างกันของ ปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ปริมาณ RCOs ในพลาสมา การเปลี่ยนแปลงชนิดของ peritoneal membrane transport จากการทำ modified PET การสูญเสีย albumin ของเยื่อช่องท้อง ปริมาณ net ultrafiltration ก่อนได้รับวิตามินอี หลังได้รับวิตามินอี และ หลังหยุดวิตามินอีแล้ว โดยรายงานผลออกมาในรูปค่าเฉลี่ย (mean)  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และทดสอบโดยใช้ paired t- test

### การนำเสนอข้อมูล

นำเสนอในรูปแบบตารางและกราฟ

### ปัญหาทางจริยธรรม

1. ผู้ป่วยจะไม่มีอันตรายจากการใช้ยาเนื่องจากวิตามินอีเป็นยาที่มีการใช้มานาน ปลอดภัย มีผลข้างเคียงน้อย และในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้นั้นจะถูกคัดออกจากการศึกษาทันที
2. ผู้ป่วยไม่ต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายใด ๆ ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและค่ายาที่ใช้
3. ผู้ป่วยสามารถปฏิเสธการทดสอบได้ โดยไม่มีผลใด ๆ ต่อการดูแลรักษาของแพทย์ต่อไป
4. ผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลที่ละเอียดชัดเจนเพียงพอก่อนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร โดยอธิบายให้ทราบถึงวัตถุประสงค์และวิธีการทดสอบ อธิบายถึงประโยชน์ที่จะได้รับรวมถึงผลข้างเคียงจากยา ผู้ถูกทดสอบจะได้รับการยืนยันว่ามีสิทธิ์จะถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อไรก็ได้
5. การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแล้ว



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 4 ผลการศึกษา

ผลการศึกษาระเบียงออกเป็น 4 ตอน ได้แก่

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลข้างเคียงจากการใช้วิตามินอี

ตอนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของ peritoneal transport โดยประเมินจากค่า D/P Cr D/Do glucose

ตอนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณ net ultrafiltration และ ปริมาณการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate ก่อนได้รับวิตามินอี หลังได้รับวิตามินอี และหลังหยุดวิตามินอีแล้ว

ตอนที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณ RCOs ในพลาสมา และ ปริมาณ RCOs ที่เพิ่มขึ้นในน้ำยา dialysate หลังการทดสอบ modified PET ก่อนได้รับวิตามินอี หลังได้รับวิตามินอี และ หลังหยุดวิตามินอีแล้ว

**ตอนที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลข้างเคียงจากการใช้วิตามินอี

ผู้ป่วย CAPD ที่ได้รับการรักษา ณ. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้เข้าร่วมในการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 16 ราย โดยออกจากการศึกษาจำนวน 3 ราย ซึ่ง 2 รายเนื่องจากเกิดเยื่อช่องท้องอักเสบระหว่างการศึกษา อีก 1 รายเนื่องจากมีอาการ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย หลังรับประทานวิตามินอี โดยจะเหลือผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้เป็นจำนวน 13 ราย เป็นเพศชาย 8 ราย และ เพศหญิง 5 ราย ค่าเฉลี่ยของอายุ คือ 58 ปี ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการฟอกไตทางช่องท้องจนถึงวันที่ทำการศึกษาคือ 28 เดือน ค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งในการเกิดเยื่อช่องท้องอักเสบ คือ 1.3 ครั้ง สาเหตุส่วนใหญ่ของไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย คือ เบาหวาน รองลงมา คือ ไม่ทราบสาเหตุ ความดันโลหิตสูง และ chronic glomerulonephritis ตามลำดับ ผลการทดสอบการทำงานของเยื่อช่องท้องด้วยวิธี modified PET พบชนิดของ peritoneal transport เป็น low average มากสุด รองลงมาคือ high average ส่วน high และ low transport จะพบน้อยสุด ดังแสดงในตารางที่ 1

ผลข้างเคียงของวิตามินอีจะพบเพียง 1 ราย คือ อาการ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย แต่ผู้ป่วยปฏิเสธที่จะเข้าร่วมในการศึกษาต่อ

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

	ปริมาณ
เพศชาย : เพศหญิง ( ราย )	8:5
ค่าเฉลี่ยของอายุ ( ปี)	58 (26-72)
ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการฟอกไตทางช่องท้องก่อนการศึกษา (เดือน)	28 (1-82)
ค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งในการเกิดเยื่อช่องท้องอักเสบ	1.3 (0-5)
สาเหตุของไตวาย ( ราย)	
Diabetic nephropathy	5
Hypertensive nephrosclerosis	3
Chronic glomerulonephritis	1
Unknown	4
Total	<hr/> 13
ผลการทดสอบ modified PET ก่อนเริ่มการศึกษา (determine by D/P Cr)	
High transport	1
High average transport	3
Low average transport	8
Low transport	1
Total	<hr/> 13

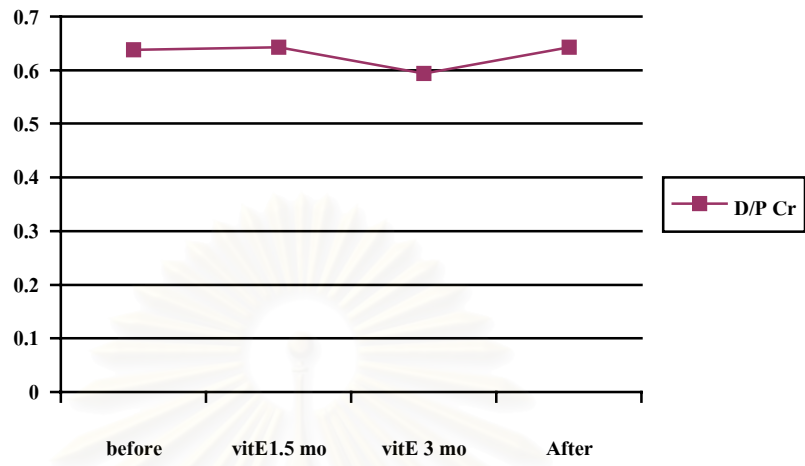
หมายเหตุ ตัวเลขในวงเล็บแสดงค่าสูงสุดและต่ำสุด

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตอนที่ 2** ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของ peritoneal transport โดยประเมินจากค่า D/P Cr D/Do glucose ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของ peritoneal transport เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง ก่อนได้รับวิตามินอี หลังได้รับวิตามินอี และหลังหยุดวิตามินอีแล้ว ( $p>0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 2,3 และกราฟรูปที่ 8,9

**ตารางที่ 2** แสดงชนิดของ peritoneal transport โดยประเมินจากค่า D/P Cr และค่า D/P Cr ที่ได้จากการ ทดสอบ modified PET ( HA=high average, LA=low average)

