


การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของชัชโทโครมพี 450 2 อี 1 และภาวะดื้อต่ออินสุลินในผู้ป่วยโรคตับ
อักเสบเรื้อรังจากไวรัสที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ



นาวาตรี วิริยะ ตันเยาวลักษณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION OF CYTOCHROME P450 2E1 AND INSULIN RESISTANCE WITH HEPATIC
STEATOSIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS



Lieutenant Commander Wiriya Tanyaowalak

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Medical Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

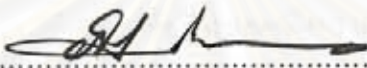
Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

490432


หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของชัยโทโครมพี 450 2 อี 1 และภาวะดื้อต่อ
อินสุลินในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ
โดย นาวาตรี วิริยะ ดันยาวลักษณ์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นฤมล คล้ายแก้ว

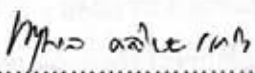
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

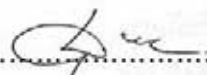
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นฤมล คล้ายแก้ว)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สุพิชา วิทยเลิศปัญญา)


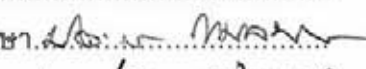
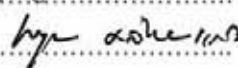
วิริยะ ดันเยาวลักษณ์ : การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของซัยโทโครมพี 450 2 อี 1 และภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ (ASSOCIATION OF CYTOCHROME P 450 2E1 AND INSULIN RESISTANCE WITH HEPATIC STEATOSIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ , อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. พญ. นฤมล คล้ายแก้ว 42 หน้า.

จากการตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบ พบว่ามีภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับค่อนข้างมาก มีรายงานว่าภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีชนิด ซี มีผลทำให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี และยังมีส่วนในการเกิดพังผืดในเนื้อตับเพิ่มขึ้น ซัยโทโครม พี 450 2 อี 1 ก็มีส่วนที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับจากการศึกษาในหลอดทดลอง

วัตถุประสงค์ของการศึกษา: เพื่อที่จะแสดงถึงความสัมพันธ์ของ ซัยโทโครม พี 450 2 อี 1 และ ภาวะต้านอินซูลิน ต่อการเกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบ

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 19 คน และจากเชื้อไวรัสซีจำนวน 25 คน เข้าร่วมในการวิจัยนี้ ไม่มีผู้ที่ครบเกณฑ์การวินิจฉัย metabolic syndrome ดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 22.84 ± 2.90 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหน้าที่ของ ซัยโทโครมพี 450 2 อี 1 และภาวะต้านอินซูลิน ในระหว่างผู้ที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ

สรุป: ซัยโทโครมพี 450 2 อี 1 และภาวะต้านอินซูลิน น่าจะไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบ ที่ไม่มีภาวะ metabolic syndrome และมีดัชนีมวลกายน้อย เชื้อไวรัสตับอักเสบบีเองอาจจะมิมีบทบาทในการเกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับซึ่งจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาต่อไปเพื่อที่จะยืนยันทฤษฎีที่จะอธิบายพยาธิกำเนิดดังกล่าว

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต..... 
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 
 ปีการศึกษา...2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 

4874787330 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLGY)

KEY WORD: CYTOCHROME P 450 2E1 / INSULIN RESISTANCE / HEPATIC STEATOSIS / CHRONIC HEPATITIS

WIRIYA TANYAOWALAK : ASSOCIATION OF CYTOCHROME P 450 2E1 AND INSULIN RESISTANCE WITH HEPATIC STEATOSIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. PIYAWAT KOMOLMIT, M.D., THESIS COADVISOR : ASST PROF. NARUEMON KLAIKEAW, M.D. 42 pp.

Background: There is high prevalence of hepatic steatosis in chronic viral hepatitis B and C. There were reports that hepatic steatosis impaired response of chronic hepatitis C treatment and developed more fibrosis. Insulin resistance was reported to be associated with hepatic steatosis. Cytochrome P 450 2E1 also had shown some associations with steatosis of liver tissue in *in vitro* study.

Aim: To determine association of hepatic steatosis with cytochrome P 450 2E1 activity and insulin resistance.

Results: 19 cases of chronic hepatitis B 25 cases of chronic hepatitis C joined in our study. No one of our patients had metabolic syndrome. The mean body mass index was 22.84 ± 2.90 kg/m². There was no different in cytochrome P 450 2E1 activity and insulin resistance between the patients with and without hepatic steatosis and between hepatitis B and C.

Conclusions: The cytochrome P 450 2E1 activity and insulin resistance may not associated with hepatic steatosis in patients who had low risk of metabolic syndrome. Viral hepatitis itself may play major role of steatosis. However, the further studies are needed to confirm the hypothesis about pathogenesis of steatosis in chronic viral hepatitis.

Department.....Medicine.....Student's signature.....*Wiriya Tanyaowalak*
Field of study.....Medicine.....Advisor's signature.....*Piyawat Komolmit*
Academic year.....2006.....Co-advisor's signature.....*Naruemon Klaikeaw*

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ อาจารย์ที่ปรึกษา และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นฤมล คล้ายแก้ว อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาจุดประกายริเริ่มงานวิจัยนี้ ตลอดจนให้ความรู้ คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ ต่องานวิจัยชิ้นนี้

ขอขอบคุณ รศ. สุพีชา วิทย์เลิศปัญญา ที่กรุณาให้คำแนะนำในการตรวจวิเคราะห์ cytochrome P450 2E1 activity และคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ คุณนันทพร พรหมพิลา ในการวิเคราะห์สารเคมีที่เป็นหลักในงานวิจัยนี้ ตลอดจนคำแนะนำในวิธีการตรวจ และยังช่วยติดต่อกับบริษัทในการสั่งซื้อสารเคมีที่ใช้วิเคราะห์ให้อีกด้วย

ขอขอบคุณ คุณพนารัตน์ ไทยใหม่, คุณสุกัญญา สิทธิสมวงศ์ และคุณสุภากร ไชยธงรัตน์ ที่ช่วยเก็บเลือด ที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์สารที่จะตรวจในงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ คุณโคกิตศจี ปสาทรัตน์ และ คุณกาญจนา บุญเรือง ที่ช่วยตรวจวิเคราะห์ ระดับไขมัน น้ำตาล การทำงานของตับ รวมถึงระดับอินสุลินในเลือด เพื่อวิเคราะห์ ภาวะด้านอินสุลินซึ่งเป็นปัจจัยหลักในงานวิจัยนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	4
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	11
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	11
ประชากร.....	12
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	12
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	13
ปัญหาทางจริยธรรม.....	13
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	13
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	14
วิธีดำเนินการวิจัย.....	14
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย.....	15
เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออก.....	16
ขนาดตัวอย่าง.....	16
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	17
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	17
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	18

บทที่	หน้า
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	25
รายการอ้างอิง.....	30
ภาคผนวก.....	33
ภาคผนวก ก. ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษา.....	34
ภาคผนวก ข. ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษา.....	36
ภาคผนวก ค. แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย.....	38
ภาคผนวก ง. ใบแสดงว่าโครงการวิจัยนี้ผ่านจริยธรรมการวิจัย.....	40
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	42



สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ต้นฉบับไม่มีหน้านี้

NO THIS PAGE IN ORIGINAL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง.....	2
รูปที่ 2 แสดงถึงภาวะ macrovesicular steatosis เมื่อมองด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่มีกำลังขยาย ขนาดสูง.....	2
รูปที่ 3 แสดงการควบคุมเมตาโบลิซึมของเซลล์ไขมัน.....	6
รูปที่ 4 แสดงผลของภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ต่อเมตาโบลิซึมของกรดไขมัน.....	8
รูปที่ 5 แสดงถึงพยาธิกำเนิดของการเกิด nonalcoholic fatty liver disease ในภาวะปกติ และภาวะที่มีการต้านอินซูลิน (insulin resistance).....	9
รูปที่ 6 แสดงถึงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	11
รูปที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ chlorzoxazone เป็น 6-hydroxy chlorzoxazone โดย CYP 2E1 และ 1A1.....	15



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง จากเชื้อไวรัสตับอักเสบนิดบีและซี จำแนกตามความรุนแรงตาม Brunt's classification; ข้อมูลจากการทบทวนการตรวจทางพยาธิวิทยา จากภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.....	3
แผนภูมิที่ 2 แสดงถึงการแจกแจงผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบนิดบีและซี จำแนกตามความรุนแรงของการมีไขมันแทรกในเนื้อตับ.....	22
แผนภูมิที่ 3 แสดง cytochrome P 450 2E1 activity ระหว่างกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ กับกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ.....	22
แผนภูมิที่ 4 แสดงภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ระหว่างกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับกับกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ.....	23
แผนภูมิที่ 5 แสดงถึง cytochrome P 450 2E1 activity และภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคตับอักเสบรวมจากไวรัสบีและซี.....	23
แผนภูมิที่ 6 แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะต้านอินซูลิน แยกตามกลุ่มที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ.....	24
แผนภูมิที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัย metabolic syndrome ในแต่ละเกณฑ์.....	26
แผนภูมิที่ 8 แสดงถึงการเปรียบเทียบ cytochrome P 450 2E1 activity ในการศึกษาที่ เปรียบเทียบกับการวิจัยก่อนหน้านี้.....	28

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

หน้า

CYP 2E1	=	Cytochrome P 450 2E1
BMI	=	Body mass index
HPLC	=	High performance liquid chromatography
NAFLD	=	Nonalcoholic fatty liver disease
VLDL	=	Very low density-lipoproteins