ผู้ป่วย รายที่	ก่อนให้วิตามินอี	หลังได้วิตามินอี (1.5 เดือน)	หลังได้วิตามินอี ( 3 เดือน)	หลังหยุดวิตามินอี (1.5 เดือน)
1	Low (0.46)	Low(0.45)	Low(0.45)	Low(0.43)
2	LA(0.60)	LA(0.52)	LA(0.53)	HA(0.68)
3	LA(0.56)	LA(0.51)	LA(0.61)	LA(0.55)
4	LA(0.63)	HA(0.66)	LA(0.61)	LA(0.64)
5	LA(0.57)	LA(0.56)	LA(0.59)	LA(0.57)
6	HA(0.69)	HA(0.69)	HA(0.71)	HA(0.72)
7	HA(0.78)	High(0.82)	Low(0.45)	HA(0.81)
8	High(0.95)	High(0.94)	LA(0.60)	HA(0.68)
9	LA(0.58)	HA(0.71)	LA(0.60)	HA(0.69)
10	HA(0.79)	High(0.23)	HA(0.80)	HA(0.78)
11	LA(0.52)	Low(0.46)	Low(0.47)	LA(0.56)
12	LA(0.56)	LA(0.59)	LA(0.63)	LA(0.62)
13	LA(0.60)	LA(0.61)	LA(0.62)	LA(0.63)
ค่าเฉลี่ย	0.64±0.13	0.64±0.15	0.59±0.10	0.64±0.10



รูปที่ 8 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของ D/P Cr ที่ได้จากการทดสอบ modified PET

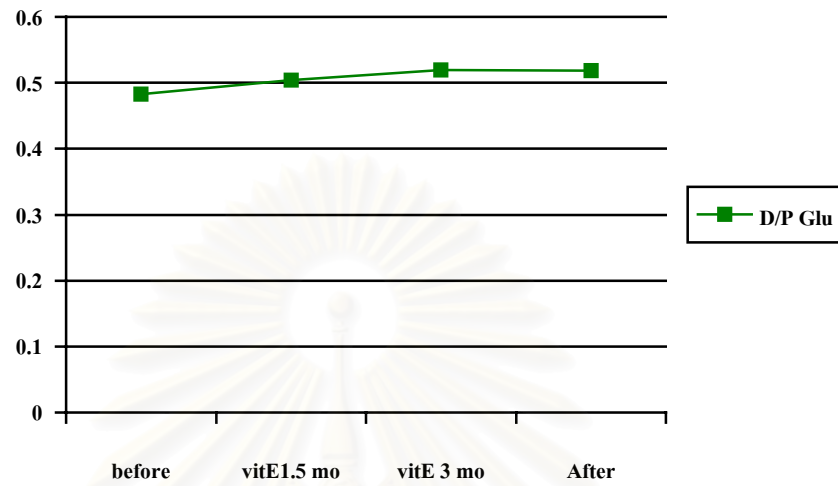
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- ก. ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $0.64 \pm 0.13$   
ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือน คือ  $0.64 \pm 0.15$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ข. ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $0.64 \pm 0.13$   
ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $0.59 \pm 0.10$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ค. ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือน คือ  $0.64 \pm 0.15$   
ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $0.59 \pm 0.10$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ง. ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $0.59 \pm 0.10$   
ค่าเฉลี่ยของ D/P Cr จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอี คือ  $0.64 \pm 0.10$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของ peritoneal transport โดยประเมินจากค่า D/Do glucose ที่ได้จากการทดสอบ modified PET ( HA=high average, LA=low average)

ผู้ป่วย รายชื่อ	ก่อนให้วิตามินอี	หลังได้วิตามินอี (1.5 เดือน)	หลังได้วิตามินอี ( 3 เดือน)	หลังหยุดวิตามินอี (1.5 เดือน)
1	Low(0.56)	Low(0.64)	Low(0.60)	Low(0.61)
2	Low(0.50)	Low(0.56)	Low(0.56)	low(0.58)
3	Low(0.52)	Low(0.56)	Low(0.49)	Low(0.51)
4	Low(0.51)	low(0.55)	Low(0.54)	Low(0.60)
5	Low(0.50)	Low(0.53)	Low(0.52)	Low(0.53)
6	LA(0.45)	HA(0.38)	low(0.52)	Low(0.54)
7	HA(0.36)	HA(0.35)	LA(0.45)	LA(0.40)
8	HA(0.27)	LA(0.42)	LA(0.47)	LA(0.47)
9	Low(0.53)	Low(0.53)	Low(0.60)	Low(0.60)
10	HA(0.34)	HA(0.34)	HA(0.37)	LA(0.44)
11	Low(0.65)	Low(0.68)	Low(0.60)	Low(0.56)
12	Low(0.53)	LA(0.48)	Low(0.53)	LA(0.46)
13	Low(0.56)	Low(0.53)	Low(0.50)	LA(0.49)
ค่าเฉลี่ย	0.48±0.10	0.50±0.11	0.52±0.07	0.51±0.07

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 9 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose ที่ได้จากการทดสอบ modified PET

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

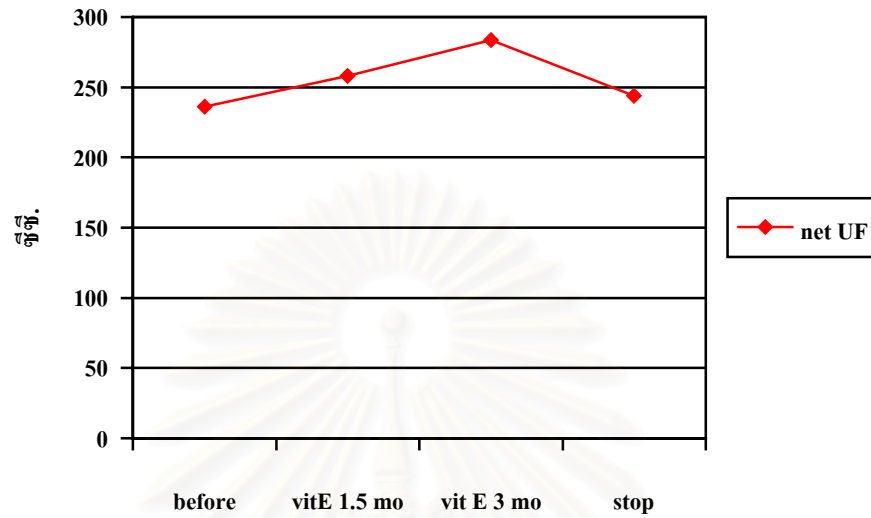
- ก. ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $0.48 \pm 0.10$   
ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือน คือ  $0.50 \pm 0.11$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ข. ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $0.48 \pm 0.10$   
ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $0.52 \pm 0.07$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ค. ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือน คือ  $0.50 \pm 0.11$   
ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $0.52 \pm 0.07$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ง. ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET ก่อนรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $0.52 \pm 0.07$   
ค่าเฉลี่ยของ D/Do glucose จากการทดสอบ modified PET หลังหยุดรับประทานวิตามินอี คือ  $0.51 \pm 0.07$   
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )



**ตอนที่ 3** ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณ net ultrafiltration และ ปริมาณการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ net ultrafiltration เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับวิตามินอี หลังได้รับวิตามินอี และ หลังหยุดวิตามินอีแล้ว ( $p>0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 4 และกราฟรูปที่ 10 แต่มีการลดลงของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate 29.2%หลังได้รับวิตามินอีนาน 1.5 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับวิตามินอี ( $p<0.05$ ) โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังได้รับวิตามินอีนาน 3 เดือนและหลังหยุดวิตามินอีแล้ว ( $p>0.05$ ) ดังแสดงในตารางรูปที่ 5 และกราฟรูปที่ 11