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

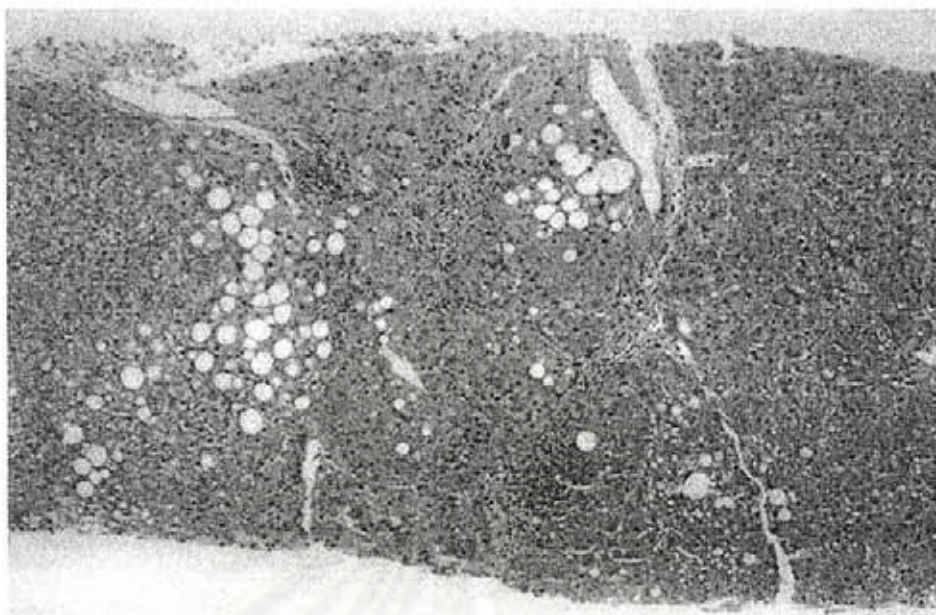
บทที่ 1

บทนำ

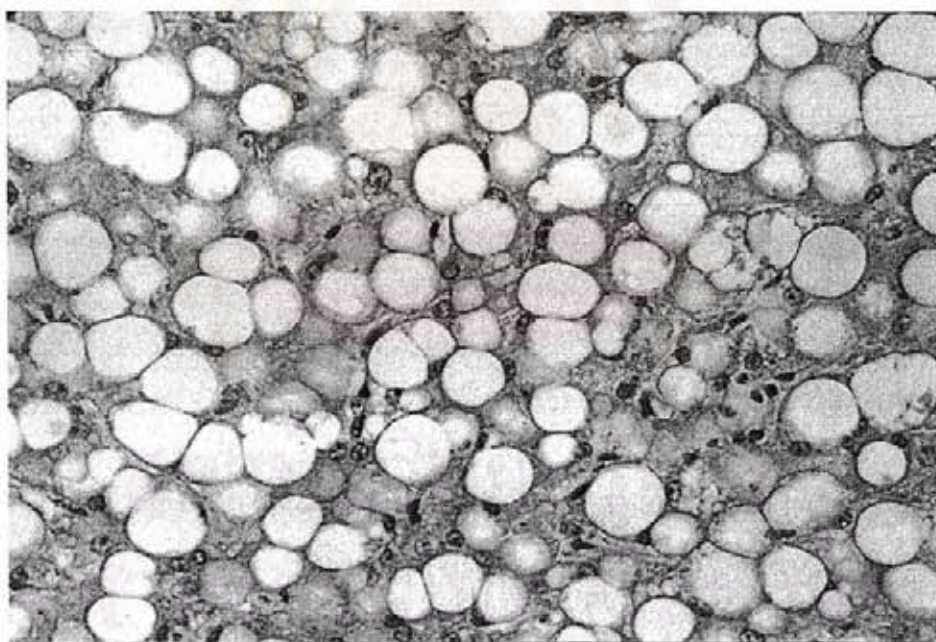
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี (chronic viral hepatitis B and C) เป็นโรคที่พบบ่อยในปัจจุบันและเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญโรคหนึ่ง โดยเฉพาะในประเทศไทย พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนของโรคตับอักเสบเรื้อรังดังกล่าวเป็นจำนวนมาก ไม่ว่าจะเป็นภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะเลือดออกจากรูทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) ภาวะช่องท้องอักเสบชนิดที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous bacterial peritonitis) รวมไปถึงมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีวิธีการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยการให้วัคซีนตั้งแต่เด็ก แต่ก็ยังไม่มีการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีได้ เพราะฉะนั้นการป้องกันการติดเชื้อจึงต้องอาศัยวิธีการลดความเสี่ยงที่จะติดเชื้อจากแหล่งต่างๆ เป็นสำคัญ

ในปัจจุบันมีวิธีการรักษาต่างๆ สำหรับโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีและซี สองชนิด ไม่ว่าจะเป็นยาต้านไวรัสชนิดต่างๆ หรือ interferon สำหรับไวรัสตับอักเสบบี หรือ pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin สำหรับไวรัสตับอักเสบซี โดยก่อนการรักษาจะมีการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับเพื่อประเมินถึงภาวะการอักเสบ และการมีพังผืดเกิดขึ้นในตับ เพื่อจะได้วางแผนการรักษาต่อไป ในระยะหลังจากการเจาะตับ เพื่อนำชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มี พบว่ามีอุบัติการณ์ของไขมันแทรกในเนื้อตับในสัดส่วนที่สูงขึ้นกว่าในอดีต โดยมีรายงานในต่างประเทศร้อยละ 27-51 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และร้อยละ 31-72 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี [1] ส่วนข้อมูลในประเทศไทยนั้นยังไม่มีรายงานอย่างเป็นทางการ แต่จากการทบทวนชิ้นเนื้อที่ได้จากการเจาะตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีและซี ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี 2547-2548 พบว่า ร้อยละ 73.17 ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบี และร้อยละ 66.67 ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี มีภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับในระดับความรุนแรงที่แตกต่างกัน ดังแสดงใน แผนภูมิที่ 1 แต่พยาธิกำเนิดของการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับที่แท้จริงในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสทั้งสองชนิดยังไม่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง รูปที่ 1 แสดงถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี แบบเรื้อรัง ที่พบว่ามีลักษณะของไขมันแทรกอยู่ เป็นชนิด macrovesicular steatosis รูปที่ 2 แสดงถึงภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับ เมื่อมองด้วยกำลังขยายขนาดใหญ่

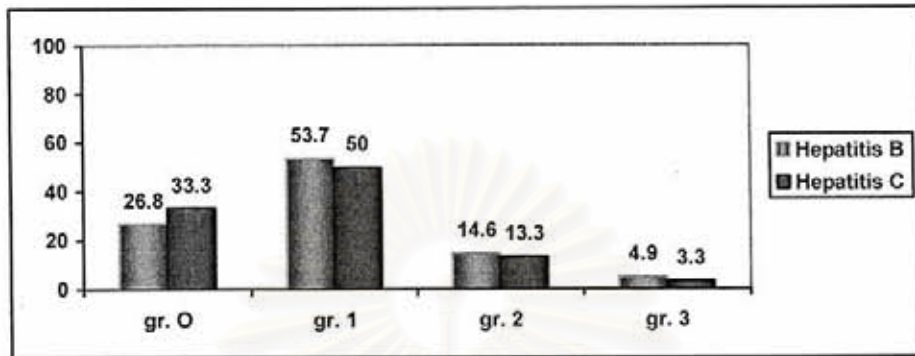


รูปที่ 1 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง



รูปที่ 2 แสดงถึงภาวะ macrovesicular steatosis เมื่อมองด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่มีกำลังขยายขนาดสูง

มีการวิจัยถึงพยาธิกำเนิดของภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับที่อาจจะเป็นไปได้ ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบนี้อยู่หลายการวิจัย ซึ่งได้กล่าวถึงว่าอาจเกิดจากปัจจัยของไวรัสเอง หรือ ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า ภาวะต้านอินซูลิน (Insulin resistance) มีส่วนของพยาธิกำเนิด เป็น "first hit" เช่นเดียวกับพยาธิกำเนิดของกร



แผนภูมิที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบนีและซี จำแนกตามความรุนแรง ตาม Brunt's classification; ข้อมูลจากการทบทวนการตรวจทางพยาธิวิทยา จากภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกิดโรคตับอักเสบจากไขมันแทรกในเนื้อตับที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์ (Nonalcoholic steatohepatitis: NASH) ส่วน "second hit" นั้นมีผลมาจาก oxidative stress ที่ก่อให้เกิดการอักเสบโดยที่มีกลไกผ่านทางไซโทโครม พี 450 2 อี 1 (cytochrome P 450 2E1: CYP2E1) [2]

มีการศึกษาในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบนีพบว่าการที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับเกี่ยวข้องกับภาวะอ้วน, ไขมันในเลือดสูง, ภาวะต้านอินซูลิน (Insulin resistance) [3], และไวรัสตับอักเสบนีชนิดที่ 3 [1] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในหลอดทดลองที่พบว่า CYP 2E1 overexpression มีผลทำให้ insulin signaling ในตับลดลง ซึ่งนำไปสู่ภาวะต้านอินซูลิน (Insulin resistance) [4] จากการทดลองในหนูที่ถูกทำให้มีภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับพบว่า มี CYP 2E1 expression เพิ่มขึ้น [5] และพบว่า มี CYP 2E1 overexpression ในเนื้อตับของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนีที่มีไขมันแทรก [6] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในมนุษย์ยังพบว่า มี CYP 2E1 overexpression ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบจากไขมันแทรกในเนื้อตับที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์ (nonalcoholic steatohepatitis) ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน เมื่อเทียบกับคนปกติ [7,8] ส่วนข้อมูลของภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับในโรคตับอักเสบจากไวรัสบีนั้นยังมีข้อมูลอยู่ไม่

มาก แต่ก็พบว่าเกิดการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับนั้นเกี่ยวข้องกับดัชนีมวลกาย (Body mass index: BMI) ที่มากกว่าปกติ รวมถึงระดับไขมันในเลือดที่สูงกว่าปกติด้วย [1]

จากข้อมูลต่างๆเหล่านี้จึงนำไปสู่สมมติฐานว่าการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบ อาจมีความเกี่ยวข้องกับ CYP 2E1 overexpression และ ภาวะต้านอินซูลิน (Insulin resistance)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงบทบาทของ CYP 2E1 ต่อการเกิดไขมันแทรกในตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบเรื้อรังจากไวรัส
2. การดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance) ต่อการเกิดไขมันแทรกในตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบเรื้อรังจากไวรัส

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

การดำเนินงาน	ช่วงเวลา
ขั้นเตรียมการ	มิถุนายน 2548 - ตุลาคม 2548
ขั้นปฏิบัติงาน	พฤศจิกายน 2548 - ตุลาคม 2549
ขั้นการวิเคราะห์ข้อมูล	พฤศจิกายน 2549
ขั้นการเขียนรายงาน	ธันวาคม 2549
รายงานผล	มกราคม 2550

ตารางที่ 1 แสดงลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

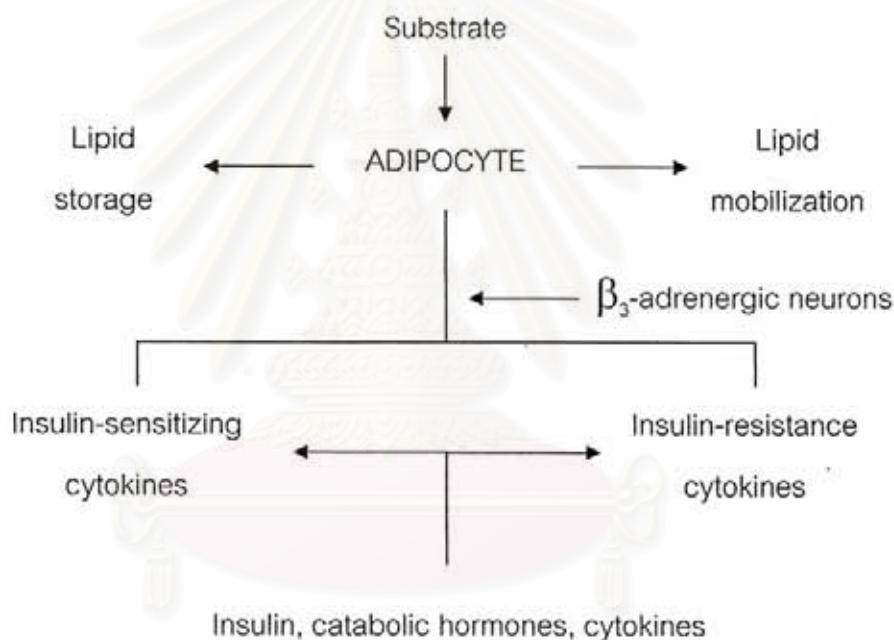
ภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับ (Hepatic steatosis) และโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทั้งชนิดบีและซีเป็นโรคที่พบบ่อยในปัจจุบัน การที่พบทั้งสองภาวะร่วมกันทำให้เกิดคำถามว่าเป็นการพบร่วมกันโดยบังเอิญของโรคที่พบบ่อยสองโรค หรือว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีส่วนในการทำให้เกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับ มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าในแถบที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดซี สายพันธุ์ที่ 3 มาก จะมีอุบัติการณ์ของภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับมากขึ้นด้วย แต่ในขณะที่แถบที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดซี สายพันธุ์ที่ 1 มากนั้นจะพบอุบัติการณ์ของภาวะไขมันแทรกในเนื้อตบน้อยกว่า [9] นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าไม่พบความสัมพันธ์กันระหว่างการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดซี สายพันธุ์ที่ 1 [10]

เชื่อว่าเนื้อเยื่อไขมันมีหน้าที่สำคัญในการให้พลังงานสำรอง เมื่อร่างกายต้องการนำพลังงานจากส่วนนี้มาใช้ก็จะมีการโยกย้ายและเปลี่ยนแปลงมาเป็น adenosine triphosphate (ATP) การที่เนื้อเยื่อไขมันจะเก็บสะสมพลังงานในรูปไขมัน หรือนำพลังงานออกมาใช้ในรูป ATP นั้นขึ้นอยู่กับการทำงานของ cytokines ของเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งบางชนิดจะกระตุ้นการสร้างเนื้อเยื่อไขมัน และบางชนิดจะกระตุ้นการสลายเนื้อเยื่อไขมันออกมาเพื่อใช้เป็นพลังงานดังแสดงใน ตารางที่ 2 ซึ่ง cytokines เหล่านี้จะแสดงบทบาทอย่างไร ขึ้นอยู่กับ ปัจจัยทางพันธุกรรม, ตำแหน่งของเนื้อเยื่อไขมัน, ชนิดและปริมาณของสารอาหารที่บริโภค, ปัจจัยทางฮอร์โมน และตำแหน่งของการอักเสบ

Adipocytokines	Lipogenesis	Lipolysis	Inflammation	Insulin resistance
Leptin	-	No change	+	-
Adiponectin	-	-	-	-
IL-6	No change	-	+	+
Resistin	-	Not known	Not known	+
TNF- α	+	-	+	+
Glucocorticoids	+	-	-	+

ตารางที่ 3 แสดงผลของ adipocytokines ต่อเมตาบอลิซึมของไขมัน ภาวะต้านอินซูลิน และการอักเสบ

อินซูลินเป็นตัวกลางในการประสานการทำงานของ cytokines เหล่านี้และยังถูกปรับสมดุลโดย counterregulatory hormones หลายชนิดเช่น growth hormone, thyroxin และ glucagon โดยมีส่วนของเซลล์ประสาท β_3 -adrenergic neuron ร่วมควบคุมด้วย ดังแสดงในรูปที่ 3 ระดับของอินซูลินที่ขึ้นสูงหลังรับประทานอาหารจะช่วยให้เกิดการเก็บสะสมพลังงานไว้ในรูปของไขมัน และเมื่อถึงเวลาที่ต้องการจะใช้พลังงาน เช่น เมื่อมีการออกกำลังกาย การเจริญเติบโต และการตั้งครรภ์ ผลของ inflammatory cytokines และ counter-regulatory hormones จะทำให้เกิดภาวะต้านอินซูลิน และทำให้มีการย่อยสลายไขมัน (lipolysis) ทำให้เกิดพลังงานที่จะสามารถนำไปใช้ได้ ภาวะต้านอินซูลินจึงเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการที่จะทำให้ได้มาซึ่งพลังงาน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการดำรงชีวิต



รูปที่ 3 แสดงการควบคุมเมตาบอลิซึมของเซลล์ไขมัน

ในปัจจุบันมีปัจจัยทั้งทางด้านสังคม เศรษฐกิจ และพฤติกรรมที่ทำให้มีการใช้พลังงานลดน้อยลง วิถีชีวิตที่ไม่ค่อยต้องทำกิจกรรมมากนัก และการรับประทานอาหารที่มีพลังงานสูง ซึ่งมีน้ำตาลเป็นส่วนประกอบอยู่มากส่งผลให้มีการสร้างเสริมเนื้อเยื่อไขมันมากขึ้น และนำไปสู่ภาวะอ้วนซึ่งทำให้มีการเพิ่มการผลิต insulin-resistance cytokines เพิ่มมากขึ้น กุญแจของการ

เกิดภาวะต้านอินซูลินก็คือมีการย่อยไขมัน (lipolysis) เพิ่มมากขึ้นและมีการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ออกมาสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้นซึ่งไม่สามารถควบคุมได้โดยอินซูลิน ซึ่งการเพิ่มขึ้นของกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) นั้นส่งผลสำคัญทำให้มีการเก็บกรดไขมันอิสระดังกล่าวไปสะสมอยู่ในกล้ามเนื้อลาย (striated muscle) ซึ่งมีผลให้ insulin signaling ลดลง โดยกระบวนการ serine phosphorylation ของ insulin receptor substrate ซึ่งปกติแล้วจะดำเนินการส่งสัญญาณดังกล่าวโดย tyrosine phosphorylation ซึ่งต่อมาทำให้เกิด translocation ของ glucose transporter (GLUT-4) บนผิวของเซลล์ที่ผิดปกติไป ทำให้ความสามารถในการกำจัดกลูโคสลดน้อยลง

ในตัวเองก็มีการส่งสัญญาณต่ออินซูลินผิดปกติไปเช่นกันเนื่องจากกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ลดการใช้กลูโคสลง และ กระตุ้นการสร้างกลูโคสมากขึ้นโดยกระบวนการ glycogenolysis และ gluconeogenesis ผลลัพธ์สุดท้ายก็คือมีการสร้างกลูโคสจากตับมากขึ้น การกำจัดกลูโคสก็ลดลงตามปริมาณกลูโคสที่สร้างเพิ่มขึ้นจากตับ และทำให้กลูโคสในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นไปด้วย ตับอ่อนก็จะมีการตอบสนองโดยหลั่งอินซูลินออกมาเพิ่มขึ้น ซึ่งภาวะ hyperinsulinemia นี้เองที่เป็นกุญแจสำคัญของภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ดังแสดงในรูปที่ 4 เมื่อเวลาผ่านไป ตับอ่อนก็ไม่สามารถสร้างอินซูลินมาได้เพียงพอต่อความต้องการที่เพิ่มสูงขึ้น ก็จะนำไปสู่ภาวะไม่ทนต่อน้ำตาลกลูโคส (glucose intolerance) และเบาหวานตามลำดับ

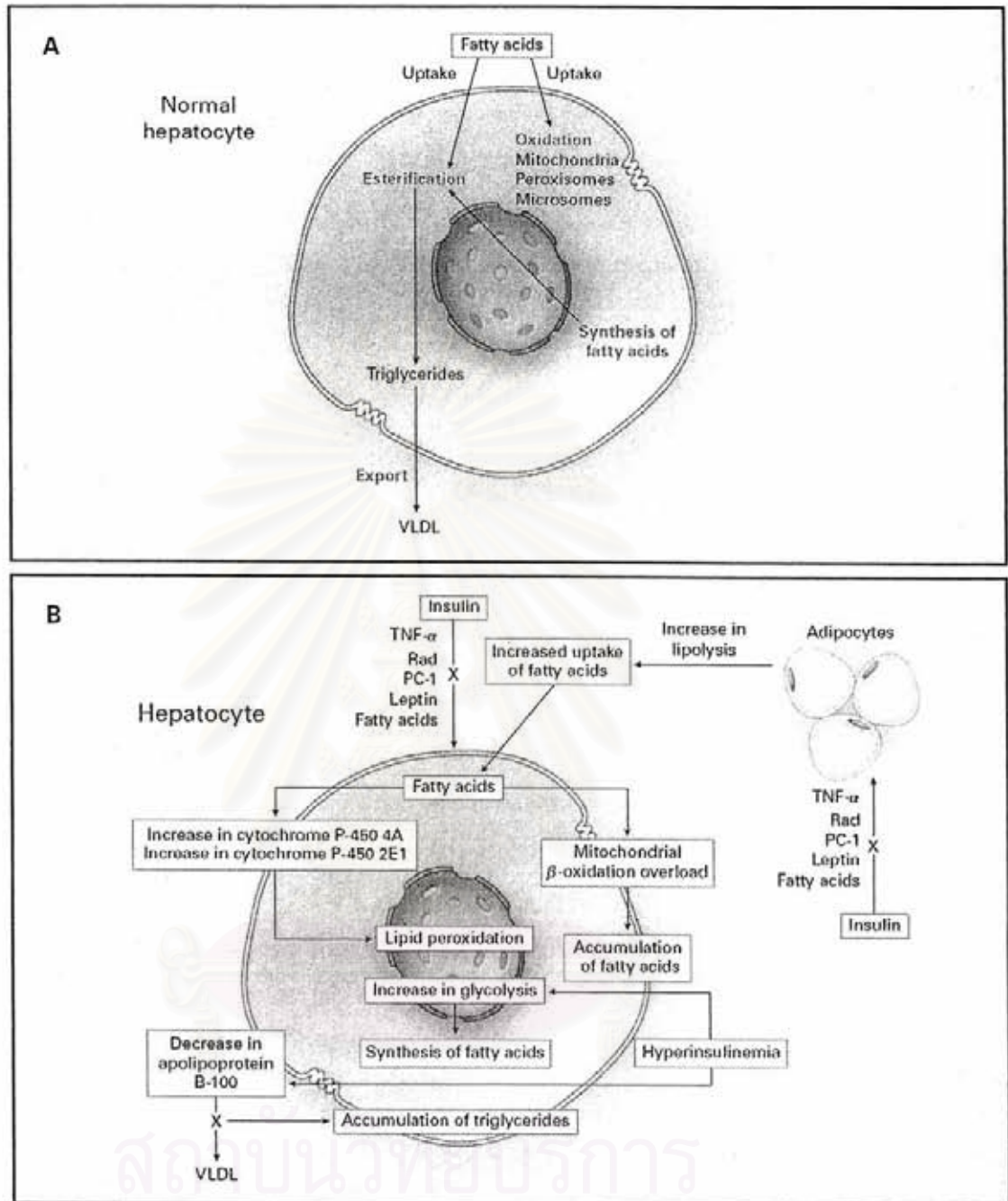
ภาวะการอักเสบไม่ว่าจะเป็นเฉียบพลันหรือเรื้อรังเป็นภาวะที่ต้องใช้พลังงานทั้งสิ้น inflammatory cytokines เช่น tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ interleukins หลากหลายชนิดส่งผลต่อ insulin sensitivity ที่เนื้อเยื่อใกล้เคียงบริเวณที่สร้างสารเหล่านั้น และเนื้อเยื่อไขมันที่อยู่ไกล adipokines ก็สามารถทำให้เกิดการอักเสบกับบริเวณที่อยู่ห่างไกลได้ และยังทำให้มีการหายของแผลทั้งทางการกระตุ้นพร้อมๆกับการลดลงของการอักเสบและการเกิด fibrosis ขณะที่ TNF- α , interleukin-6 และ platelet activating inhibitor เป็นตัวทำให้เกิดการอักเสบ แต่ adiponectin กลับให้ผลตรงกันข้ามคือทำให้เกิดภาวะไวต่ออินซูลิน (insulin sensitizing cytokines) และมีหน้าที่ด้านการเกิดพังผืด (antifibrotic cytokine) อีกด้วย [11] มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่าการอักเสบเรื้อรังทำให้เกิดภาวะต้านอินซูลินได้ และภาวะดื้อต่ออินซูลินก็เป็นเหตุทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังได้เช่นกัน [12] และมีข้อมูลที่สนับสนุนว่าภาวะอ้วนและดื้อต่ออินซูลินนั้นมีผลโดยตรงต่อการอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับ atherosclerosis [13] รวมถึงการอักเสบในภาวะอื่นๆเช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ glomerulonephritis [14] จึงไม่เป็นที่น่าแปลกใจใน