**ตารางที่ 4** แสดงปริมาณ net ultrafiltration หน่วยเป็น ซีซี

ผู้ป่วย รายที่	ก่อนให้วิตามินอี	หลังได้วิตามินอี (1.5 เดือน)	หลังได้วิตามินอี ( 3 เดือน)	หลังหยุดวิตามินอี (1.5 เดือน)
1	480	220	400	420
2	150	180	320	320
3	320	340	520	420
4	160	180	200	100
5	360	400	400	380
6	300	250	250	80
7	-50	120	60	-120
8	-240	0	110	200
9	200	280	340	320
10	70	200	420	-50
11	360	640	0	600
12	480	140	225	100
13	480	400	440	400
ค่าเฉลี่ย	236.15±218.12	257.69±160.74	283.46±158.82	243.8±210.6



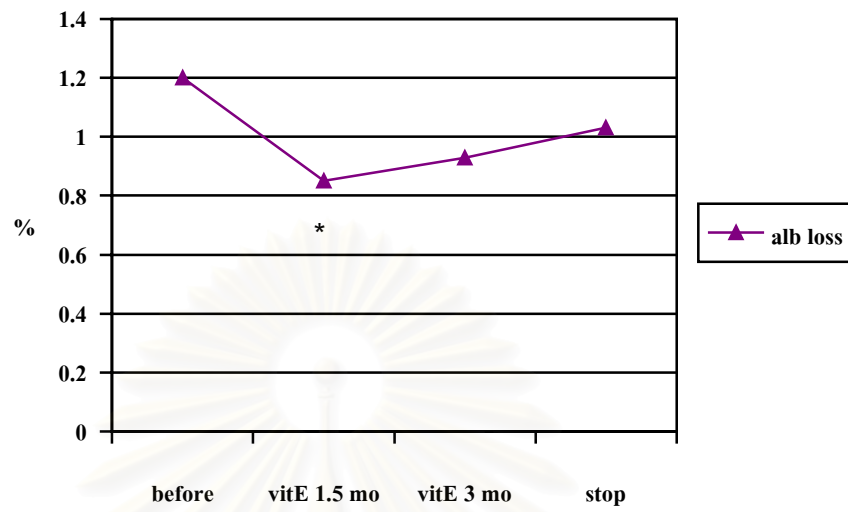
รูปที่ 10 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration หน่วยเป็น ซีซี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- ก. ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $236.15 \pm 218.12$  ซีซี  
 ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน คือ  $257.69 \pm 160.74$  ซีซี  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ข. ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $236.15 \pm 218.12$  ซีซี  
 ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $283.46 \pm 158.82$  ซีซี  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ค. ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน คือ  $257.69 \pm 160.74$  ซีซี  
 ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $283.46 \pm 158.82$  ซีซี  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ง. ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $283.46 \pm 158.82$  ซีซี  
 ค่าเฉลี่ยของ net ultrafiltration จากการทดสอบ modified PET หลังหยุดรับประทาน วิตามินอี คือ  $243.85 \pm 210.62$  ซีซี  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 5 แสดงการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสติกมาหน่วยเป็น %

ผู้ป่วย รายที่	ก่อนให้วิตามินอี	หลังได้วิตามินอี (1.5 เดือน)	หลังได้วิตามินอี ( 3 เดือน)	หลังหยุดวิตามินอี (1.5 เดือน)
1	0.72	0.80	0.78	0.95
2	1.21	0.68	1.24	1.10
3	0.90	1.15	1.55	1.07
4	1.02	0.72	0.61	0.58
5	0.77	0.77	0.63	0.51
6	0.97	0.63	0.69	1.05
7	1.94	0.56	0.98	2.58
8	2.97	0.78	1.17	0.97
9	0.60	0.98	0.60	0.70
10	1.90	1.67	1.20	1.14
11	1.07	0.82	0.76	0.90
12	0.54	0.62	0.93	0.74
13	1.04	0.89	0.95	1.14
ค่าเฉลี่ย	1.20±0.68	0.85±0.29	0.93±0.29	1.03±0.51



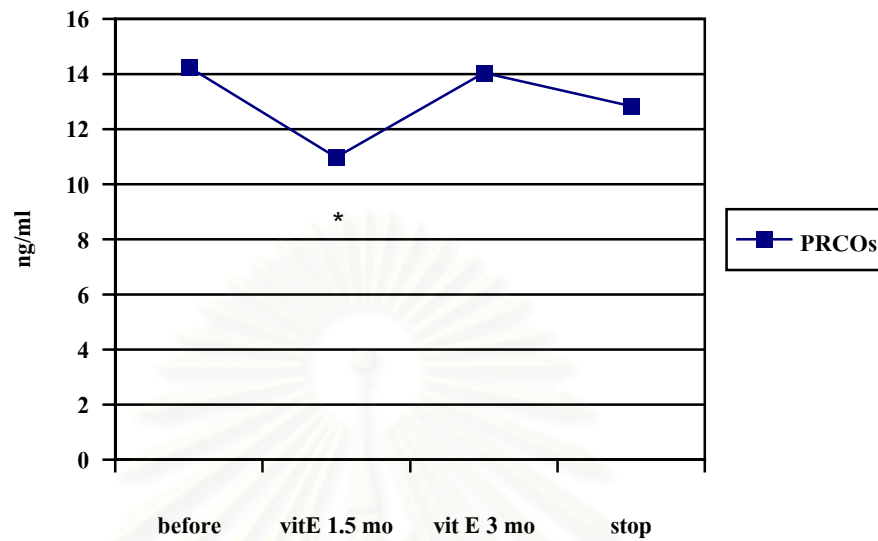
รูปที่ 11 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หน่วยเป็น % ( \* P < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรับประทานวิตามินอี)

- ก. ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $1.20 \pm 0.68$  %  
 ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน คือ  $0.85 \pm 0.29$  %  
 มีการลดลงของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เท่ากับ 29.2% หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน เทียบกับก่อนรับประทานวิตามินอี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.048$ )
- ข. ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $1.20 \pm 0.68$  %  
 ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $0.93 \pm 0.29$  %  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ค. ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน คือ  $0.85 \pm 0.29$  %  
 ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $0.93 \pm 0.29$  %  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ง. ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $0.93 \pm 0.29$  %  
 ค่าเฉลี่ยของการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate เทียบกับในพลาสมา หลังหยุดรับประทานวิตามินอี คือ  $1.03 \pm 0.51$  %  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

**ตอนที่ 4** ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณ RCOs ในพลาสมา และ ปริมาณ RCOs ที่เพิ่มขึ้นในน้ำยา dialysate หลังการทดสอบ modified PET ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของ RCOs ในพลาสมาหลังได้รับวิตามินอีนาน 1.5 เดือนเท่ากับ 23.1%เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับวิตามินอี ( $p < 0.05$ ) แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังได้รับวิตามินอีนาน 3 เดือนและหลังหยุดวิตามินอีแล้ว ( $p > 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 6 และกราฟรูปที่ 12 ส่วนปริมาณ RCOs ที่เพิ่มขึ้นในน้ำยา dialysate ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับวิตามินอี หลังได้รับวิตามินอี และ หลังหยุดวิตามินอีแล้ว ดังแสดงในตารางที่ 7 และกราฟรูปที่ 13

**ตารางที่ 6** แสดงปริมาณ RCOs ในพลาสมา หน่วยเป็น นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ผู้ป่วย รายที่	ก่อนให้วิตามินอี	หลังได้วิตามินอี (1.5 เดือน)	หลังได้วิตามินอี ( 3 เดือน)	หลังหยุดวิตามินอี (1.5 เดือน)
1	16.18	10.68	14.14	13.95
2	16.14	3.45	14.27	3.64
3	17.36	8.23	6.95	10.59
4	15.00	21.77	6.23	16.59
5	12.68	3.95	16.73	7.41
6	21.27	17.95	19	6.91
7	25.82	25.14	29	22.32
8	9.55	6.90	5.91	22.27
9	13.10	5.86	16.73	18.14
10	12.91	8.59	20.45	17
11	11.36	14.14	7.27	5.73
12	1.82	5.18	10.59	7.5
13	12.14	10.82	15.27	14.86
ค่าเฉลี่ย	14.26±5.74	10.97±6.90	14.04±6.71	12.84±6.30



รูปที่ 12 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา หน่วยเป็น นาโนกรัม/มิลลิลิตร (\*  $p < 0.05$  เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรับประทานวิตามินอี)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

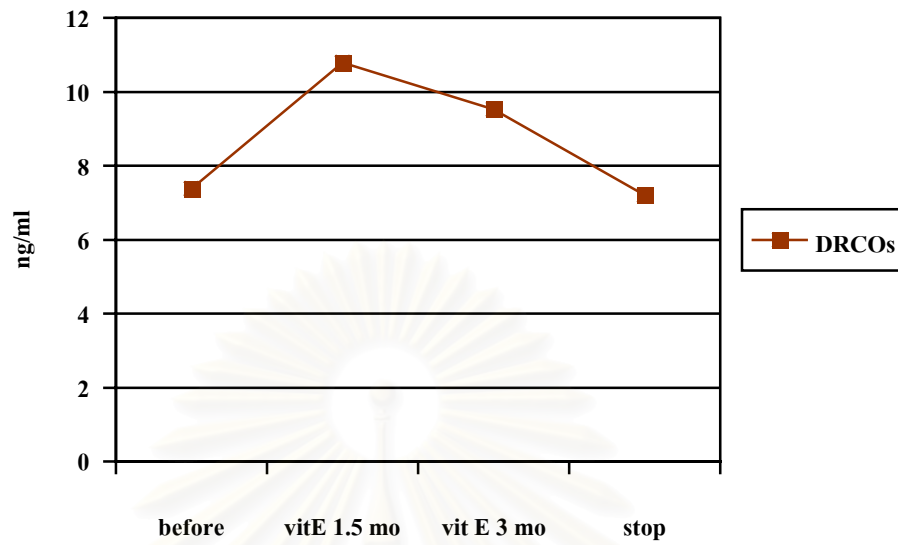


- ก. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $14.26 \pm 5.74$  ng/ml  
ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน คือ  $10.97 \pm 6.90$  ng/ml  
มีการลดลงของปริมาณ RCOs ในพลาสมา เท่ากับ 23.1% หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน เทียบกับ ก่อนรับประทานวิตามินอี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.028$ )
- ข. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $14.26 \pm 5.74$  ng/ml  
ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $14.04 \pm 6.71$  ng/ml  
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ค. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 1.5 เดือน คือ  $10.97 \pm 6.90$  ng/ml  
ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $14.04 \pm 6.71$  ng/ml  
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ง. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา หลังรับประทานวิตามินอี นาน 3 เดือน คือ  $14.04 \pm 6.71$  ng/ml  
ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในพลาสมา หลังหยุดรับประทานวิตามินอี คือ  $12.84 \pm 6.30$  ng/ml  
ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 7 แสดงปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้น หน่วยเป็น นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ผู้ป่วย รายที่	ก่อนให้วิตามินอี	หลังได้วิตามินอี (1.5 เดือน)	หลังได้วิตามินอี ( 3 เดือน)	หลังหยุดวิตามินอี (1.5 เดือน)
1	16.93	12.59	9.52	6.05
2	2.55	9.25	-10.00	3.65
3	6.47	14.16	4.52	-1.01
4	6.20	14.50	5.01	8.67
5	18.04	21.61	7.51	1.17
6	-2.08	12.71	16.73	10.02
7	9.42	-0.21	11.45	3.54
8	-4.59	21.54	0.72	9.23
9	19.47	10.10	12.58	6.95
10	0.31	8.80	27.87	20.24
11	-1.36	3.82	16.95	6.38
12	12.88	7.60	8.51	7.06
13	11.70	3.75	12.39	11.79
ค่าเฉลี่ย	7.38±8.11	10.79±6.46	9.52±9.01	7.21±5.30

**หมายเหตุ** ปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้นคำนวณจากปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่ dwelling time 4 ชั่วโมง ลบด้วย ปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่จุดเริ่มต้น โดยค่าที่เป็นลบในตารางแสดงว่ามีการลดลงของ RCOs ในน้ำยา dialysate ซึ่งอาจเกิดจากการมี diffusion ของ RCOs จากน้ำยา dialysate เข้าสู่กระแสเลือด หรือจาก antioxidative effect ของวิตามินอี



รูปที่ 13 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้น หน่วยเป็น นาโนกรัม/มิลลิลิตร

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- ก. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้นก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $7.38 \pm 8.11$  ng/ml  
 ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้นหลังรับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือน คือ  $10.79 \pm 6.46$  ng/ml  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ข. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้น ก่อนรับประทานวิตามินอี คือ  $7.38 \pm 8.11$  ng/ml  
 ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้น หลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $9.52 \pm 9.01$  ng/ml  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ค. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้นหลังรับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือน คือ  $10.79 \pm 6.46$  ng/ml  
 ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้นหลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $9.52 \pm 9.01$  ng/ml  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )
- ง. ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้นหลังรับประทานวิตามินอีนาน 3 เดือน คือ  $9.52 \pm 9.01$  ng/ml  
 ค่าเฉลี่ยของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ที่เพิ่มขึ้นหลังหยุดรับประทานวิตามิน คือ  $7.21 \pm 5.30$  ng/ml  
 ข้อมูลทั้ง 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

1. การบริหารวิตามินอีทางปากไม่สามารถเปลี่ยนแปลงการขนส่งของสารผ่านเยื่อช่องท้องจากการทดสอบ modified PET ในผู้ป่วย CAPD ได้
2. การบริหารวิตามินอีทางปากไม่สามารถเพิ่มปริมาณ net ultrafiltration ในผู้ป่วย CAPD ได้
3. การบริหารวิตามินอีทางปากสามารถลดการสูญเสีย albumin ในน้ำยา dialysate หลังได้รับวิตามินอีในระยะแรก (1.5 เดือน) ได้ 29.2% แต่ไม่สามารถลดการสูญเสีย albumin ในน้ำยา dialysate ในระยะยาวในผู้ป่วย CAPD ได้
4. การบริหารวิตามินอีทางปากสามารถลดระดับ RCOs ในพลาสมาหลังได้รับวิตามินอีในระยะแรก (1.5 เดือน) ได้ 23.1% แต่ไม่สามารถลดระดับ RCOs ในพลาสมาหลังได้รับวิตามินอีในระยะยาวในผู้ป่วย CAPD ได้
5. การบริหารวิตามินอีทางปากไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ RCOs ในน้ำยา dialysate ในผู้ป่วย CAPD ได้
6. การบริหารวิตามินอีทางปากในผู้ป่วย CAPD พบผลข้างเคียงในผู้ป่วยจำนวนน้อยโดยมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยคือ คลื่นไส้ และ อ่อนเพลีย

#### อภิปรายผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษาพบว่าหลังจากผู้ป่วย CAPD รับประทานวิตามินอีนาน 1.5 เดือนจะสามารถลดการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา dialysate และสามารถลดระดับ RCOs ใน พลาสมาได้แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนาน 3 เดือนหลังรับประทานวิตามินอีตลอดจนหยุดวิตามินอีนาน 1.5 เดือนพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรับประทานอาจเกิดจาก confounding factor ซึ่งไม่ได้ควบคุมในการศึกษานี้ ได้แก่ การรับประทานอาหารและยา การสูบบุหรี่ ทำให้ภาวะ oxidative stress ในผู้ป่วยเปลี่ยนแปลง และผลของวิตามินอีซึ่งเป็น antioxidant ไม่ชัดเจน

2. ในการศึกษาครั้งนี้จะได้ผลลัพธ์ต่างจากการศึกษาในผู้ป่วย hemodialysis ซึ่งพบว่า การบริหารวิตามินอีทางปากสามารถลดระดับ MDA ซึ่งเป็น RCOs ที่เกิดจาก lipid peroxidation ในพลาสมาได้ตั้งแต่หลังรับประทานยาวนาน 1 เดือนและสามารถลดระดับ MDA ได้มากขึ้นหลังรับประทานยาวนาน 3

เดือน<sup>129</sup> นอกจากนั้นยังแตกต่างจากการศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับวิตามินอีทางช่องท้องซึ่งจะมีการลดลงของ MDA ในเยื่อช่องท้องและเพิ่มปริมาณ net ultrafiltration ได้

3. ในการศึกษาไม่ได้เลือกใช้ antioxidant ตัวอื่น เช่น วิตามินซี เนื่องจากวิตามินซีสามารถเป็นสารตั้งต้นในการเกิด RCOs และ AGEs<sup>133</sup> ได้ถึงแม้ว่าวิตามินซีจะเป็นวิตามินที่ละลายในน้ำทำให้ละลายในน้ำยา dialysate ได้มากกว่า

จากการศึกษาพบว่าการบริหารวิตามินอีทางปากในผู้ป่วย CAPD มีผลข้างเคียงน้อยและไม่รุนแรง แต่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงการขนส่งของสารผ่านเยื่อช่องท้อง ไม่สามารถเพิ่มปริมาณ net ultrafiltration ไม่สามารถลดการสูญเสีย albumin ในน้ำยา dialysate และไม่มีการลดลงของ carbonyl stress ซึ่งสันนิษฐานว่าอาจเกิดเนื่องจาก ข้อแรก ขนาดของวิตามินอีที่ใช้น้อยเกินไป หรือระยะเวลาในการบริหารวิตามินอีสั้นเกินไป ข้อที่ 2 รูปแบบการบริหารวิตามินอีไม่เหมาะสม ระดับ RCOs และ AGEs ที่เพิ่มขึ้นในน้ำยา dialysate ถึงแม้ว่ายังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากการแพร่ผ่านเยื่อช่องท้องจาก plasma RCOs หรือ เกิดจากขบวนการออกซิเดชันเป็นหลัก ซึ่งกรณีที่เกิดจากขบวนการออกซิเดชันในน้ำยา dialysate การบริหารวิตามินอีทางปากจะทำให้ปริมาณความเข้มข้นของวิตามินอีในน้ำยา dialysate นั้นไม่สูงพอ เนื่องจากวิตามินอีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมันทำให้วิตามินอีละลายในน้ำยา dialysate ได้ไม่ดี การบริหารวิตามินอีทางปาก การที่ dialysate volume มีปริมาณมากและมีการ exchange น้ำยา dialysate 4-6 ถัง/วัน ทำให้ความเข้มข้นของวิตามินอีในน้ำยา dialysate ต่ำ การผสมวิตามินอีในน้ำยา dialysate โดยตรงจะสามารถทำให้ปริมาณความเข้มข้นในน้ำยา dialysate เพิ่มขึ้นได้แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลข้างเคียงและความปลอดภัยในการใช้โดยวิธีนี้จึงยังไม่แนะนำการให้ intraperitoneal vitamin E ในคน ข้อที่ 3 การเกิด RCOs และ AGEs ในน้ำยา dialysate ยังสามารถเกิดจากขบวนการ heat sterilization ในขบวนการผลิตน้ำยา dialysate หรือเกิดจาก nonenzymatic glycation จึงทำให้การใช้วิตามินอีไม่ได้ผล ดังนั้นการศึกษาเพื่อหวังลด carbonyl stress ควรใช้ antioxidant ที่มี potency เพิ่มขึ้น หรือสามารถให้เป็น intraperitoneal route ได้ ควรควบคุม confounding factor ได้แก่ การรับประทานอาหารและยา การสูบบุหรี่ และอาจต้องศึกษาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้นกว่าการศึกษาเพื่อจะให้เห็นถึงความแตกต่างของ morbidity และ mortality ได้อย่างชัดเจน

สรุปว่าในขณะนี้ยังไม่แนะนำการบริหารวิตามินอีทางปากเพื่อหวังผลในการลด carbonyl stress หรือเปลี่ยนแปลง peritoneal transport ในผู้ป่วย CAPD

### รายการอ้างอิง

1. Majais S, Nolph KD, Gokal R , et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis . **Perit Dial Int** 2000; 20 (supp4) : S5-21.
2. Majais S. Ultrafiltration failure. In: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, editors. **Textbook of peritoneal dialysis, 2<sup>nd</sup> edition**. Netherland: Kluwor academic publishers, 2001: 499-514.
3. Twardowski ZJ, Nolph K, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. **Perit Dial Bull** 1987; 7: 138-47.
4. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, et al. The standard peritoneal analysis: a tool for the accessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. **Kidney Int** 1995; 48: 866-75.
5. Korbet SM, Rodby RA. Peritoneal membrane failure: Differential diagnosis, evaluation, and treatment. **Semin Dial** 1994; 7:128-137.
6. Shigamatau T. Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy. **Kidney Int** 1997; 52 (suppl 62) : S105-7.
7. Miyata T, Horie K, Ueda Y, Fujita Y, Izuhara Y, Hirano H, et all. Advanced glycation and lipoxidation of the peritoneal membrane: Respective roles of serum and peritoneal fluid Reactive carbonyl compounds. **Kidney Int** 2000; 58: 425-35.
8. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GCM, Hoek FJ, Boeschoten EW, et al. Functional characteristic of peritoneal membrane in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron** 1991; 59: 213-20.
9. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, et al. Functional longevity of the human peritoneum: How long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective median long-term study. **Am J Kidney Dis** 1994; 23: 64-73.
10. Davies SJ, Bryan J, Philip L, Russel GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: The effect of peritoneal dialysis and peritonitis. **Nephrol Dial Transplant** 1996; 11: 448-506.

11. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GCM, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. **Kidney Int** 1994; 45:1739-44.
12. Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Devuyst O. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. **J Am Soc Nephrol** 2000; 11: 717-28.
13. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? **Kidney Int** 1998; 54: 2207-17.
14. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9: 1285-92.
15. Panasiuk E, Pietrzak B, Klos M, et al. Characteristics of peritoneum after peritonitis in peritonitis in CAPD patients. **Adv Perit Dial** 1988; 4: 42.
16. Krediet RT, Zuyderhoudt FMJ, Boeschoten EW, Arisz L. Alteration in peritoneal transport of water and solutes during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. **Eur J Clin Invest** 1987; 17: 43-52.
17. Gotloib L, Shostak A, Bar-Shella P, Cohen R. Continuous mesothelial injury and regeneration during long-term peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 1987; 7: 148-55.
18. Hagmolen HW, Ho-dac-Pannakeet MM, Struijk DG, Krediet RT. Mesothelial regeneration after peritonitis in dialysis patients. **J Am Soc Nephrol** 1997: 180A.
19. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges. **J Lab Clin Med** 1979; 93: 246-56.
20. Chen TW, Khanna R, Moore H, Twardowski ZJ, Nolph KD. Sieving and reflection coefficients for sodium salts and glucose during peritoneal dialysis. **J Am Soc Nephrol** 1991; 2: 1092-100.



21. Waniewski J, Heimbürger O, Weryński A, Lindholm B. Aqueous solute concentrations and evaluation of mass transport coefficients in peritoneal dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1992; 7: 50-6.
22. Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT. Correction sodium sieving for diffusion from circulation. **Perit Dial Int** 1999 (In press) (abstract) .
23. Ueda Y, Miyata T, Goffin E, Yoshino A, Inagi R, Ishibashi Y, et al. Effect of dwelling time on carbonyl stress using icodextrin and amino acid peritoneal dialysis fluids. **Kidney Int** 2000; 58: 2518-24.
24. Miyata T, Strihow CY, Kurokawa K, Baynes JW. Alternation in nonenzymatic biochemistry in uremia: Original and significance of carbonyl stress in long term uremic complication. **Kidney Int** 1999; 55: 389-99.
25. Maillard LC. Action des acides amines sur les sucres: Formation des melanoidines par voie methodique. **C R Acad Sci** 1912; 154:66.
26. John WG, Lamb EJ. The maillard or browning reaction in diabetes. **Eye** 1993; 7: 230-7.
27. Raj RS, Chouhury D, Welbourne TC, Levi M. AGE: a nephrologist's perspective. **Am J Kidney Dis** 2000; 35: 365-80.
28. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. **Ann Intern Med** 1984; 101: 527-37.
29. Cohen MP, Ziyadeh FN. Role of Amadori-modified nonenzymatically glycosylated serum proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7: 183-90.
30. Ritz E, Deppisch R, Nawroth P. Toxicity of uremia—Does it come of age? **Nephrol Dial Transplant** 1994; 9: 1-2.
31. Dolhofer-Bliesener R, Lechner B, Gerbitz KD. Possible significance of advanced glycation end products in serum in end-stage renal disease and in the late complication of diabetes. **Eur J Clin Chem Clin Biochem** 1996; 34: 355-61.
32. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. The effect of age on insulin resistance and secretion: A review. **Semin Nephrol** 1996; 16: 289-98.
33. Androgue HJ. Glucose homeostasis and the kidney. **Kidney Int** 1992; 42: 1266-82.
34. Nicholl ID, Bucala R. AGE and cigarette smoking. **Cell Mol Biol** 1998; 44: 1025-33.

35. O'Brien J, Morrissey PA. Nutritional and toxicological aspects of the maillard browning reaction in foods. **Crit Rev Food Sci Nutr** 1989; 28: 211-48.
36. Cerami C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997; 94:13915-20.
37. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. **Nature** 1993; 362: 367-72.
38. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins) : an environmental risk factor in diabetic nephropathy. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997; 94: 6474-9.
39. Radoff S, Makita Z, Vlassara H. A radio-receptor assay for advanced glycosylation end products. **Diabetes** 1991; 40:1731-8.
40. Mitsuhashi T, Vlassara H, Founds HW, Li YM. Standardizing the immunological measurement of advanced glycation end products using normal human serum. **J Immunol Methods** 1997; 207: 79-88.
41. Abed YA, Kapurniotu A, Bucala R. Advanced glycation end products: Detection and reversal. **Method in enzymology** 1999; 309: 152-72.
42. Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. **Diabetes** 1996; 45 (suppl 3) : 367-72.
43. Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RH, Miyata S, Grandhee S, Odetti P, Ibrahim SA. Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging, and uremia. **Diabetes** 1992; 41 (suppl2) : S36-S41.
44. Dunn JA, Patrick JS, Thorpe SR, Baynes JWA: Oxidation of glycated proteins: Age-dependent accumulation of N-(carboxy-methyl) lysine in lens proteins. **Biochemistry** 1989; 28: 9464-8.
45. Makita Z, Vlassara H, Rayfield EJ, Cartwright K, Friedman EA, Rodby R, Cerami A, Bucala R. Hemoglobin-AGE: A circulating marker of advanced glycosylation. **Science** 1992; 258: 651-3.
46. Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T: Beta2-microglobulin modified with advanced glycation end

- products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. **J Clin Invest** 1993; 92:1243-52.
47. Smith MA, Taneda S, Richey PL, Miyata S, Yan SD, Stern D, Sayre LM, Monnier VM, Perry G. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994; 91: 5710-4.
  48. Stitt AW, Bucala R, Vlassara H. Atherosclerosis and advanced glycation :promotion, progression and prevention. **Ann NY Acad Sci** 1997; 811:115-9.
  49. Thornally PJ. Cell activation by glycated proteins, AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGE. **Cell Mol Bil** 1998; 44: 1013-23.
  50. Pugliese G, Pricci F, Leto G, Amadio L, Iacobini C, et al. The diabetic milieu modulates the advanced glycation end product-receptor complex in the mesangium by inducing or upregulating galectin-3 expression. **Diabetes** 2000; 49: 1249-57.
  51. Bierhaus A, Ziegler R, Nawroth PP. Molecular mechanisms of diabetic angiopathy clues for innovative therapeutic interventions. **Horm Res** 1998; 50 (suppl 1) : 1-5.
  52. Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AM. Activation for the receptor for AGE triggers a p21 ras dependent mitogen activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. **J Bio Chem**1997; 272:17810-4.
  53. Abel M, Ritthaler U, Zhang Y, Deng Y, Schmidt AM, Greten J, Sernau T, Wahl P, Andrassy K, Ritz E. Expression of receptors for advanced glycosylated end-products in renal disease. **Nephrol Dial Transplant** 1995; 10: 1662-7.
  54. Schmidt AM, Hori O, Cao R, et al. RAGE a novel receptor for AGE's . **Diabetes** 1996; 45 (suppl 3) : S77-80.
  55. Yan SD, Schmidt AM, Anderson M, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction with their receptors/binding proteins. **J Biol Chem** 1994: 269: 9889-97.
  56. Schmidt AM, Hori o, Brett J, Yan SD, Wautire J, Stern D. Cellular receptors foe AGE's : implication for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. **Arterioscler Thromb** 1994; 14: 1521-8.
  57. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGE and their reaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes. **Cardivasc Res** 1998; 37: 586-600.