การพบภาวะต้านอินสุลินในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี [3,15] และบี [16]



รูปที่ 4 แสดงผลของภาวะต้านอินสุลิน (insulin resistance) ต่อเมตาโบลิซึมของกรดไขมัน

ไขมันที่แทรกในเนื้อตบนั้นส่วนใหญ่จะเป็น macrovesicular fat ซึ่งเกิดมาจากการสะสมของ triglycerides ในตับซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อมีการสร้าง triglycerides มากขึ้น triglycerides ถูกสร้างขึ้นโดยกระบวนการ re-esterification ของกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ที่ได้จากอาหารหรือจากการสร้างขึ้นใหม่ (de novo lipogenesis) กับ glycerol และ triglycerides จะจับกับ apolipoprotein B-100 (Apo B-100) เพื่อที่จะสร้างเป็น very low-density lipoproteins (VLDL) ซึ่งขั้นตอนนี้ต้องอาศัย microsomal transfer protein เป็นตัวช่วย ถ้ามีการสร้างที่ผิดปกติของ VLDL และ/หรือมีการสร้าง VLDL เพิ่มมากขึ้นก็จะมี triglycerides สะสมอยู่ในตับมากขึ้นไปด้วย การที่มีภาวะต้านอินสุลินเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มี lipolysis มากขึ้นและทำให้มีกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ไปสู่ตับเพิ่มมากขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงเป็น triglycerides มากขึ้นด้วย ดังแสดงในรูปที่ 5 นอกจากนี้ กรดไขมันอิสระที่ถูกดูดซึมเข้ามาอยู่ในเซลล์ตับ



รูปที่ 5 แสดงถึงพยาธิกำเนิดของการเกิด nonalcoholic fatty liver disease ในภาวะปกติ และภาวะที่มีการต้านอินซูลิน (insulin resistance)

(hepatocyte) ก็ยังเป็นสารตั้งต้น (substrate) และตัวกระตุ้น (inducer) ของ microsomal lipooxygenase cytochrome P 450 2E1 และ 4A อีกด้วย โดยสิ่งเกิดขึ้นเหล่านี้จะนำไปสู่การสร้างอนุมูลอิสระของออกซิเจน (oxygen free radical) เพิ่มมากขึ้นซึ่งจะนำไปสู่ lipid peroxidation ที่ membrane ของเซลล์ตับ [17] และกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ยิ่งกระตุ้นการเกิด β -oxidation ที่ mitochondria มากขึ้นทำให้มีการสะสมของกรดไขมัน (fatty acid) ในเซลล์ตับเพิ่มขึ้นอีกด้วย ในส่วนของ cytochrome P 450 2E1 overexpression ได้มีการศึกษาที่ชี้ให้เห็นว่ามีส่วนทำให้ insulin signaling ในตับน้อยลง นำไปสู่ภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ในที่สุด [18]

กล่าวโดยสรุป การเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับนั้นมีสาเหตุหลายประการ เช่นการเพิ่มขึ้นของกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ที่ถูกนำไปสู่ตับ, การเพิ่มขึ้นของไขมันที่สร้างใหม่ (de novo lipogenesis), การสร้าง VLDL ที่ผิดปกติในบางราย รวมถึง cytochrome P 450 2E1 ที่มีส่วนในการทำให้เกิดภาวะต้านอินซูลินจากในบางการศึกษาก่อนหน้านี้

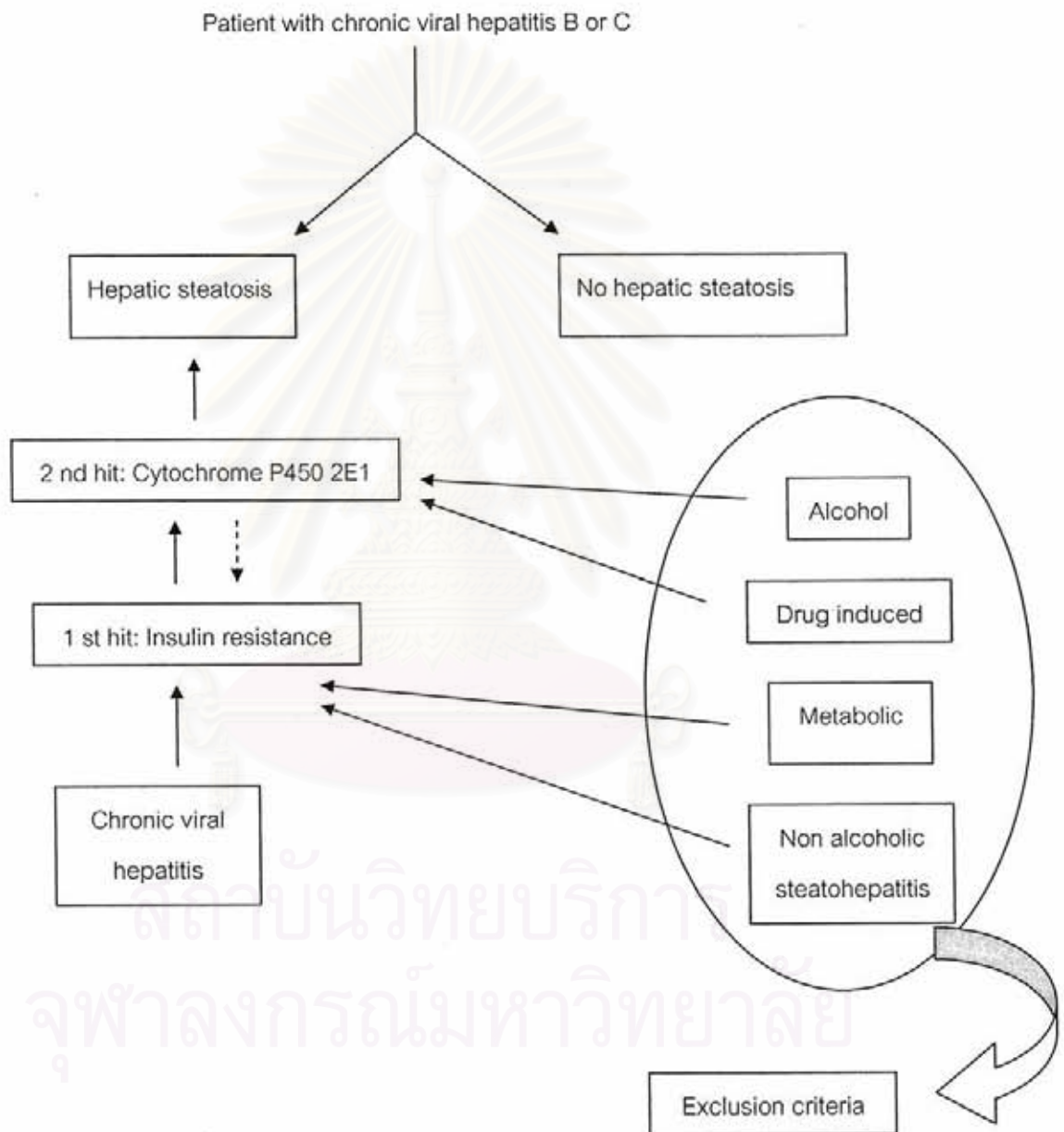
สำหรับความสำคัญของภาวะไขมันแทรกในตับนั้นมีผู้ได้กล่าวถึงไว้ในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีไว้หลายประการ มีการศึกษาที่กล่าวถึงว่าการที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับนั้นเป็นส่วนสำคัญในการเกิดพังผืดในเนื้อตับของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี [19] การที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับมีผลทำให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon ได้ผลน้อยลง [20] โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีผลในช่วงที่ปริมาณไวรัสลดลงช่วงแรกๆ [21] ถึงแม้ว่าจะมีบางการศึกษาที่คัดค้านกับการศึกษานี้ก็ตาม [22] และยังมีผู้กล่าวถึงว่าภาวะต้านอินซูลินที่มากขึ้นนั้นทำให้การตอบสนองแบบ sustained virologic response ลดลง [23] นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาที่กล่าวถึงว่าภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) เป็นเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดพังผืดในเนื้อตับ [24] แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย metabolic syndrome ให้เห็นอย่างชัดเจน รวมทั้งผู้ป่วยที่นำมาศึกษายังมีดัชนีมวลกาย (body mass index) ที่ค่อนข้างสูงอีกด้วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



รูปที่ 6 แสดงถึงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย (Population) คือผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบีและซี

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบีและซี
ที่มาทำการเจาะตับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงระหว่าง เดือนมกราคม 2549 ถึง มกราคม
2550

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ปริมาณของ hepatic steatosis จะพิจารณาจากพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ไม่ทราบถึงอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย โดยแบ่งตาม Brunt classification เป็น grade 0-3

- a. Grade 0 คือ ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ
- b. Grade 1 คือ มีไขมันแทรกในเนื้อตับ แต่ไม่เกินร้อยละ 33
- c. Grade 2 คือ มีไขมันแทรกในเนื้อตับ ระหว่าง ร้อยละ 33-66
- d. Grade 3 คือ มีไขมันแทรกในเนื้อตับ เกินกว่าร้อยละ 66

โดยจะนำมาจัดกลุ่มใหม่เป็น สองกลุ่มคือ grade 0 เป็นกลุ่มที่ไม่มี hepatic steatosis และ grade 1-3 เป็นกลุ่มที่มี hepatic steatosis

2. ดัชนีมวลกาย (Body mass index: BMI) คำนวณจาก

$$\frac{\text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)}}{[\text{ส่วนสูง (เมตร)}]^2}$$

3. Insulin resistance วัดโดย homeostasis model assessment (HOMA) โดยใช้สูตรคำนวณดังนี้

$$\text{Insulin resistance} = \frac{\text{Fasting insulin } (\mu\text{U/ml}) \times 100}{\text{Fasting glucose (mmol/L)}/22.5}$$

4. Cytochrome P450 2E1 activity วัดโดยการหาอัตราส่วนของระดับของ 6 hydroxy chlorzoxazone ต่อ chlorzoxazone ในเลือด โดยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) หลังจากให้ผู้ป่วยรับประทาน chlorzoxazone 400 มิลลิกรัม ที่เวลา 2 ชั่วโมง โดยงดอาหารมาก่อนเป็นเวลา ประมาณ 8- 12 ชั่วโมง [25]

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. เนื่องจากการวิจัยจะทำในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไวรัสบีและซีที่ได้รับคำแนะนำให้มาเจาะเลือดเพื่อพิจารณาการรักษาต่อไป เพราะฉะนั้นจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจึงขึ้นอยู่กับจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะระดับดั่งกล่าวซึ่งได้รับการพิจารณาจากอาจารย์ในหน่วยโรคทางเดินอาหาร
2. การศึกษาวิจัยนี้พยายามแยกภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) ให้ได้มากที่สุด โดยการแยกผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงกับการมีภาวะดั่งกล่าวเช่น ผู้ที่มีดัชนีมวลกายสูงกว่าหรือเท่ากับ 30 ผู้ที่เป็นเบาหวาน ผู้ที่มีภาวะ metabolic syndrome และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับ NAFLD ออกไป จึงอาจจะทำให้มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยจำนวนน้อยลง
3. การตรวจ cytochrome P450 2E1 activity ยังไม่ได้เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไป แต่ก็ได้มีการทำเพื่อการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แล้วก่อนหน้านี้ ซึ่งได้ดำเนินการประสานงานกับภาควิชาเภสัชวิทยาไว้แล้ว

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

1. เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยเป็นข้อมูลที่ได้จากการวัดค่าต่างๆจากการเจาะเลือด จึงมีความเสี่ยงค่อนข้างต่ำ
2. การเจาะเลือดเนื้อตับนั้นก็ปฏิบัติตามมาตรฐานการปฏิบัติโดยมีการตรวจอัลตราซาวด์ก่อนการเจาะตับ และเป็นไปตามข้อบ่งชี้ในการตรวจดั่งกล่าวอยู่แล้ว
3. ยา chlorzoxazone ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อผ่านทางระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งโดยมีการใช้อย่างกว้างขวางในรูปแบบที่ผสมกับ paracetamol อาจจะมีผลทำให้มีอาการง่วงซึม คลื่นไส้อาเจียนได้ ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงนั้นพบได้น้อย แต่ถ้าพบผลข้างเคียงผู้ป่วยก็จะได้รับการรักษาตามมาตรฐาน จนอาการเป็นปกติ
4. ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลโดยละเอียดถึงวิธีการตรวจ และได้ส่งรายละเอียดให้คณะกรรมการพิจารณาเพื่อขอความเห็นและต้องได้รับการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) จากผู้ป่วยก่อน

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Metabolic syndrome ตาม ATP III criteria คือเข้าเกณฑ์ตั้งแต่ 3 ใน 5 ข้อต่อไปนี้ ตามตารางที่ 3

<i>Criteria</i>	<i>Details</i>
Abdominal obesity	Waist circumference > 102 cm in men Waist circumference > 88 cm in women
Hypertriglyceridemia	Serum triglyceride \geq 150 mg/dl
Low HDL	Serum HDL-C < 40 mg/dl in men Serum HDL-C < 50 mg/dl in women
High blood pressure	Blood pressure \geq 130/85 mmHg.
High fasting glucose	Fasting glucose \geq 100 mg/dl

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome

- เบาหวาน คือผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากงดอาหาร 8 ชั่วโมง แล้วมากกว่า 126 มิลลิกรัมต่อลูกบาศก์เดซิลิตร

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

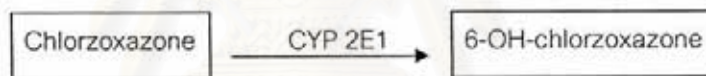
ทำให้ทราบถึงความเกี่ยวข้องของ cytochrome P450 2E1 activity และภาวะต้านต่ออินซูลิน (Insulin resistance) กับพยาธิกำเนิดของการมีไขมันแทรกในเนื้อตับในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส ซึ่งจะนำไปใช้เป็นพื้นฐานในการศึกษาและพัฒนาการรักษาและป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ ต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

- ผู้ป่วยจะถูกวัดส่วนสูง ซึ่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต วัดรอบเอวและสะโพก
- ผู้ป่วยจะต้องงดอาหารและน้ำเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนจะได้รับยา chlorzoxazone
- ผู้ป่วยจะได้รับยา chlorzoxazone 400 มิลลิกรัม ทางปากเป็นเวลา 2 ชั่วโมงก่อนการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับ 6 hydroxy chlorzoxazone และ chlorzoxazone รวมทั้งตรวจดูระดับของ Insulin, plasma glucose, alanine aminotransferase, total cholesterol, triglyceride และ HDL-cholesterol
- ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะชิ้นเนื้อตับตามแผนการปกติ
- ชิ้นที่ได้รับจะถูกส่งไปตรวจทางพยาธิวิทยา ที่ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพียงท่าน

เดียว โดยไม่ทราบถึงอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย เพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยาว่าเข้าได้กับโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบีหรือซีหรือไม่ และวัดปริมาณไขมันที่แทรกในเนื้อตับ

หมายเหตุ หลังจากรับประทาน chlorzoxazone แล้วจะเกิดปฏิกิริยา hydroxylation ในร่างกายเปลี่ยนแปลงเป็น 6 hydroxy chlorzoxazone ซึ่งเป็น metabolite หลักเพียงชนิดเดียว โดยอาศัย cytochrome P450 2E1 และ cytochrome P450 1A1 ดังแสดงในรูปที่ 7 แต่ในตับของคนมี cytochrome P450 1A1 อยู่ น้อยมาก และ cytochrome P450 2E1 ยังมี affinity ต่อ chlorzoxazone ดีกว่าถึง 5-10 เท่า และการตรวจหาค่าสัดส่วนของ chlorzoxazone ต่อ 6 hydroxy chlorzoxazone ที่ 2 ชั่วโมงพบว่ามี ความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับเภสัชพลศาสตร์ของ chlorzoxazone จึงเป็นที่ ยอมรับกันโดยทั่วไปเพื่อใช้เป็นเครื่องตรวจวัดการทำงานของ cytochrome P450 2E1 ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ [25]



รูปที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ chlorzoxazone เป็น 6-hydroxy chlorzoxazone โดย CYP 2E1 และ 1A1

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion criteria)

1. มีระดับของ alanine aminotransferase มากกว่าหรือเท่ากับ 40 U/L และ
2. Anti HCV positive และตรวจพบ HCV RNA ในกระแสเลือด หรือ
3. HBsAg positive และมีระดับของ HBV DNA มากกว่า 10^5 copies/ml สำหรับ ผู้ที่ HBeAg positive และมากกว่า 10^4 copies/ml สำหรับ ผู้ที่ HBeAg negative
4. Liver biopsy เข้าได้กับการวินิจฉัย Chronic hepatitis B หรือ C
 - Chronic hepatitis B: มี portal inflammation, interface hepatitis และ ground-glass hepatocyte เป็นสำคัญ

- Chronic hepatitis C: มี portal inflammation, lymphocyte aggregation, interface hepatitis และ bile duct damage เป็นสำคัญ

เกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออก (Exclusion criteria)

1. HIV infection
2. เบาหวาน
3. Metabolic syndrome
4. มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30
5. Active alcohol drinking
6. รับประทานยาที่มีผลทำให้เกิดไขมันแทรกในเนื้อตับอยู่เป็นประจำ เช่น corticosteroid, valproic acid, amiodarone, tamoxifen
7. มีโรคตับชนิดอื่นร่วมอยู่ด้วย

ขนาดตัวอย่าง (Sample size) คำนวณจากข้อมูลของ Chalasani N, et al [7]

$$N / \text{group} = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}$$

$$\text{กำหนด } \alpha = 0.05, \quad Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$\beta = 0.2 \quad Z_{\beta} = 0.84$$

$$\sigma^2 \text{ (Pooled variance)} = \frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$\bar{x}_1 = 24, \quad SD_1 = 9.6, \quad n_1 = 20$$

$$\bar{x}_2 = 15.5, \quad SD_2 = 6.6, \quad n_2 = 17$$

$$\sigma^2 = \frac{(20-1)9.6^2 + (17-1)6.6^2}{20+17-2}$$

$$= 69.94$$

$$\begin{aligned} \text{เพราะฉะนั้น } N / \text{group} &= \frac{2(1.96+0.84)^2 \times 69.94}{(24-15.5)^2} \\ &= 15.17 = 16 \end{aligned}$$

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บในรูปแบบเก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย เรื่อง ความสัมพันธ์ของ Cytochrome P450 2E1 และ Insulin resistance ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบีและซี และลงข้อมูลไว้ในคอมพิวเตอร์

การวิเคราะห์ข้อมูล

แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างกันโดยใช้วิธีการทางสถิติคือ Student's t-test สำหรับข้อมูลที่เป็น parametric Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลที่เป็น non-parametric และ Chi-square สำหรับข้อมูลที่เป็นลักษณะสัดส่วน โดยใช้โปรแกรม SPSS version 15.0 ในการวิเคราะห์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์

มีผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบนิตบีและซี ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เข้ามาทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา จำนวน 44 คน เป็นชาย 37 คน (ร้อยละ 84.7) และ เป็นหญิง 7 คน (ร้อยละ 15.3) โดยที่ถูกจำแนกเป็นกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ (no steatosis group) จำนวน 27 คน และ เป็นกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ (steatosis group) จำนวน 17 คน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดคือ 40.98 ± 10.0 ปี (พิสัย 24-67 ปี) ความสูงเฉลี่ย 1.66 ± 0.08 เมตร, น้ำหนักเฉลี่ย 63.45 ± 11.13 กิโลกรัม, ดัชนีมวลกาย (Body mass index) เฉลี่ย 22.84 ± 2.90 กิโลกรัมต่อตารางเมตร, ความดันโลหิตเฉลี่ย 120.8 ± 12.10 / 72.68 ± 9.6 มิลลิเมตรปรอท, เส้นรอบเอว (Waist circumference) เฉลี่ย 83.41 ± 7.62 เซนติเมตร, เส้นรอบสะโพก (Hip circumference) เฉลี่ย 94.52 ± 5.95 เซนติเมตร และ อัตราส่วนของเอวเทียบกับสะโพก (Waist-to-Hip ratio) เฉลี่ย 0.88 ± 0.05 โดยไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในข้อมูลพื้นฐานในระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีไขมันแทรกเนื้อตับ และกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ ดังแสดงใน [ตารางที่ 4](#)

ส่วนข้อมูลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ ระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย 87.61 ± 11.38 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, Alanine aminotransferase (ALT) เฉลี่ย 112.34 ± 82.0 ยูนิตต่อลิตร, คอลเลสเตอรอล (Cholesterol) เฉลี่ย 181.75 ± 41.28 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ตรีกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เฉลี่ย 88.45 ± 38.43 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, HDL-cholesterol เฉลี่ย 54.55 ± 13.44 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, LDL-cholesterol เฉลี่ย 116.30 ± 39.94 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในข้อมูลทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ และกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ ดังแสดงใน [ตารางที่ 5](#)

Parameters	Overall	No steatosis group	Steatosis group	p
N	44	27	17	
Age (years old)	40.98 ± 10.00	40.59 ± 10.73	41.59 ± 9.01	0.75
Male	37 (84.10%)	22 (81.48%)	15 (88.24%)	0.68
Body weight (kg)	63.45 ± 11.13	61.25 ± 10.75	66.95 ± 11.13	0.43
Height (m)	1.66 ± 0.08	1.65 ± 0.09	1.68 ± 0.06	0.20
Body mass index (kg/m²)	22.84 ± 2.90	22.30 ± 2.63	23.68 ± 3.2	0.80
Systolic BP (mmHg)	120.8 ± 12.10	119.11 ± 11.01	123.47 ± 13.55	0.42
Diastolic BP (mmHg)	72.68 ± 9.60	72.33 ± 10.02	73.24 ± 9.17	0.69
Waist circumference (cm)	83.41 ± 7.62	82.44 ± 7.44	84.94 ± 7.87	0.34
Hip circumference (cm)	94.52 ± 5.95	93.52 ± 5.94	96.12 ± 5.79	0.57
Waist to hip ratio	0.88 ± 0.05	0.88 ± 0.04	0.88 ± 0.06	0.32

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด และแยกตามกลุ่มที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Parameters	Overall	No steatosis group	Steatosis group	p
N	44	27	17	
Age (years old)	40.98 ± 10.00	40.59 ± 10.73	41.59 ± 9.01	0.75
Male	37 (84.10%)	22 (81.48%)	15 (88.24%)	0.68
Body weight (kg)	63.45 ± 11.13	61.25 ± 10.75	66.95 ± 11.13	0.43
Height (m)	1.66 ± 0.08	1.65 ± 0.09	1.68 ± 0.06	0.20
Body mass index (kg/m²)	22.84 ± 2.90	22.30 ± 2.63	23.68 ± 3.2	0.80
Systolic BP (mmHg)	120.8 ± 12.10	119.11 ± 11.01	123.47 ± 13.55	0.42
Diastolic BP (mmHg)	72.68 ± 9.60	72.33 ± 10.02	73.24 ± 9.17	0.69
Waist circumference (cm)	83.41 ± 7.62	82.44 ± 7.44	84.94 ± 7.87	0.34
Hip circumference (cm)	94.52 ± 5.95	93.52 ± 5.94	96.12 ± 5.79	0.57
Waist to hip ratio	0.88 ± 0.05	0.88 ± 0.04	0.88 ± 0.61	0.32

ตารางที่ 5 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด และแยกตามกลุ่มที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยทั้งหมด แยกตามชนิดของไวรัสตับอักเสบ เป็นไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 19 คน และไวรัสตับอักเสบซี จำนวน 25 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดยังไม่เคยได้รับการรักษาโรคตับอักเสบล่วงหน้า

ในกลุ่มที่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แบ่งเป็น HBeAg positive จำนวน 9 คน และ HBeAg negative จำนวน 9 คน โดยที่ไม่ทราบสถานะภาพของ HBeAg จำนวน 1 คน ผู้ป่วยมีรายงานระดับของ HBV-DNA มากกว่า 20,000,000 copies/ml จำนวน 8 ใน 19 คน (ร้อยละ 42.11)

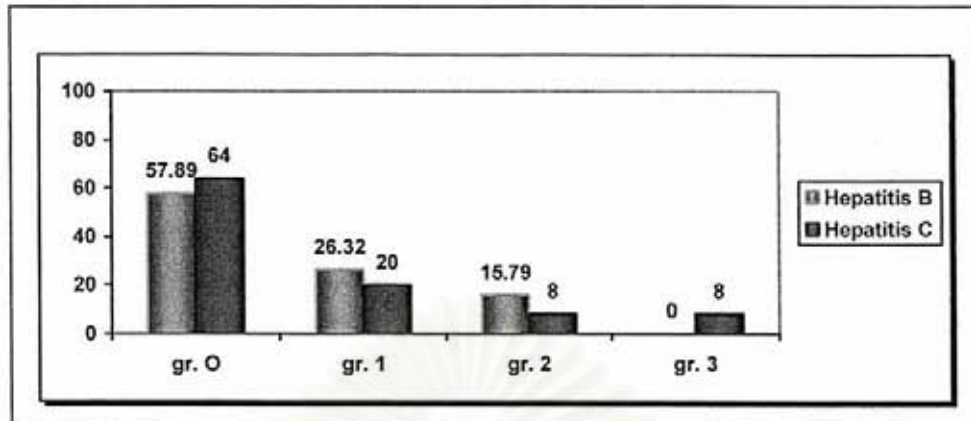
มีผู้ป่วยจำนวน 18 ใน 25 คนที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซี ที่ได้รับการตรวจสายพันธุ์ของไวรัส (Genotype) และพบว่า เป็นสายพันธุ์ที่ 1 จำนวน 6 คน และเป็นสายพันธุ์ที่ 3 จำนวน 12 คน และพบว่ามียุติปริมาณไวรัสที่มากกว่า 700,000 IU/ml อยู่เป็นจำนวน 13 ใน 19 คนที่ได้รับการตรวจนับจำนวนไวรัส

ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ แยกเป็นผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 11 คน และ เป็นผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซี จำนวน 16 คน ส่วนกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ ประกอบด้วยผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 8 คน และ ผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 9 คน ดังแสดงใน ตารางที่ 6 และมีการแจกแจงตามระดับความรุนแรงของการมีไขมันแทรกในเนื้อตับดังแสดงใน แผนภูมิที่ 2

		Viral hepatitis		Total
		Hepatitis B	Hepatitis C	
Steatosis	No (ราย)	11	16	27
	Yes (ราย)	8	9	17
Total (ราย)		19	25	44

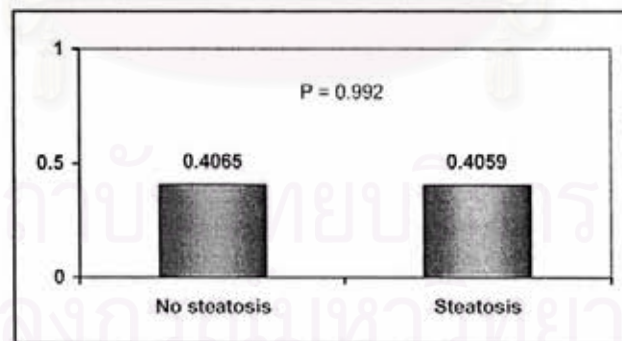
ตารางที่ 6 แสดงการจำแนกผู้ป่วยที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ จำแนกตามชนิดของไวรัสตับอักเสบบี

ร้อยละ

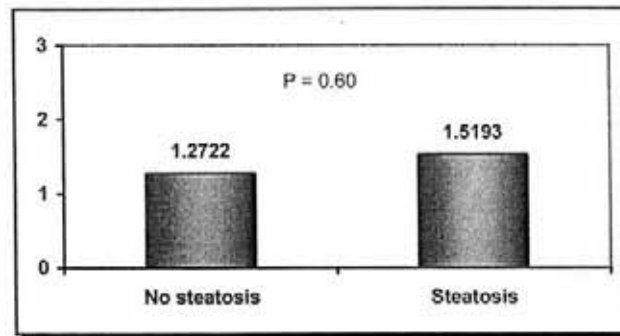


แผนภูมิที่ 2 แสดงถึงการแจกแจงผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบบี และซี จำแนกตามความรุนแรงของการมีไขมันแทรกในเนื้อตับ

ค่าเฉลี่ยของ cytochrome P450 2E1 activity มีค่าเท่ากับ 0.4059 ± 0.1335 และ 0.4065 ± 0.2142 ในผู้ที่ไม่มี และมีไขมันแทรกในเนื้อตับ ตามลำดับ ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.99$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 ส่วนผลของภาวะด้านอินซูลินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.2722 ± 1.6851 และ 1.5193 ± 1.2264 ในกลุ่มที่ไม่มี และมีไขมันแทรกในเนื้อตับ ตามลำดับ ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.60$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4

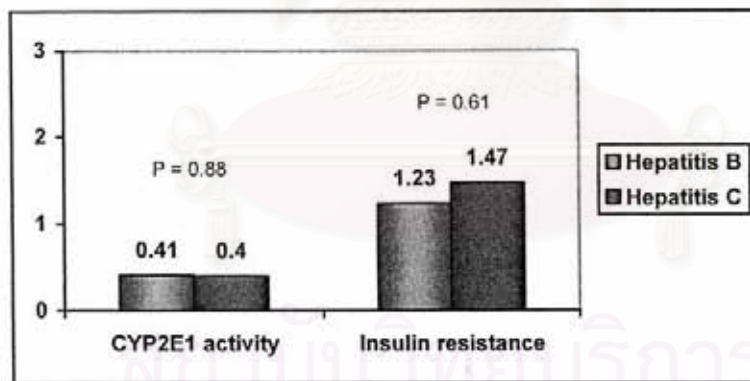


แผนภูมิที่ 3 แสดง cytochrome P 450 2E1 activity ระหว่างกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ กับกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ



แผนภูมิที่ 4 แสดงภาวะต้านอินสุลิน (insulin resistance) ระหว่างกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ กับกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ

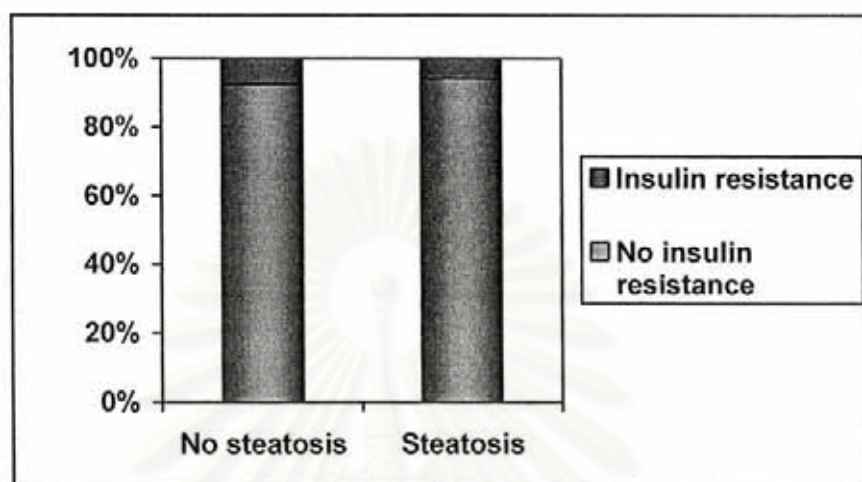
นอกจากนี้ถ้าลองพิจารณาเปรียบเทียบ cytochrome P 450 2E1 activity และภาวะต้านอินสุลิน (insulin resistance) ตามชนิดของไวรัสตับอักเสบก็จะพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ cytochrome P 450 2E1 activity ระหว่างกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.4112 ± 0.1679) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.4025 ± 0.2010) $p=0.88$ ส่วนภาวะต้านอินสุลินพบว่าค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.2332 ± 1.1557 ในกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรก และ 1.4699 ± 1.7546 $p=0.61$ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในแผนภูมิที่ 5



แผนภูมิที่ 5 แสดงถึง cytochrome P 450 2E1 activity และภาวะต้านอินสุลิน (insulin resistance) เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบีและซี

ถ้ายึดเกณฑ์ว่าผู้ป่วยมีภาวะต้านอินสุลินตามการศึกษาจากเกาหลีว่าการมีภาวะต้านอินสุลิน คือมีระดับของ HOMA มากกว่า 3.04 [26] จากผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ก็มีผู้ป่วยเพียง 3 ราย (ร้อยละ 6.82) และผู้ป่วยทั้ง 3 รายมีเกณฑ์ที่เข้าได้กับภาวะ metabolic syndrome

จำนวน 2 ข้อ โดยที่ 2 รายอยู่ในกลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ และ 1 รายอยู่ในกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับดังแสดงข้อมูลในแผนภูมิที่ 6



แผนภูมิที่ 6 แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะต้านต่ออินซูลิน แยกตามกลุ่มที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าผู้ที่ เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบลูมที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับนั้น ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในด้านของ cytochrome P 450 2E1 activity และภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance)

อภิปรายผลการวิจัย

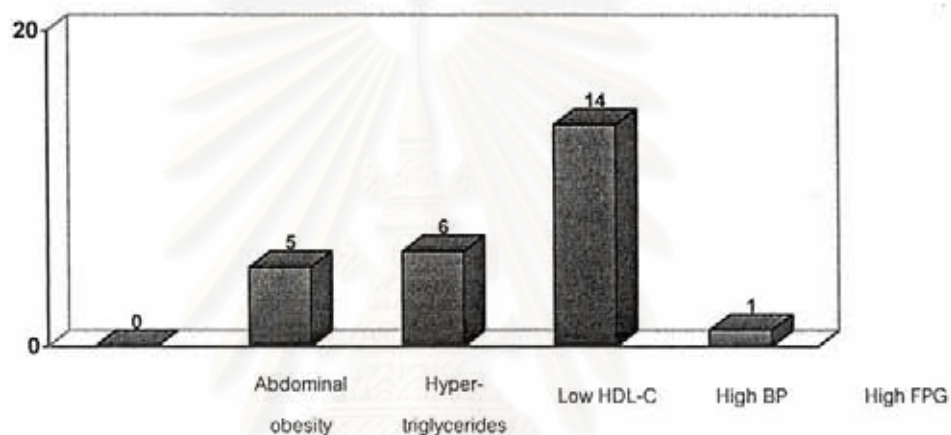
ในการวิจัยนี้พบว่าร้อยละ 42.11 ของผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบบี และ ร้อยละ 36 ของผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบซี พบว่ามีไขมันแทรกในเนื้อตับตามปริมาณมากน้อยที่แตกต่างกัน ซึ่งจะดูแตกต่างไปจากข้อมูลที่น่าเสนอในเบื้องต้นว่าจากการทบทวนทางพยาธิวิทยาที่พบไขมันแทรกในเนื้อตับของผู้ที่มีไวรัสตับอักเสบบี ถึงร้อยละ 73.17 และในผู้ที่มีไวรัสตับอักเสบซี ถึงร้อยละ 66.67 ความแตกต่างค่อนข้างมากนี้สามารถจะอธิบายได้จากการที่การวิจัยนี้ไม่ได้รวมผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะไขมันในเนื้อตับจากสาเหตุที่ไม่ใช่แอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) ผู้ที่เป็นเบาหวาน ผู้ที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index) สูง ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ หรือผู้ที่ใช้ยาที่พบบ่อยว่าทำให้มีไขมันแทรกในเนื้อตับเข้ามาอยู่ในการศึกษา

ดังจะเห็นได้จากผู้ป่วยที่นำมาศึกษาครั้งนี้ประมาณครึ่งหนึ่งไม่เข้าหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย metabolic syndrome เลยแม้แต่ข้อเดียว และมีเพียง 5 คน (ร้อยละ 11.36) ที่มีหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย metabolic syndrome 2 ข้อ โดยที่เกณฑ์ที่พบมากที่สุดคือการมีความดันโลหิตสูงกว่า 130/85 มิลลิเมตรปรอท และไม่พบผู้ที่เข้าเกณฑ์ข้อ abdominal obesity เลยแม้แต่คนเดียว รายละเอียดของเกณฑ์การวินิจฉัย metabolic syndrome ได้แสดงไว้ ในตารางที่ 7 และแผนภูมิที่ 7

สถาบันวิจัยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Criteria of metabolic syndrome (ATP III)	Frequency	Percent
Number of criteria	0	21
	1	18
	2	5

ตารางที่ 7 แสดงถึงจำนวนเกณฑ์ในการวินิจฉัย metabolic syndrome ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยนี้



แผนภูมิที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัย metabolic syndrome ในแต่ละเกณฑ์

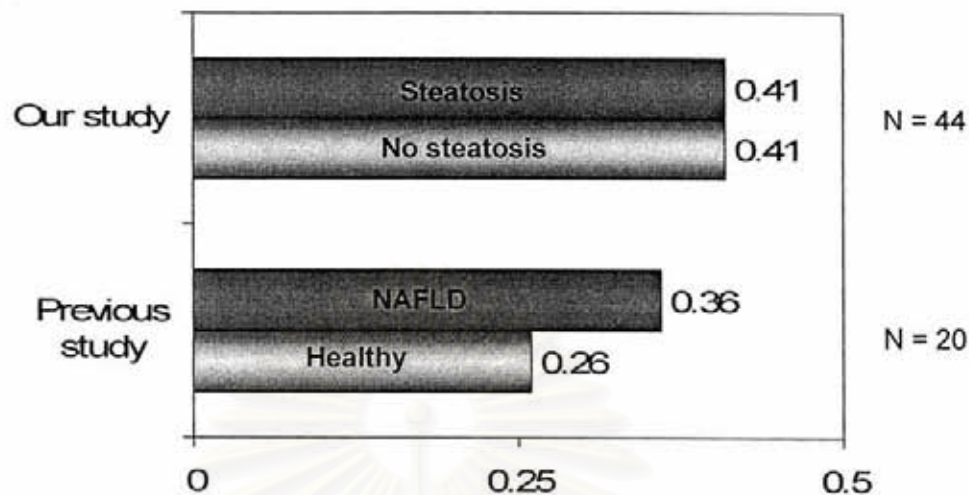
นอกจากนี้จะสังเกตได้ว่าผู้ป่วยที่นำมาศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกาย (body mass index) เพียง 22.84 ± 2.90 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี้ที่มีค่าดัชนีมวลกายสูงเกินกว่า 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร [16,19] และยังได้รวมผู้ที่เป็นเบาหวาน และมีไขมันในเลือดสูงเข้าไปด้วย โดยที่ไม่ได้ชี้แจงถึงเกณฑ์ในการวินิจฉัย metabolic syndrome ให้เห็นอย่างชัดเจน

ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษานี้มี สัดส่วนของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และซี, baseline characteristic และ ค่าผลการทดลองทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ที่ไม่แตกต่างกันในระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ แต่จะแสดงให้เห็นว่ามีการอักเสบของตับอยู่ใน

เกณฑ์ปานกลางซึ่งแสดงให้เห็นจาก ค่าเฉลี่ยของ alanine aminotransferase อยู่ประมาณ 3 เท่าของค่าปกติสูงสุดซึ่งก็ไม่มี ความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มเช่นกัน

การศึกษานี้ได้ตรวจวัด cytochrome P 450 2E1 activity โดยใช้วิธีการคำนวณ โดยหลักการของเมตาโบลิซึมของ chlorzoxazone ซึ่งเป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งได้เคยมีการทดสอบมาแล้วว่าสามารถใช้ได้ในประชากรที่เป็นชาวไทยในการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยใช้วิธีการ high performance liquid chromatography [27]

ซึ่งจากข้อมูลในชั้นเนื้อต่อก่อนหน้านี้ที่พบว่ามี cytochrome P 450 2E1 overexpression ในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับมากกว่าชั้นเนื้อของผู้ที่ไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับนั้น การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าถ้าเลือกมาทำการทดสอบในกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างกันคือมีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) น้อย และไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome แล้ว cytochrome P 450 2E1 ก็ไม่น่าจะมีความสัมพันธ์ในการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับ เมื่อเปรียบเทียบกับ การวิจัยในผู้ป่วยโรคไขมันแทรกในเนื้อตับที่ปราศจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และซี [28] พบว่าค่าเฉลี่ยของ cytochrome P 450 2E1 activity ของผู้ป่วยในการศึกษานี้สูงกว่าค่าเฉลี่ยของ cytochrome P 450 2E1 activity ในผู้ป่วยที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับและปราศจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเล็กน้อย แต่สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ปกติ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 8 ซึ่งอาจจะช่วยบ่งบอกว่า มีปัจจัยร่วมบางอย่างที่สามารถกระตุ้น cytochrome P 450 2E1 activity ในกลุ่มที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไม่ว่าจะ มีหรือไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับก็ตามคล้ายคลึงกับผู้ป่วยที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับแต่ปราศจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาดังกล่าวมีผู้ป่วยที่ร่วมในการศึกษาค่อนข้างน้อย และยังไม่ได้คัดกรองผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายสูงออกไป (ดัชนีมวลกายของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับจากการวิจัยดังกล่าว เท่ากับ 26.94 ± 3.29 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) และยังไม่ได้ตรวจวิเคราะห์ถึงเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome ว่ามีร่วมด้วยหรือไม่มากนักเพียงใด เพราะฉะนั้นการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของ cytochrome P 450 2E1 activity ในกลุ่มควบคุมที่ปกติ ที่มีดัชนีมวลกายปกติและไม่ครบเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ metabolic syndrome เพื่อมาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในการศึกษานี้น่าจะมีประโยชน์ในการบ่งบอกถึงความสัมพันธ์ของการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับ ภาวะ metabolic syndrome และ cytochrome P 450 2E1 activity ได้มากขึ้น



รูปที่ 8 แสดงถึงการเปรียบเทียบ cytochrome P 450 2E1 activity ในการศึกษา
นี้เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้

ส่วนในเรื่องของภาวะต้านอินซูลินก็ไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในการศึกษานี้เป็นผู้ที่ไม่มีภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) เกือบทั้งหมด มีผู้ป่วยเพียง 3 รายซึ่งมีภาวะต้านอินซูลิน (กลุ่มที่ไม่มีไขมันแทรกในตับ 2 คน และกลุ่มที่มีไขมันแทรกในตับ 1 คน)

นอกจากนี้ยังไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ cytochrome P 450 2E1 activity และ ภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ในระหว่างผู้ที่มีไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ซึ่งน่าจะพอบอกได้ว่าภาวะการอักเสบจากเชื้อไวรัสต่างชนิดกันให้ผลไม่แตกต่างกันในด้านของ cytochrome P 450 2E1 activity และภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) แต่น่าจะมีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงในการเกิด metabolic syndrome มากกว่า

โดยสรุปแล้ว การเกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับของผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีหรือซี จากไวรัสตับอักเสบบีที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index) ค่อนข้างต่ำ และไม่มีภาวะ metabolic syndrome น่าจะไม่มี ความสัมพันธ์กับ cytochrome P 450 2E1 activity และภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ซึ่งสมมติฐานในพยาธิกำเนิดของการเกิดไขมันแทรกในเนื้อตับนี้อาจจะเกี่ยวข้องกับปัจจัยจากตัวไวรัสตับอักเสบบีเอง หรืออาจจะมีปัจจัยอื่นๆที่ยังไม่ค้นพบในปัจจุบันเป็น

สาเหตุของการเกิดไขมันในเนื้ดัดบขงผู้ป่วยที่เป็นโรคดัดบฮักเสบอเรื้อรังจากไวรัสบีหรือซี
อย่างไรก็ตามต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1] Gordon A, McLean CA, Pedersen JS, Bailey MJ, Roberts SK. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: Predictors, distribution and effect on fibrosis. *J Hepatol* 2005; 43: 38-44.
- [2] Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24(1): 3-20.
- [3] Fortoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 1003-8.
- [4] Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP 2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280(11): 9887-94.
- [5] Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1645-53.
- [6] Gochee PA, Jonsson JR, Clouston AD, Pandeya N, Purdie Dm, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: association with increased messenger RNA expression of collagen I, tumor necrosis factor-alpha and cytochrome P450 2E1. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(4): 386-92.
- [7] Chalasani N, Gorski C, Asghar MS, Asghar A, Foresman B, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37(3): 544-550.
- [8] Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27(1) 128-33.
- [9] Ramesh S, Sanyal AJ. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24(4): 399-413.
- [10] Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002; 36: 729-36.

- [11] Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. Curr Gastroenterol Rep 2004; 6: 71-6.
- [12] Morange PE, Alessi MC, Juhan-Vague I. Relations between hemostatic variables, insulin resistance and inflammation. Hematol J 2004; 5(Suppl 3): S15-9.
- [13] Uwaifo GI, Ratner RE. The role of insulin resistance, hyperinsulinemia and thiazolidinediones in cardiovascular disease. Am J Med 2003; 115(Suppl 8A): 12S-19S.
- [14] Ma LJ, Marcantoni C, Linton MF, Fazio S, Fogo AB. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist troglitazone protects against nondiabetic glomerulosclerosis in rats. Kidney Int 2001; 59: 1899-910.
- [15] Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. Gastroenterology 2003; 125: 1695-704.
- [16] Alizdeh AHM, Fallahian F, Alavian SM, Ranjbar M, Hedayati M, Rahimi F, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis B and C. Indian J Gastroenterol 2006; 25: 286-9.
- [17] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346(16): 1221-31.
- [18] Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP 2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. J Biol Chem 2005; 280(11): 9887-94.
- [19] Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology 2001; 33: 1358-64.
- [20] Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Sampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis – pathogenic mechanisms and clinical implications. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (Suppl.2): 52-5.
- [21] Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. J Viral Hepat 2007; 14: 29-35.

- [22] Guidi M, Muratori P, Granito A, Muratori P, Pappas G, Lenzi M, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: impact on response to anti-viral treatment with peg-interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 943-9.
- [23] Romero-Gomez M, Del Mar Vioria M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
- [24] D'Souza R, Sabin A, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-15.
- [25] Haufroid V, Ligoocka D, Wallemacq P, Lison D, Horsmans. Comparison of cytochrome P4502E1 (CYP2E1) activity and hepatic and lymphocyte mRNA expression in patients with chronic hepatitis C. *Toxicol Lett.* 2005 Jan 15; 155(1):171-7.
- [26] Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, et al. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 695-700.
- [27] Prompila N, Wittayalerpanya S, Komolmit P. A study on the pharmacokinetics of chlorzoxazone in healthy Thai volunteers. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(1): 160-6.
- [28] นันทพร พรหมพิลา. การทำงานของไซโตโครมที่ 450 2 อี 1 ในผู้ป่วยโรคไขมันในตับที่ไม่ได้มีสาเหตุจากแอลกอฮอล์. วิทยานิพนธ์ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา (สหสาขาวิชา) บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2548.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษา

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับบทบาทของซัยโทโครม พี 450 2 อี1 และภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในการเกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส

เรียนผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับบทบาทของซัยโทโครม พี 450 2 อี1 และภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยเปรียบเทียบกันระหว่างผู้ที่มีและไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ ก่อนที่ท่านจะตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

ภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับเป็นภาวะที่พบได้บ่อยจากการผลของการเจาะเนื้อตับไปตรวจทางพยาธิวิทยา ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยๆก็คือไวรัสตับอักเสบบีและซี แต่ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงพยาธิกำเนิดที่แน่นอนที่ทำให้เกิดไขมันแทรกในเนื้อตับ การศึกษาวิจัยนี้จะทำให้ได้ทราบถึงบทบาทของ ซัยโทโครม พี 450 2 อี1 ซึ่งเป็นการตรวจการทำงานของตับชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาและสารต่างๆเมื่อรับเข้ามาสู่ในร่างกายแล้ว ส่วนการตรวจการดื้อต่ออินซูลินนั้นเป็นการตรวจที่มักพบผิดปกติในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ซึ่งทั้งสองภาวะนี้เป็นสมมติฐานในการก่อให้เกิดภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับ ซึ่งเป็นพื้นฐานที่จะนำไปสู่การค้นคว้าการรักษาและการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาของการมีไขมันแทรกในเนื้อตับต่อไป

ในการศึกษาวิจัยนี้ผู้ป่วยจะต้องได้รับการตรวจโดยลำดับดังนี้

1. งดอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ในคืนที่รับตัวไว้ในโรงพยาบาลเพื่อเตรียมตัวเจาะตับ
2. รับประทานยา chlorzoxazone ขนาด 500 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยากลายกล้ามเนื้อคลายกล้ามเนื้อชนิดหนึ่ง ซึ่งใช้ในการทดสอบ cytochrome P450 2E1 activity ซึ่งมีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและพบได้น้อยเช่น วิงเวียน ง่วงซึม และปากแห้ง ไม่พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ
3. เจาะเลือดเป็นจำนวน 12 ซีซี. หลังจากรับประทานยา chlorzoxazone เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เพื่อนำไปตรวจวัดระดับของ ยา chlorzoxazone และ 6 hydroxy chlorzoxazone รวมถึงระดับไขมัน น้ำตาล อินซูลิน ปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และการทำงานของตับในเลือด

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์ ประการ

สำคัญที่ควรทราบคือ ผลของการศึกษานี้ จะใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยข้อมูลต่างๆจะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์ และไม่มีการแพร่กระจายสู่สาธารณชน ขอรับรองว่าจะไม่มีการเปิดเผยชื่อของท่านตามกฎหมาย

หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อ นพ. วิริยะ ตันเยาวลักษณ์ หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ตึกพร้อมพันธุ์ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทร 02-2564265 หรือ 06-7037267 ซึ่งยินดีให้คำตอบแก่ท่านทุกเมื่อ

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย

การศึกษาเรื่อง บทบาทของซัยโทโครม พี 450 2 อี1 และภาวะดื้อต่ออินสุลินในการเกิดภาวะไขมัน
แทรกในเนื้อตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส

เลขที่..... ชื่อ..... นามสกุล.....

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากแพทย์ ซึ่งได้ลงนามด้านท้ายของหนังสือนี้ ถึงวัตถุประสงค์ และ
แนวทางวิธีการตรวจศึกษาเปรียบเทียบซัยโทโครม พี 450 2 อี1 และภาวะดื้อต่ออินสุลิน ระหว่างผู้ที่
มี และไม่มีไขมันแทรกในเนื้อตับของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส โดยการตรวจเลือด
หลังจากได้รับประทานยา chlorzoxazone และได้รับทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ข้าพเจ้าได้
ซักถาม ทำความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษาดังกล่าวนี้เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยสมัครใจ และอาจถอนตัวจากการเข้าร่วม
ศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และจะปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ทุก
ประการ

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้
เฉพาะในรูปที่เป็นผลสรุปจากการศึกษาวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงาน
ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนเป็นอย่างดี
แล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับใดๆ
พร้อมทั้งลงลายมือชื่อเพื่อเป็นหลักฐานในการเข้าร่วมโครงการศึกษาดังกล่าว

.....
สถานที่/ วันที่

.....
()

ลงนามผู้ป่วย

.....
สถานที่ / วันที่

.....
()

ลงนามแพทย์ผู้ให้การรักษา

.....
()

พยาน

.....
()

พยาน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย เรื่อง ความสัมพันธ์ของ Cytochrome P450 2E1
และ Insulin resistance ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบีและซี

General data

ชื่อ นามสกุล	_____
อายุ	_____ ปี
น้ำหนัก	_____ Kg
ส่วนสูง	_____ m
ดัชนีมวลกาย	_____ kg/m ²
ความดันโลหิต	_____ mmHg
รอบเอว	_____ cm
รอบสะโพก	_____ cm

Laboratory data

Insulin	_____ mU/ml
Glucose	_____ mmol/L
Insulin resistance (HOMA)	_____
ALT	_____ U/L
Cholesterol	_____ mg/dl
Triglyceride	_____ mg/dl
HDL-C	_____ mg/dl
Chlorzoxazone level	_____
6 OH Chlorzoxazone level	_____
CYP 2E1 activity	_____

Virological data

HBV DNA	_____ copies/ml
HBeAg	_____
HCV RNA	_____ copies/ml
HCV genotype	_____

Pathological data

HAI score

% steatosis

Grade of steatosis



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง

แสดงผลการประชุมของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย แห่งคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ที่มีมติให้โครงการวิจัยนี้ผ่านจริยธรรมการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 4455, 4493 ต่อ 14

ที่ วจ. 15/2549

วันที่ 18 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

เรื่อง แจ้งมติการณาจริยธรรมการวิจัย

เรียน นพ.วิริยะ ดันยาวลักษณ์

จากการประชุมคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 15/2549 ในวันอังคารที่ 17 กรกฎาคม พ.ศ. 2549 ได้พิจารณาเอกสารที่แก้ไข ในโครงการวิจัย ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. Patient Information sheet and consent form
2. Case Record Form

เรื่อง การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของซีทีโครมที 450 2 อี 1 และภาวะดีต่อซินดูลินในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสที่มีไขมันแทรกในเนื้อตับ

หัวหน้าโครงการวิจัย นพ.วิริยะ ดันยาวลักษณ์

คณะกรรมการมีมติให้ผ่านจริยธรรมการวิจัยได้

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวิไล ชินธนะ)

รองคณบดีฝ่ายวิจัย

ปฏิบัติราชการแทนคณบดี คณะแพทยศาสตร์

ชื่อและนามสกุล คุณสุวิมล สุระกิจศิริ

โทร. 0-2259-4455, 4493 ต่อ 14, 15

REC No. 18549

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นาวาตรี นายแพทย์ วิริยะ ตันเยาวลักษณ์

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

การศึกษา

2534-2540	แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เกียรตินิยมอันดับ 2)
2543-2546	วุฒิปดววิชาชีพรเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2546	อนุมัติบัตรสาขาเวชศาสตร์ครอบครัว
2548-ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน

2540-2541	แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ กรมแพทย์ทหารเรือ
2541-2542	แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2 รักษาราชการผู้อำนวยการโรงพยาบาลฐานทัพเรือพังงา
2542-2543	แพทย์ใช้ทุนปีที่ 3 โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า กรมแพทย์ทหารเรือ
2546-2548	อายุรแพทย์ กองอายุรเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า กรมแพทย์ทหารเรือ

บทความทางวิชาการ

1. วิริยะ ตันเยาวลักษณ์, ระวี พล, วโรชา มหาชัย, รัฐกร วิไลชนม์. Zollinger-Ellison Syndrome. สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 มกราคม-กุมภาพันธ์ 2545; 12-30.
2. Tanyaowalak W, Sunthornyothin S, Luengtaviboon K, Suankratay C, Kulwichit W. Mycotic Aneurysm Caused by *Burkholderia pseudomallei* with Negative Blood Cultures. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 68-70.