58. Shmidth AM, Yan SD, Wautier J-L, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end-products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. **Circ Res** 1999; 84: 489-97.
59. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolink E, Dielaney V, et al. Advanced glycation end products in diabetic nephropathy. **N Eng J Med** 1991; 325: 836-42.
60. Smedsrod B, Melkko J, Araki N, Sano H, Horiuchi S. AGE's are eliminated by scavenger receptor mediated endocytosis of hepatic sinusoidal kupffer cells and endothelial cells. **Biochem J** 1997; 322: 567-73.
61. Sano H, Higashi T, Matsumoto K, et al. Insulin enhances macrophage scavenger receptor mediated endocytic uptake of advanced glycation end products. **J Biol Chem** 1998; 273: 8630-7.
62. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, Friedman EA, Kaufman AM, Korbet SM, Barth RH, Winston JA, Fuh H, Manogue KR, Kirk R, Cerami A, Vlassara H. Reactive glycosylation end products in diabetic uremia and treatment of renal failure. **Lancet** 1994; 343: 1519-22.
63. Papanastasiou P, Grass L, Rodela H, Patrikarea A, Oreopoulos D, Diamandis EP. Immunological quantification of advanced glycosylation end products in the serum of patients on hemodialysis or CAPD. **Kidney Int** 1994; 46: 216-22.
64. Vlassara H. Serum advanced glycosylation end products: A new class of uremic toxin? **Blood Purif** 1994; 12: 54-59.
65. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, Lyons TJ, McCance DR, Baynes JW. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. **J Clin Invest** 1993; 91: 2463-9
66. Miyata T, Ueda Y, Shinzato T, Iida Y, Tanaka H, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C, Maeda K. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: Renal implications in the pathophysiology of pentosidine. **J Am Soc Nephrol** 1997; 7: 1198-1206.
67. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. **Eur J Clin Invest** 1997; 27: 97-108.

68. Friedman EA. Advanced glycosylated end-products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. **Diabetes care** 1999; 22 (suppl 2) : B65-71.
69. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation products N (epsilon) - (carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. **J Clin Invest** 1997; 99: 457-68.
70. Stitt AW, He c, Friedman S , et al. Elevated AGE-modified Apo B in sera of euglycemic, normolipidaemic patients with atherosclerosis: relation to tissue AGE. **Mol Med** 1997; 3: 617-27.
71. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, et al. Immunocytochemical localization of AGE's in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes. **Am J Pathol** 1993; 143:1649-56.
72. Kunt T, Forst T, Wilhelm A, et al. Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycated end-products. **Clin Sci (Colch)** 1999; 96: 75-82.
73. Wells-Knecht KJ, Brinkmann E, Wells-Knecht MC, et al. New biomarkers of maillard reaction damage to proteins. **Nephrol Dial Transplant** 1996; 11 (suppl 50) : 41-7.
74. Mamo JC, Szeto L, Steiner G. Glycation of VLDL from rat plasma impairs its catabolism. **Diabetologia** 1990; 33: 339-45.
75. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu M-X, et al. Glycation impairs high density lipoprotein function. **Diabetologia** 2000; 43: 312-20.
76. Zhang JY, Ren S, Shen GX. Glycation amplifies lipoprotein (a)-induced alternation in the generation of fibrinolytic regulators from human vascular endothelial cells. **Atherosclerosis** 2000; 150: 299-308.
77. Tushida K, Makita Z, Yamagishi S, et al. Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end-product inhibitor OPB-9195. **Diabetologia** 1999; 42: 577-88.

78. Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and diabetes kidney disease. The case of transforming growth factor beta as a key mediator. **Diabetes** 1995; 44: 1139-46.
79. Sugiyama S, Miyata T, Horie K ,et al. Advanced glycation end products in diabetic nephropathy. **Nephrol Dial Transplant** 1996; 11 (suppl 5) : 91-4.
80. Appel G, Bolton K, Freedman B, et al. Pimagedine lowers total urinary protein and slows progression of overt diabetes nephropathy in patients with type I diabetes. **J Am Soc Nephrol** 1999; 10: 153A (Abstract).
81. Boel E, Selmer J, Flodgaard HJ, Jensen T. Diabetic late complications: will aldose reductase inhibitors or inhibitors of advanced glycosylation end-product formation hold promise? **J Diabete Complications** 1995; 9:104-29.
82. Vlassara H, Bucha R, Striker L. Pathogenic effect of advanced glycosylation: biochemical, biological and chemical implications for diabetes and aging. **Lab Invest** 1994; 70: 138-51.
83. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Valassara H. Advanced glycated end products (AGE) co-localise with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and AGE infused rats. **Am J Pathol** 1997; 150: 523-39.
84. Yamagishi S-C, Yonekura H, Yamamoto Y, et al. Advanced glycated end-product driven angiogenesis in vitro. **J Biol Chem** 1997; 272: 8723-30.
85. Murata T, Nagai R, Ishibashi T, Inomoto H, Ikeda K, Horiuchi S. The relation between accumulation of advanced glycated end-products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. **Diabetologia** 1997; 40: 764-9.
86. Omar Farouque HM, O'Brien RC, Meredith IT. Diabetes and coronary heart disease- from prevention to intervention: Part 1. **Aust N Z J Med** 2000; 30: 351-9.
87. McCance DR, Dyer DG, Dunn JA, et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin dependent diabetes mellitus. **J Clin Invest** 1993; 91: 2470-8.
88. Brownlee M. Negative consequences of glycation. **Metabolism** 2000; 49 (2 suppl1) : 9-13.

89. Loske C, Neumann A, Cunningham AM, et al. Cytotoxicity of advanced glycation end products is mediated by oxidative stress. **J Neural Transm** 1998; 1005-15.
90. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes; **Proc Natl Acad Sci USA** 1981; 78: 5190-2.
91. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. **Diabetologia** 1999; 42: 773-88.
92. Birrell AM, Heffernan SJ, Ansellin AD, McLennan S, Church DK, Gillari AG. Functional and structural abnormalities in the nerves of Type I diabetic baboons: Aminoquanidine does not improve nerve function. **Diabetologia** 2000; 43 (6) : 110-6.
93. Federoff JH, Lawrence D, Brownlee M. Non-enzymatic glycosylation of lamina and the laminin peptide CI-KVAVS inhibits neurite outgrowth. **Diabetes** 1993; 42: 509-13.
94. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Non-enzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity: a model for intracellular glycosylation in diabetes. **J clin Invest** 1994; 94:110-7.
95. Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, et al. Selective vulnerability of spinal motor neurones to reactive dicarbonyl compounds, intermediate products of glycation, in vitro: implication of inefficient glutathione system in spinal motor neurones. **Brain Reser** 2000; 861: 151-9.
96. Stevens A. The contribution of glycation of cataract formation in diabetes. **J Am Optom Assoc** 1998; 69: 519-30.
97. Zhao W, Devamanoharan PS, Varma SD. Fructose mediated damage to lens alpha-crystallin: prevention by pyruvate. **Biochem Biophys Acta** 2000; 1500: 161-8.
98. Miyata T, Wada Y, Maeda K: Beta 2-microglobulin modified with the AGE products of the Maillard reaction in dialysis-related amyloidosis. **Contrib Nephrol** 1995;112: 52-64
99. Yan SD, Chen X, Schmidt AM, Brett J, Godman G, Zou YS, Scott CW, Caputo C, Frappier T, Smith MA. Glycated tau protein in Alzheimer disease: A

- mechanism for induction of oxidant stress. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994; 91: 7787-91
100. Yamagishi S, Yamamoto Y, Harada S, Hsu CC, Yamamoto H: Advanced glycosylation end products stimulate the growth but inhibit the prostacyclin-producing ability of endothelial cells through interactions with their receptors. **FEBS Lett** 1996; 384:103-106.
101. Vlassara H, Fuh H, Makita Z, Krungkrai S, Cerami A, Bucala R. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: A model for diabetic and aging complications. **Proc Natl Acad Sci USA** 1992; 89: 12043-7.
102. Misuhashi T, Vlassara H, Founds HW, Li YM. Standardising the immunological measurement of advanced glycation end products using normal human serum. **J Immunol Methods** 1997; 207: 79-88.
103. Munch G, Keis R, Wessels A, et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. **Eur J Clin Chem Clin Biochem** 1997; 35: 669-77.
104. Sell DR, Monnier VM. End stage renal disease and diabetes catalyse the formation of a pentose-derived cross-link form aging human collagen. **J Clin Invest** 1990; 85: 380-4.
105. Niwa T. Beta2 -microglobulin dialysis amyloid and its formation: Role of 3-deoxyglucosone and advanced glycation end products. **Nephron** 1997; 76: 373-91.
106. Dolhofer-Bliesener R, Lechner B, Deppisch R, Ritz E, Gerbitz KD. Immunological determination of advanced glycation end-products in human blood and urine. **Nephrol Dial Transplant** 1995; 10: 657-64.
107. Friendlander MA, Wu YC, Schulak JA, Monnier VM, Hricik DE. Influence of dialysis modality on plasma and tissue concentrations of pentosidine in patients with end-stage renal disease. **Am J Kidney Dis** 1995; 25: 445-51.



108. Stein G, Franke S, Sperschneider H, Vienken J, Miyata T, Kurokawa K. Decrease in serum pentosidine of ESRD patients during polysulfone dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14: 1606-8.
109. Henle T, Deppisch R, Beck W, Hergesell O, Hansch GM, Ritz E. Advanced glycated end products (AGE) during haemodialysis treatment: Discrepant result with difference methodologies reflecting the heterogenicity of AGE compounds. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14: 1968-75.
110. Dawney A, Millar DJ. The pathogenesis and consequences of AGE formation in uremic and its treatment. **Cell Mol Biol** 1998; 44: 1081-94.
111. Friendlander MA, Wu YC, Elgawish A, Monnier VM. Early and advanced glycosylation and clearance in peritoneal dialysis . **J Cli Invest** 1996; 97: 728-35.
112. Misuhashi T, LiY M, Fishbane S, Vlassara H. Depletion of reactive advanced glycation end-products from diabetic uremic sera using lysozyme-linked matrix. **J Cli Invest** 1996;100: 847-54.
113. Kojima S, Ogino E, Tani N. Hydrazine-conjugated cellulose for adsorption of glycated proteins. **Ther Apher** 1999; 3: 186-9.
114. Hricik DE, Wu YC, Schulak A, Friedlander MA. Disparate changes in plasma and tissue pentosidine levels after kidney and kidney-pancreas transplantation. **Cli Transplant** 1996; 10: 568-73.
115. Lee Wk, Akyol M, Shaw S, Dominiczak MH, Briggs JD. Kidney transplantation decreases the tissue level of advanced glycosylation end-products. **Nephrol Dial Transplant** 1995; 10: 103-7.
116. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced Glycation end-products: a review. **Diabetologia** 2001; 44: 129-46.
117. Friedman EA. **Aminoquanidine in prevention of diabetic complications**. Up to date version 10.1
118. Raskin P, Caltran D, William M, et al. Pimagedine reduces progression of retinopathy and lowers lipid concentrations in patients with type I diabetes. **J Am Soc Nephrol** 1999; 10: 179A (Abstract)

119. Nilsson BO. Biological effects of aminoquanidine: an update. **Inflammation Research** 1999; 48: 509-15.
120. Whittier F, Spinowitz B, Wuerth JP, et al. Pimagedine safety profile in patients with type I diabetes. **J Am Soc Nephrol** 1999; 10: 184A (Abstract)
121. Goodwin DC, Aust Sd, Grover TA. Free radicals produced during the oxidation of hydrazines by hypocholous acid. **Chem Res Toxicol** 1996; 9: 1333-9.
122. Yung R, Chung S, Hemati N, Johnson K, Richardson B. Mechanism of drug induced lupus. **Arthritis Rheum** 1997; 40: 1436-43.
123. Macus R, Coulsyon AM. Fat-soluble vitamins: Vitamin A, K and E. IN : Hardman JC, Limbird LE, editors. **The pharmacological basic of therapeutics, 10<sup>th</sup> edition**. United state of America: McGaw-Hill 2001: 1786-91.
124. Brody T. Vitamins. In: Tom Brody, editors. **Nutritional biochemistry, 2<sup>nd</sup> edition**. Sandiego: Academic press 1999: 628-38.
125. Lacy C. Vitamin E: **Drug information**. Up to date version 10.1
126. Pazirandeh S, Burns DL. **Overview of fat soluble vitamin**. Up to date version 10.1
127. Gerald KM, Kathey L, Olin HW. Vitamin E. In: Gerald KM, editor. **AFS Drug Information, 41<sup>th</sup> edition**. USA: ASHSP 1999: 3207-9.
128. Naina C, Linda J. Vitamin E (alpha tocopherol) . In: Naina C, Linda J, editors. **Physicians drug handbook, 9<sup>th</sup> edition**. Pennsylvania; Springhouse 2001: 1101-2.
129. Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, Leblanc M, Iorrho R, Descomps B, et al. Erythropoietin and oxidative stress in hemodialysis: Benefit effect of vitamin E supplementation. **Nephrol Dial Transplant** 1997; 12: 2312-7.
130. Breborowicz A, Witowski J, Wieczorowska K, Martis L, Serkes KD, Oreopoulos DG. Toxicity of free radicals to mesothelial cells and peritoneal membrane. **Nephron** 1993; 65: 62-6.
131. Mune M, Yukawa S, Kishino M, Otani H, Kimura K, Nishikawa O, et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in end stage renal disease patients. **Kidney Int** 1999; 56 (suppl 7) : S126-9.

132. Tarnag DC, Huang TP, Liu TY, Chen HW, Sung YJ, Wei YH. Effect of vitamin E-bounded membrane on the 8-hydroxy2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients. **Kidney Int** 2000; 58: 792-9.
133. Miyata T, Kurokawa K, Strihou C. Advanced glycation and Lipoxidation End Products: Role of Reactive Carbonyl Compounds Generated during Carbohydrate and Lipid metabolism. **J Am Soc Nephrol** 2000; 11: 1744-52.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นายแพทย์ เพียงเทพ จีรรัตนโสภา
ภูมิลำเนา	ยะลา
การศึกษา	แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2536
พ.ศ. 2537-2540	แพทย์ใช้ทุนจังหวัดยะลา
พ.ศ. 2540-2543	แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
พ.ศ. 2543-2544	อายุรแพทย์ โรงพยาบาลยะลา
พ.ศ. 2544-2546	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย