การศึกษาประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

นางสาวปิยวรรณ กิตติสกุลนาม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

The Beneficial Effects of Weight Reduction in Overweight Patients with Chronic Proteinuric Immunoglobulin A Nephropathy

Ms. Piyawan Kittiskulnam

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและโปรตีนรั่วในปัสสาวะ
โดย	นางสาวปิยวรรณ กิตติสกุลนาม
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์โศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฉันชาย สิทธิพันธ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ จันเจริญฐานะ)

..... กรรมการ
(อาจารย์แพทย์หญิงชนิดา วินะยานุวัติคุณ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ดร.ชนิดา ปโชติการ)

ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม: การศึกษาประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (The Beneficial Effects of Weight Reduction in Overweight Patients with Chronic Proteinuric Immunoglobulin A Nephropathy) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รองศาสตราจารย์นายแพทย์เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์. 92 หน้า.

ที่มา: ผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันมีการพยากรณ์โรคทางไตที่ไม่ดี พบว่าสามารถชะลอการดำเนินโรคไปสู่ไตวายเรื้อรังโดยการลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ การวิจัยเชิงทดลองนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกิน (ค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 23 กก./ตร.ม. ขึ้นไป) ร่วมกับมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นเวลานานเกิน 6 เดือนขึ้นไป

วิธีการศึกษา: ทำการสุ่มคัดเลือกผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อไตที่มีน้ำหนักเกินและโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 0.5-3 กรัมต่อวัน จำนวน 26 ราย ให้ทำการควบคุมน้ำหนักโดยการจำกัดปริมาณพลังงานในอาหารที่ได้รับต่อวัน (กลุ่มทดสอบ) และกลุ่มที่ให้รับประทานอาหารได้ตามปกติ (กลุ่มควบคุม) กลุ่มละ 13 รายเท่ากัน โดยที่ทั้งสองกลุ่มได้รับปริมาณโปรตีนในอาหารเท่ากันร่วมกับบริหารยา angiotensin converting enzyme inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้และยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นเพื่อควบคุมให้ระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 130/85 มม.ปรอท ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานต่างๆ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งก่อนและหลังการศึกษา 6 เดือน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในข้อมูลพื้นฐาน และค่าการทำงานของไตเมื่อเริ่มการศึกษา หลังการควบคุมอาหารเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถดำเนินการได้ตามแผนการรักษาที่กำหนดไว้ คือมีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 23.07) ความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 130 มม.ปรอท 24 รายและความดันไดแอสโตลิกน้อยกว่า 85 มม.ปรอท 23 ราย ปริมาณพลังงานที่ได้รับต่อวันในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการจำกัดปริมาณอาหารมีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) น้ำหนักตัวและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีการจำกัดอาหาร ($p<0.001$) โดยกลุ่มทดสอบมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงร้อยละ 45.03 เทียบกับกลุ่มควบคุมโดยไม่มีความแตกต่างของปริมาณโปรตีนในอาหารที่รับประทานต่อวันระหว่าง 2 กลุ่ม ($p=0.46$) หลังสิ้นสุดการศึกษา 6 เดือนระดับความดันโลหิตและการทำงานของไตไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากตอนเริ่มการศึกษา เมื่อทำการวิเคราะห์เชิงลึกพบว่ากลุ่มทดสอบที่มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตั้งต้นพบว่ามีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงร้อยละ 45.21 ระดับเลปตินในเลือดมีค่าลดลงและระดับอะดิโปเนคตินมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$ และ $p=0.03$ ตามลำดับ)

สรุป: การลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นระยะเวลา 6 เดือนมีผลทำให้ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่ขึ้นกับปัจจัยอื่น ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของระดับไซโตอะดิโปไคน์ในเลือด ทั้งนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลต่อการทำงานของไตในระยะยาวต่อไป

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์……..…….. ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2555..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##5474137330 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)
KEYWORDS: WEIGHT REDUCTION/ CHRONIC PROTEINURIC IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY
PIYAWAN KITTISKULNAM : THE BENEFICIAL EFFECTS OF WEIGHT REDUCTION IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH CHRONIC PROTEINURIC IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. TALERNGSAK KANJANABUCH, M.D., 92 pp.

Background: Patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) who have persistent proteinuria more than 1 g/day have poor renal outcome. Reducing the amount of proteinuria could retard renal progression. This study was conducted to examine the effects of weight reduction on proteinuria in overweight IgAN patients (body mass index, BMI>23 kg/m^2) with chronic proteinuria more than 6 months.

Methods: Twenty six overweight patients with chronic proteinuric biopsy-proven IgAN were randomized into 2 groups: 1) control- usual dietary intake (n=13) and 2) low-calorie normal protein diet (n=13). All of the patients were treated with the maximal doses of angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker and other antihypertensive agents to achieve blood pressure of less than 130/85 mmHg. At baseline and 6 months after dietary treatment, clinical and laboratory parameters were determined and compared. (clinicaltrial.gov NCT01773382)

Results: There were no significant differences in baseline demographic data including age, blood pressure, BMI, renal function, 24-hour urine protein, normalized protein nitrogen appearance (nPNA), and cytokines. After 6-month dietary treatment, nPNA values were not different (p=0.46), indicating comparable protein intake. Total daily calory intake were significantly lower in the low-calorie normal protein diet group (p<0.01). There were significant reductions in body weight (p<0.001) and 24-hour urine protein (p<0.001) in the low-calorie normal protein diet group. Blood pressure and renal function parameters were not different. In the low-calorie normal protein group, patients with weight reduction of more than 5% had significantly lower plasma levels of leptin (p=0.02) but higher adiponectin (p=0.03).

Conclusions: Six-month weight reduction is independently associated with significantly decreased proteinuria in overweight patients with chronic proteinuric IgAN. This effect may be partly mediated by changes in adipokines. Further studies are required to examine the long term effect of weight reduction on renal function.

Department …….Medicine…….. Student's Signature……....
Field of Study……Medicine…….. Advisor's Signature……
Academic Year ……2012……..……... Co-advisor's Signature……..……

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวมและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่องและศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้แนวทาง คำชี้แนะ ข้อแก้ไข และติดตามผลการศึกษาในการทำงานวิจัยตลอดมา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษา แนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

อาจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ จันเจริญฐานะ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ อาจารย์นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุลและอาจารย์นายแพทย์พิสุทธ์ กตเวทิน ในการรวบรวมคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัยและให้คำปรึกษาด้านสถิติในงานวิจัย

คุณพงศ์ศักดิ์ พันธุ์สิน เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ HLA สภากาชาดไทย ผู้ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดาและครอบครัว ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

ผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมงานวิจัย และให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ส่งผลให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ
กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ
สารบัญ ..... ช
สารบัญตาราง ..... ฌ
สารบัญภาพ ..... ฎ
สารบัญแผนภูมิกราฟ ..... ฐ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ ..... ฑ
บทที่ 1 บทนำ 1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย 1
1.2 คำถามการวิจัย 3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย 4
1.4 สมมติฐาน 4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย 5
1.6 วิธีดำเนินการวิจัย 5
1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม 6
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย 7
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 8
บทที่ 3 วิธีการวิจัย 41
3.1 รูปแบบการวิจัย 41
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย 41
3.3 การดำเนินการวิจัย 44
3.4 การรวบรวมข้อมูล 51
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล 51

หน้า

บทที่ 4 ผลการวิจัย 52
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ 72
รายการอ้างอิง 75
ภาคผนวก 82
ภาคผนวก ก 83
ภาคผนวก ข 89
ภาคผนวก ค 91
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 93

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 แสดงการลดลงของการทำงานของไตจำแนกตามปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ 17
ตารางที่ 2.2 คำจำกัดความของตัวแปรทางพยาธิวิทยาที่ใช้ในการจำแนกความรุนแรงในโรค IgAN 18
ตารางที่ 2.3 การแบ่งกลุ่มดัชนีมวลกายโดยใช้เกณฑ์น้ำหนักตัวของประชากรเชื้อชาติเอเชีย 21
ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 53
ตารางที่ 4.2 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ณ เดือนที่ 6 56
ตารางที่ 4.3 การเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาระหว่างเดือนที่ 1และ 6 57
ตารางที่ 4.4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma cytoadipokine แบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 จากค่าตั้งต้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 66
ตารางที่ 4.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma cytoadipokine แบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 45 จากค่าตั้งต้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 67
ตารางที่ 4.6 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแบ่งตามร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง 69
ตารางที่ 4.7 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่หลังสิ้นสุดการศึกษา ณ เดือนที่ 6 แบ่งตามร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง 69
ตารางที่ 4.8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma cytoadipokine แบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักตั้งต้น 70

หน้า

ตารางที่ 4.9 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแบ่งตามร้อยละ
ของน้ำหนักที่ลดลงเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ low-calorie diet 71
ตารางที่ 4.10 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่หลังสิ้นสุดการศึกษา ณ เดือนที่ 6 แบ่งตาม
ร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ low-calorie diet 71

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1.1 แสดงกรอบแนวความคิดในงานวิจัย 5
รูปที่ 2.1 แสดงลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของ immunoglobulin A ชนิดต่างๆ 10
รูปที่ 2.2 แสดงขบวนการ O-glycosylation ของ immunoglobulin A1 11
รูปที่ 2.3 พยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรค IgAN 12
รูปที่ 2.4 IgA immune complex deposition ที่ไตทำให้เกิด glomerular และ tubulointerstitial injury 13
รูปที่ 2.5 แสดงผลของการเพิ่มขึ้นของ glomerular permeability ของโปรตีนชนิดต่างๆ ต่อ progressive renal injury 14
รูปที่ 2.6 Cumulative propability of adverse clinical events ของผู้ป่วยโรค IgAN 15
รูปที่ 2.7 แสดง renal survival แบ่งตามระดับของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ 16
รูปที่ 2.8 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค IgAN 20
รูปที่ 2.9 Effects of overweight and obesity on the kidney 23
รูปที่ 2.10 แสดงผลของ leptin ต่อไต 24
รูปที่ 2.11 แสดงผลของ adiponectin ต่อ podocyte 26
รูปที่ 2.12 เปรียบเทียบค่า plasma leptin และ adiponectin ที่มีและไม่มีภาวะ metabolic syndrome 27
รูปที่ 2.13 แสดง predicted weight change เมื่อได้รับ 25% calorie restriction 32
รูปที่ 2.14 แสดงปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก 34
รูปที่ 2.15 แสดงความสัมพันธ์ของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและน้ำหนักที่ลดลง 34
รูปที่ 2.16 แสดงผลของ non surgical weight loss ต่อการเปลี่ยนแปลงของ GFR ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 36

หน้า

รูปที่ 2.17 แสดงผลของ non surgical weight loss ต่อการเปลี่ยนแปลงของ proteinuria ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 37
รูปที่ 2.18 Meta-analysis ของ non surgical intervention 38
รูปที่ 2.19 Meta-analysis ของ surgical intervention 39
รูปที่ 3.1 การเจือจางสารละลาย working standard 47
รูปที่ 3.2 แสดงผลของการวิเคาระห์ body composition โดยเครื่อง InBody S20 Biospace 50
รูปที่ 4.1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 58

สารบัญแผนภูมิกราฟ

หน้า

แผนภูมิกราฟที่ 4.1 แสดงน้ำหนักตัวที่ลดลง (change of body weight) ในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา 57
แผนภูมิกราฟที่ 4.2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวก่อนและสิ้นสุดการศึกษา 58
แผนภูมิกราฟที่ 4.3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะก่อนและสิ้นสุดการศึกษา 58
แผนภูมิกราฟที่ 4.4 แสดงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง (amount of proteinuria reduction) ในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา 59
แผนภูมิกราฟที่ 4.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า GFR 60
แผนภูมิกราฟที่ 4.6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิต 61
แผนภูมิกราฟที่ 4.7 แสดงค่าของระดับ plasma adiponectin ในผู้ป่วยทั้งหมดก่อนและหลังการศึกษา 63
แผนภูมิกราฟที่ 4.8 แสดงค่าของระดับ plasma leptin ในผู้ป่วยทั้งหมดก่อนและหลังการศึกษา 63
แผนภูมิกราฟที่ 4.9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma adiponectin เมื่อแบ่งผู้ป่วยกลุ่ม low-calorie diet ออกเป็นกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 จากค่าตั้งต้น 64
แผนภูมิกราฟที่ 4.10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma leptin เมื่อแบ่งผู้ป่วยกลุ่ม low-calorie diet ออกเป็นกลุ่มที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 45 จากค่าตั้งต้น 65
แผนภูมิกราฟที่ 4.11 แสดงความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวที่ลดลง และปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง 68

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ARB	Angiotensin receptor blocker
BMI	Body mass index
BMR	Basal metabolic rate
CKD	Chronic kidney disease
ESRD	End stage kidney disease
FSGS	Focal segmental glomerulosclerosis
GBM	Glomerular basement membrane
GFR	Glomerular filtration rate
HDL	High density lipoprotein
IDF	International Diabetes Federation
IF	Immunofluorescence
IgAN	Immunoglobulin A nephropathy
IL-6	Interleukin-6
LDL	Low density lipoprotein
MCP-1	Monocyte chemoattractant peptide-1
MS	Metabolic syndrome

NCEP ATP III	Third Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program
nPNA	Normalized protein equivalent of nitrogen balance
RAS	Renin angiotensin aldosterone system
TA-P	Time-average proteinuria
TNF-α	Tumor necrotic factor-alpha
TGF-β	Transforming growth actor-beta
UPCR	Urine protein creatinine ratio
WHO	World Health Organization

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ (Immunoglobulin A nephropathy, IgAN) เป็นโรคไตอักเสบปฐมภูมิ (primary glomerulonephritis) ที่พบได้บ่อยที่สุดในโลกรวมถึงประเทศไทย จากการสำรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี พ.ศ. 2537 ถึง พ.ศ. 2548 พบผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอทั้งหมด 120 ราย[1] จากการสำรวจผลชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยไทยจำนวน 3,555 รายที่โรงพยาบาล ศิริราช[2] ระหว่างปี พ.ศ. 2525 ถึงปี พ.ศ. 2548 พบความชุกของโรคนี้ประมาณร้อยละ 17.9 และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ผู้ป่วยร้อยละ 30-40 จะมีการดำเนินโรคจนเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease) ภายในระยะเวลา 20 ปี เนื่องด้วยเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญนำมาซึ่งโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องค้นหาการรักษาเพื่อชะลอการเสื่อมของไต เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดที่สามารถหยุดการดำเนินโรคได้เป็นที่น่าพอใจ ซึ่งเป็นผลมาจากการที่โรคไตอักเสบชนิดไอจีเอนี้มีอาการทางคลินิกและการดำเนินโรคที่หลากหลาย จำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยยืนยันโรคจากผลทางจุลพยาธิวิทยาที่ได้รับจากการเจาะชิ้นเนื้อไต (kidney biopsy) เท่านั้น อย่างไรก็ตาม ไม่มีหลักปฏิบัติกำหนดว่าควรทำการเจาะชิ้นเนื้อไตเมื่อใด และบ่อยเพียงใด ทั้งนี้ขึ้นกับลักษณะทางคลินิก การยอมรับความเสี่ยงของผู้ป่วย และดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา สามารถวินิจฉัยโรค IgAN โดยการพบอิมมูโนโกลบูลินเอสะสมเด่นที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) มากกว่าอิมมูโนโกลบูลินชนิดอื่นๆ จากการตรวจติดสารเรืองแสงอิมมูโนฟลูออเรสเซนต์ (immunofluorescence, IF) ส่วนลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (light microscope) สามารถพบลักษณะทางพยาธิวิทยาได้หลากหลาย แต่ที่พบบ่อยคือ เซลล์มีแซงเจียล (mesangial cell) มีปริมาณเพิ่มมากขึ้นทั้งแบบเป็นหย่อม (segmental) หรือแบบทั่วๆ (diffuse) ปัจจุบันความเข้าใจในพยาธิสภาพการเกิดโรคยังไม่สมบูรณ์นัก แต่เชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของอิมมูโนโกลบูลินเอชนิดเอ-วัน (under or hypoglycosylated polymeric IgA1) ที่มีความผิดปกติในขบวนการเชื่อมสายคาร์โบไฮเดรตเข้ากับกรดอะมิโน (glycosylation) ในกระแสเลือด

ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะกับอิมมูโนโกลบูลินเอชนิดเอ-วันที่ผิดปกติเหล่านั้น (aberrant glycosylated IgA) เกิดเป็นอิมมูนคอมเพลกซ์ (immune complex) ไปสะสมที่เนื้อไตส่วนมีแซงเจียม (mesangium) ก่อให้เกิดการอักเสบในไต นำมาซึ่งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มีแซงเจียล (mesagial proliferation) และการสะสมของสารโปรตีนนอกเซลล์ (extracellular matrix)[3] โดยสามารถใช้ปริมาณไซโตคายน์ (cytokine) ชนิดต่างๆ เช่น อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6, IL-6), โมโนไซด์ คีโมแทกติกเปปไทด์-1 (monocyte chemotactic peptide, MCP-1), ทรานฟอร์มมิ่งโกรทแฟกเตอร์-เบต้า (transforming growth factor, TGF-β) ที่หลั่งออกมาในปัสสาวะช่วยติดตามการดำเนินโรคได้[4]

ปัจจุบันหลักการรักษาโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอแบ่งออกเป็น 2 ประการคือ การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเพื่อลดการอักเสบภายในไต และการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) อย่างไรก็ตาม ไม่มีเกณฑ์กำหนดแน่นอนในการพิจารณาประเภทของการรักษา เพียงแต่พยายามชะลอการดำเนินของโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังให้นานที่สุด นิยมแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง (มีความผิดปกติเล็กน้อยจากผลตรวจปัสสาวะ การทำงานของไตและระดับความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ) มักให้การรักษาแบบประคับประคองแบบไม่ใช้ยาเป็นหลัก 2) กลุ่มที่มาด้วยอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) (ปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม/วัน) หรือมีการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็วมากกว่าร้อยละ 30 ในช่วงระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึง 6 เดือน แม้ว่าควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติแล้ว (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) จะรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) เป็นหลัก 3) กลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง (มีปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 0.5-1 กรัม/วัน มีความดันโลหิตสูงและเริ่มมีการเสื่อมของหน้าที่การทำงานของไต) ซึ่งการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่มาก ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าควรรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อหวังผลในด้านออกฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในไตหรือควรใช้วิธีการรักษาแบบประคับประคอง[5] พบว่าปัจจัยที่ทำให้โรคนี้ดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังได้เร็ว คือ ปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria) มากกว่า 1 กรัมต่อวัน การมีความดันโลหิตสูงมากกว่า 140/90 มม.ปรอท ค่าการทำงานของไตที่น้อยกว่า 60 มล/นาที/1.73 ตร.ม. ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรค และการมีพยาธิวิทยาของไตแบบเรื้อรังเช่น interstitial fibrosis และ tubular atrophy ทั้งนี้พบว่า proteinuria เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของการเกิดการเสื่อมของไตในผู้ป่วยไตอักเสบชนิดไอจีเอ การเสื่อมจะยิ่งรุนแรงมากหากมี proteinuria ยิ่งมาก ข้อมูลจาก

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) พบว่าการลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะลง 1 กรัม สามารถชะลอการลดลงของค่าการทำงานไตลงได้ 1 มล/นาที/1.73 ตร.ม. ต่อปี

วิธีมาตรฐานสำหรับการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) คือ การควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะด้วยการใช้ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin II receptor blockers (ARBs) และจำกัดโปรตีนในอาหารที่รับประทาน นอกจากนี้ยังมีข้อแนะนำอื่นๆ ที่ยังขาดหลักฐานทางคลินิกชัดเจนยืนยัน ได้แก่ การจำกัดปริมาณเกลือในอาหาร การใช้ non-dihydropyridine calcium channel blocker การหยุดสูบบุหรี่ การควบคุมภาวะทางเมตาบอลิก (metabolic syndrome) และการลดน้ำหนักตัว (weight reduction) ปัจจุบันผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นทั่วโลก ผลของภาวะน้ำหนักเกินในโรคไตอักเสบเรื้อรังพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่มากขึ้นและพบการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักปกติอย่างชัดเจน โดยเฉพาะผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) มากกว่า 30 กก./ ตร.ม. เนื่องจากภาวะน้ำหนักเกินจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางพยาธิสภาพของไต ทำให้มีขนาดของโกลเมอรูลัสที่โตขึ้น (glomerulomegaly) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของแรงดันในไต (intraglomerular pressure) ท้ายที่สุดจะมีผังผืดจากแบบหย่อม (focal and segmental glomerulosclerosis, FSGS)[6] ไปสู่การกระจายทั่วไต (diffuse) จากการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศพบว่าการลดน้ำหนักเพียงร้อยละ 5 ของน้ำหนักเดิมภายในระยะเวลา 12 เดือนในผู้ที่มีน้ำหนักเกินสามารถลดปริมาณโปรตีนและอัลบูมินในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้นจึงเกิดแนวคิดของงานวิจัยนี้เพื่อเป็น pilot data ในคนไทยเนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาที่เกี่ยวกับผลของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคไตอักเสบปฐมภูมิชนิดไอจีเอกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับแพทย์ในการรักษาต่อไป

1.2 **คำถามของการวิจัย** (Research Questions)

คำถามหลัก (Primary Research Question)

การลดน้ำหนักตัวลงอย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมโดยใช้เวลา 6 เดือน สามารถลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอได้หรือไม่

คำถามรอง (Secondary Research Questions)

การลดน้ำหนักตัวลงอย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมโดยใช้เวลา 6 เดือน สามารถทำให้ค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นได้หรือไม่

การลดน้ำหนักตัวลงอย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมโดยใช้เวลา 6 เดือน สามารถลดระดับ inflammatory cytokines และ adipokines ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอได้หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

เพื่อประเมินผลของการลดน้ำหนักตัวลงอย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมโดยใช้เวลา 6 เดือนในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ควบคุมน้ำหนักตัว

วัตถุประสงค์รองของการวิจัย

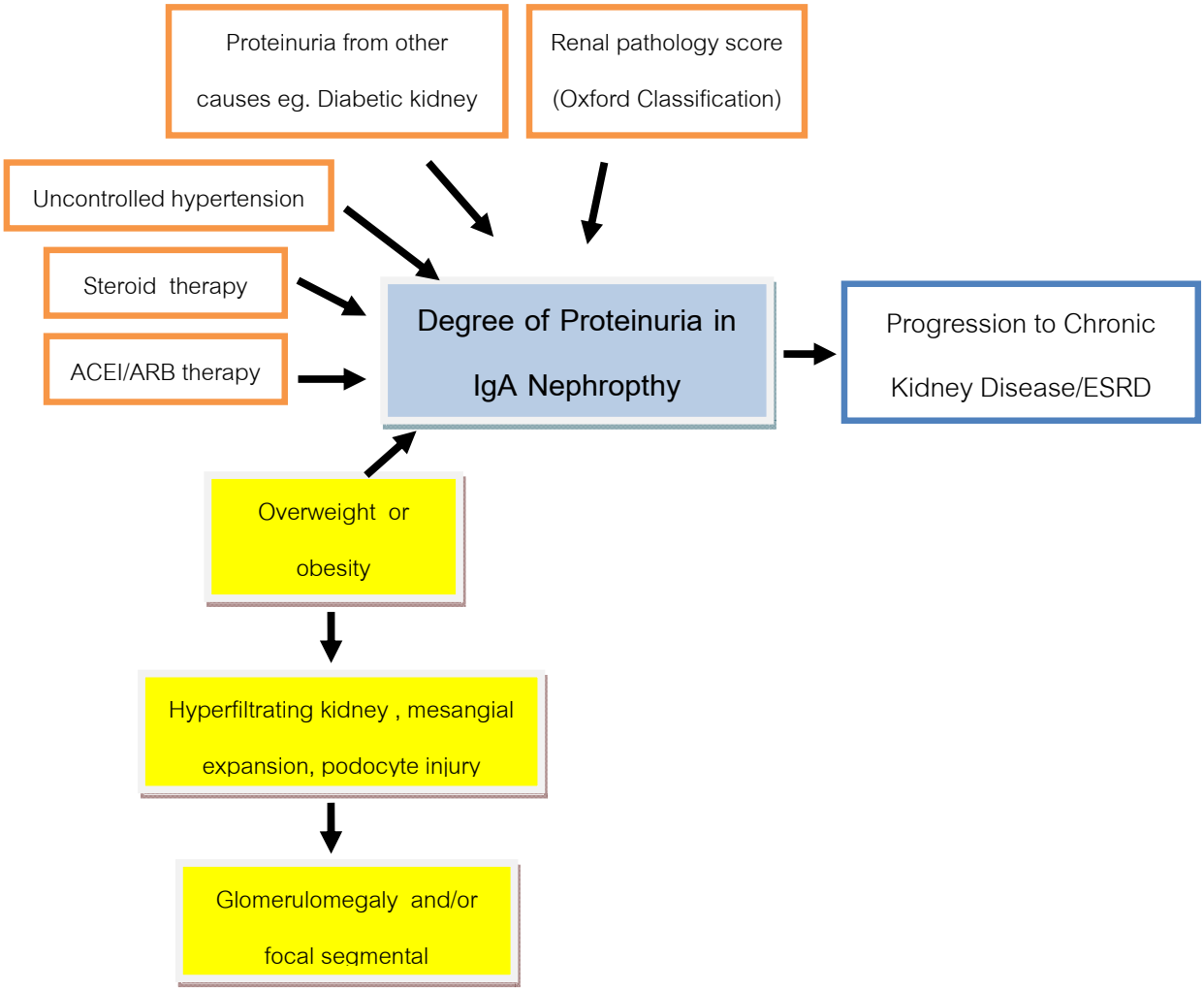
ก) เพื่อประเมินผลของการลดน้ำหนักตัวลงอย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมโดยใช้เวลา 6 เดือนในการเพิ่มค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ควบคุมน้ำหนักตัว

ข) เพื่อประเมินผลของการลดน้ำหนักตัวลงอย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมโดยใช้เวลา 6 เดือนในการลดระดับ inflammatory cytokines และ adipokine ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ควบคุมน้ำหนักตัว

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การลดน้ำหนักตัวลงอย่างน้อยร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมต่อเนื่องกันโดยใช้เวลานาน 6 เดือน สามารถทำให้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอลดลงได้

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



รูปที่ 1.1 แสดงกรอบแนวความคิดในงานวิจัย

1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ prospective, randomized controlled trial สถานที่เก็บข้อมูลคืออาคารที่ทำการสาขาวิชาโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย ทำการสืบค้นผู้ป่วยจากผลตรวจทางชิ้นเนื้อไตของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วง พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2555 ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ ทำการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและเกณฑ์การคัดออกจาก

การศึกษา ให้ข้อมูลรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมด รวมทั้งแจ้งให้ผู้ป่วยลงชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ทำการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดโดยอายุรแพทย์โรคไต เจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อประเมินปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมา เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มการศึกษา นอกจากนี้จะมีการควบคุมการใช้ยา ได้แก่ ACEI หรือ ARB ยาลดไขมัน (statin) และยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ให้คงขนาดยาเดิมโดยไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยาดังกล่าวอย่างน้อย 6 เดือนก่อนเข้าเริ่มการศึกษาและตลอดระยะเวลาที่อยู่ในช่วงทำการศึกษาวิจัย

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำจากผู้วิจัยและนักโภชนากรถึงปริมาณพลังงานที่สามารถรับประทานได้ต่อวัน โดยคิดจากพลังงานที่ควรได้รับต่อวัน (total energy requirement) หักลบด้วย 500 กิโลแคลอรี่ ประเภทของอาหารที่ควรหลีกเลี่ยงหรือที่ควรรับประทาน การจดบันทึกอาหารที่รับประทานต่อวันอย่างละเอียด (food diary) รวมไปถึงวิธีการออกกำลังกายแบบ aerobic exercise เพื่อที่จะสามารถลดน้ำหนักของผู้ป่วยลงอย่างน้อยร้อยละ 3-5 ของน้ำหนักพื้นฐาน

นัดตรวจติดตามผลการลดน้ำหนักตัว รวมถึงตรวจสอบอาหารที่รับประทานจากผู้วิจัยและนักโภชนากรในเดือนที่ 1, 3 และ 6 หลังเข้าร่วมการศึกษา มีการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะๆ

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำจากผู้วิจัยและนักโภชนากรเกี่ยวกับปริมาณพลังงานและอาหารที่ควรรับประทานเพื่อควบคุมน้ำหนักในช่วงเข้าร่วมการศึกษาครั้งแรก หลังจากนั้นจะได้รับการนัดตรวจติดตามจากอายุรแพทย์โรคไตที่คลินิกผู้ป่วยนอกตามปกติ ผู้วิจัยจะทำการนัดเพื่อเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะในเดือนที่ 1, 3 และ 6 หลังเข้าร่วมการศึกษา

ทำการควบคุมความดันโลหิตซิสโตลิกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มให้อยู่ในช่วง 120-129 มม.ปรอท รวมถึงให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาหารที่มีโปรตีนต่ำสำหรับผู้ป่วยโรคไต (0.6-0.8 กรัม/น้ำหนัก (กก)/วัน) จำกัดปริมาณเกลือที่รับประทานต่อวัน (โซเดียมน้อยกว่า 2 กรัม/วัน) การให้หยุดสูบบุหรี่และงดซื้อยารับประทานเอง เช่น ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ที่ผ่านมายังไม่มีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนใดๆกับงานวิจัยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังประเภทใกล้เคียงกัน อีกทั้งผู้ดำเนินการวิจัยมีการติดตามผู้ป่วยในกลุ่มที่ทำการลดน้ำหนักอย่างใกล้ชิด และ

เป็นผู้ชี้แจ้งรายละเอียดขั้นตอนการวิจัยด้วยตนเอง (รายละเอียดแสดงในเอกสารอธิบายประกอบหนังสือยินยอม) ส่วนในกลุ่มควบคุมจะได้รับการตรวจรักษา รวมถึงคำแนะนำในเรื่องการควบคุมอาหารจากแพทย์ที่ตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก

การศึกษานี้ได้ส่งรายงานให้คณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเพื่อขอความเห็นชอบและได้ลงมติเห็นชอบแล้ว (IRB No.170/55) นอกจากนี้การดำเนินการวิจัยต้องได้รับการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) จากผู้ป่วย อนึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษา รวมถึงประวัติที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ โดยคำนึงถึงสิทธิของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการวิจัยจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้เป็นข้อมูลนำเสนอรายบุคคล

1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย

การลดน้ำหนักอย่างมีประสิทธิภาพต้องอาศัยความร่วมมืออย่างมากของผู้ป่วย การควบคุมอาหารและออกกำลังกายซึ่งเป็นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ซึ่งลำพังการพูดคุยและการกระตุ้นให้กำลังใจกับผู้ป่วย อาจได้ผลไม่ต็มที่ ผู้วิจัยไม่สามารถควบคุมได้จึงจำเป็นต้องทำการติดตามเพิ่มเติม ผู้ป่วยบางส่วนอาจไม่สามารถลดน้ำหนักได้ตามเป้าหมาย แต่การแนะนำ พูดคุย ทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด รวมถึงการติดตามผลเป็นระยะโดยการตรวจสอบอาหารที่รับประทานในแต่ละวันและน้ำหนักตัวที่บันทึกเป็นระยะ อาจช่วยแก้ปัญหาจุดนี้ได้บ้าง อย่างไรก็ตามหลังสิ้นสุดการวิจัยอาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถลดน้ำหนักได้ตามเป้าหมายที่คาดไว้ (มีน้ำหนักลดลงน้อยกว่า 5 เปอร์เซนต์ของน้ำหนักตัวตั้งต้น) แนวทางการแก้ไขคือ การโทรศัพท์ไปซักถามถึงอาหารที่รับประทาน การจด food diary รวมไปถึงความถี่ของการออกกำลังกาย แล้วนำผู้ป่วยในส่วนนี้มาวิเคราะห์ถึงสาเหตุที่ทำให้น้ำหนักไม่ลดลงตามเกณฑ์พร้อมกับนัดมาพบแพทย์ผู้วิจัยก่อนกำหนดตามนัดเพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมต่อไป

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบผลดีของการรักษาแบบประคับประคองด้วยการลดน้ำหนักตัวว่าจะมีผลลดปริมาณการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะลงในผู้ป่วยไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินได้หรือไม่ เนื่องจากเป็นปัจจัยหนึ่งที่ช่วยชะลอการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยที่สามารถลดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยได้หากปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลง

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ

มีรายงานโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ (IgAN) หรือ Berger disease เป็นครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2511 โดยพยาธิแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อ Jean Berger โรคไตอักเสบชนิดนี้จัดเป็นโรคไตอักเสบปฐมภูมิที่พบได้บ่อยที่สุด จัดอยู่ในโรคที่มีลักษณะเป็น immune-complex mediated disease ที่เกิดจากการสะสมของ immunoglobulin A เด่นในโกลเมอรูลัส โดยทั่วไปการดำเนินโรคจะไม่รุนแรง มักเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า ผู้ป่วยร้อยละ 15-20 จะมีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตวายเรื้องรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease, ESRD) ในระยะเวลา 10 ปี และร้อยละ 30-40 จะมีการดำเนินโรคเป็น ESRD ภายในเวลา 20 ปี[7]

2.1.1 ความชุกและอุบัติการณ์

IgAN เกิดได้ทุกช่วงกลุ่มอายุ แต่พบบ่อยในช่วงอายุ 20-30 ปี ส่วนใหญ่พบในคนผิวขาวและคนเอเชียได้บ่อยกว่าคนในทวีปอเมริกาและแอฟริกาใต้ รายงานในประเทศญี่ปุ่นพบในเพศชายมากกว่าในหญิง 2 เท่า ส่วนในประเทศแถบยุโรปและอเมริกาเหนือมีรายงานพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงถึง 6 เท่า[8] มีรายงานพบผู้ป่วย primary glomerular disease ในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะไตในประเทศญี่ปุ่นที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น IgAN มากถึงร้อยละ 20-40 และพบความชุกของโรคไตอักเสบไอจีเอได้ร้อยละ 1.5 ในผู้บริจาคไต (kidney donor) ในขณะที่มีรายงานความชุกของโรคนี้ในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2549 พบเฉลี่ยประมาณร้อยละ 18 ของประชากรทั่วไปในช่วงปี พ.ศ. 2525 ถึง พ.ศ. 2548 โดยมีแนวโน้มอุบัติการณ์ของโรค IgAN เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากร้อยละ 10.3 จากปี พ.ศ. 2526 ถึง 2530 ไปเป็นร้อยละ 35.2 ในช่วงปี พ.ศ. 2546 ถึง 2548[2]

2.1.2 การวินิจฉัยและลักษณะทางคลินิก

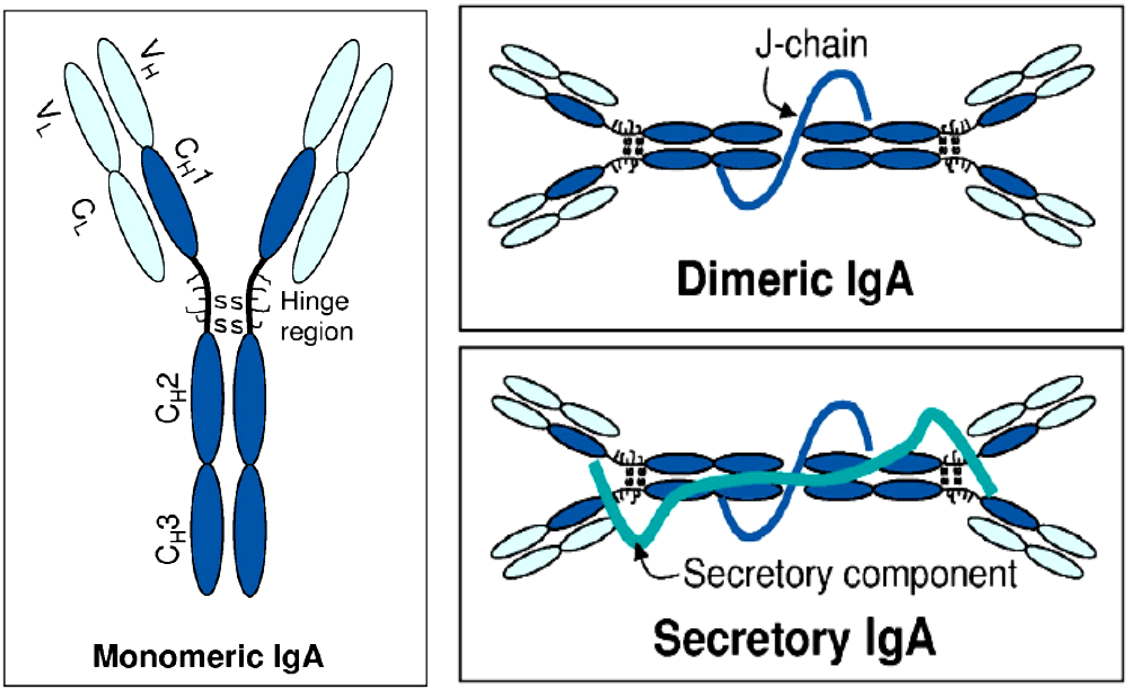
การวินิจฉัยโรค IgAN สามารถทำได้โดยการตรวจพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไตเท่านั้น ไม่มีหลักกำหนดปฏิบัติถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการเจาะชิ้นเนื้อไต แนะนำให้ทำการเจาะไตเมื่อสงสัยว่าจะเป็น IgAN โดยอาศัยจากประวัติและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคนี้มีความหลากหลาย อาทิ เช่น เพศชาย อายุน้อย มีอาการปัสสาวะแดงเป็นเลือดสด (gross hematuria) หลังจากเจ็บคอประมาณ 1-2 วัน ที่เรียกว่า synpharyngitis hematuria ผู้ป่วยบางราย

ตรวจพบเพียงแค่การเพิ่มขึ้นของ creatinine ในเลือดเท่านั้น ในรายที่อายุมากมักพบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยไม่มีอาการ (asymptomatic microscopic hematuria) สามารถทำการหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือการใช้ urine protein creatinine ratio (UPCR) ก็ได้[9]

เนื่องจากจัด IgAN เป็น immune-complex mediated disease การวินิจฉัย IgAN จากการเจาะไตนั้นลักษณะที่สำคัญที่สุด คือ การพบการสะสมของ IgA เด่นที่ mesangium ใน glomeruli มากกว่า immunoglobulin ชนิดอื่นๆจากการติดสารเรืองแสง (immunoflorescence, IF หรือ immunoperoxidase) โดยทั่วไปควรมีปริมาณการติดมากกว่า 2+ (มีระดับ 0-4) ขึ้นไปและส่วนมากเป็น dimeric IgA (dIgA) หรือ polymeric IgA (pIgA) การติดสารเรืองแสงของ IgA จะเด่นชัดที่บริเวณ mesangium เป็นหลัก แต่สามารถพบได้ที่ glomerular capillary loops ได้ด้วย โดยสามารถพบการติดสารเรืองแสงของ IgM หรือ IgG รวมถึง C3 lambda หรือ kappa light chain ได้แต่ความเข้มของการติดสารเรืองสารดังกล่าวต้องไม่เด่นไปกว่าความเข้มของการติดสารเรืองแสงของ IgA ลักษณะชิ้นเนื้อไตในโรค IgAN ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา สามารถพบ glomeruli ที่ปกติได้ แต่ที่พบได้บ่อย คือมีลักษณะ mesangial proliferation ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ mesangial matrix หรือไม่ก็ได้

2.1.3 พยาธิกำเนิดของโรค

IgA เป็น immunoglobulin ที่มีปริมาณมากที่สุดในร่างกาย ทำหน้าที่เป็นปราการด่านแรกของร่างกายที่เยื่อบุ (mucosa) มีจำนวน 2 subclasses ได้แก่ IgA1 และ IgA2 โดยอาจอยู่ในรูปแบบโมเลกุลเดี่ยว (monomeric IgA,mIgA) หรือ โมเลกุลคู่ (dIgA) ที่เกิดจากการรวมตัวของ mIgA สองโมเลกุล เข้าด้วยกันและเชื่อมกันด้วย J-chain **(รูปที่ 2.1)** พบว่าที่บริเวณเยื่อบุสามารถพบ IgA ได้ทั้งชนิด IgA1 และ IgA2 และมักอยู่ในรูปแบบ dIgA หรือ pIgA ซึ่งทำหน้าที่ดักจับสิ่งแปลกปลอมได้เป็นอย่างดี ในขณะที่ systemic IgA ทั้งหมดถูกสร้างมาจากม้าม ปัจจุบันยังไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด และมากกว่าร้อยละ 85 เป็นชนิด mIgA[10] ส่วนใหญ่ circulating IgA จะถูกกำจัดโดยตับและเม็ดเลือดขาว

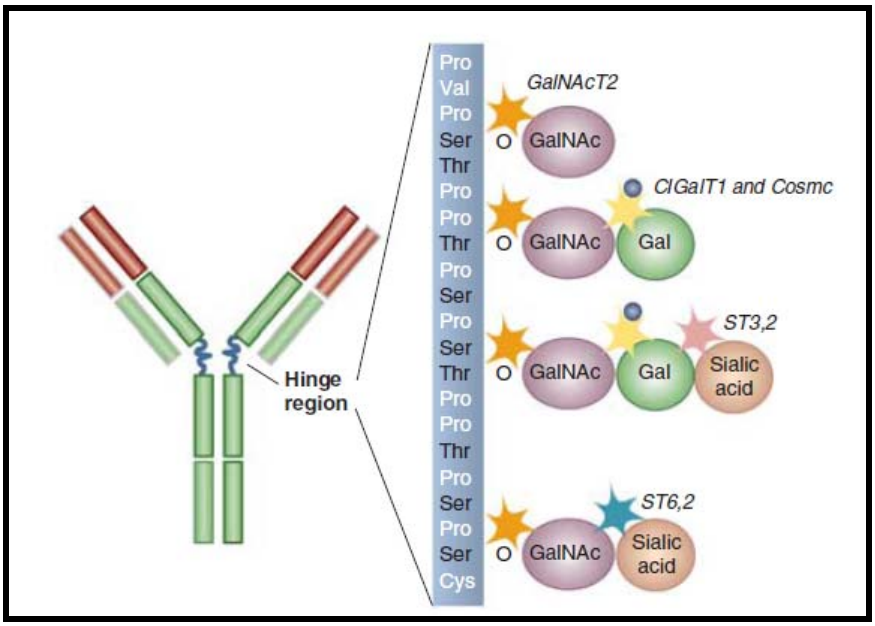


รูปที่ 2.1 แสดงลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของ immunoglobulin A ชนิดต่างๆ[10]

ยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรค IgAN ที่ชัดเจน ยังไม่พบการติดเชื้อโรคหรือสภาพสิ่งแวดล้อมชนิดใดชนิดหนึ่งที่สามารถเป็นสาเหตุของการเกิดโรคได้ รวมถึงไม่สามารถสรุปได้ว่าโรคนี้เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ด้วยหรือไม่ แต่มีรายงานพบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย IgAN จะมีระดับ IgA เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดแต่จะเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะ IgA1 เท่านั้นและอยู่ในรูปแบบของ pIgA1[11] โดยที่ปริมาณความเข้มข้นของ pIgA ในสารคัดหลั่งจากเยื่อบุของผู้ป่วย IgAN ไม่ได้มีความแตกต่างไปจากคนปกติ พบว่าแหล่งที่สร้าง pIgA1 เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดน่าจะมาจาก plasma cell ในไขกระดูกและต่อมทอลซิล

ปัจจุบันมีการศึกษาสนับสนุนว่าสาเหตุสำคัญของการเกิด IgAN เกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างโมเลกุล IgA1 จากความผิดปกติของขบวนการ O-glycosylation กล่าวคือ immunoglobulin เป็น glycoprotein ที่อยู่ในกระแสเลือด มีองค์ประกอบของกรดอะมิโนเชื่อมติดกับคาร์โบไฮเดรตด้วยขบวนการ glycosylation โดยมีตำแหน่งการเชื่อมต่อได้ 2 ตำแหน่งคือ O-linked และ N-linked sugar ลักษณะโมเลกุลของ IgA1 มีความจำเพาะที่ต่างกับชนิด IgA2 คือมีทั้ง O-

linked และ N-linked carbohydrate side chain ที่ตำแหน่ง hinge region ซึ่งประกอบไปด้วยกรดอะมิโน proline, serine และ threonine จำนวน 17 ตัวซึ่งเชื่อมต่อกับ O-linked glycan อยู่ (**รูปที่** 2.2) ส่วน IgA2 จะไม่มีตำแหน่ง hinge region[12]

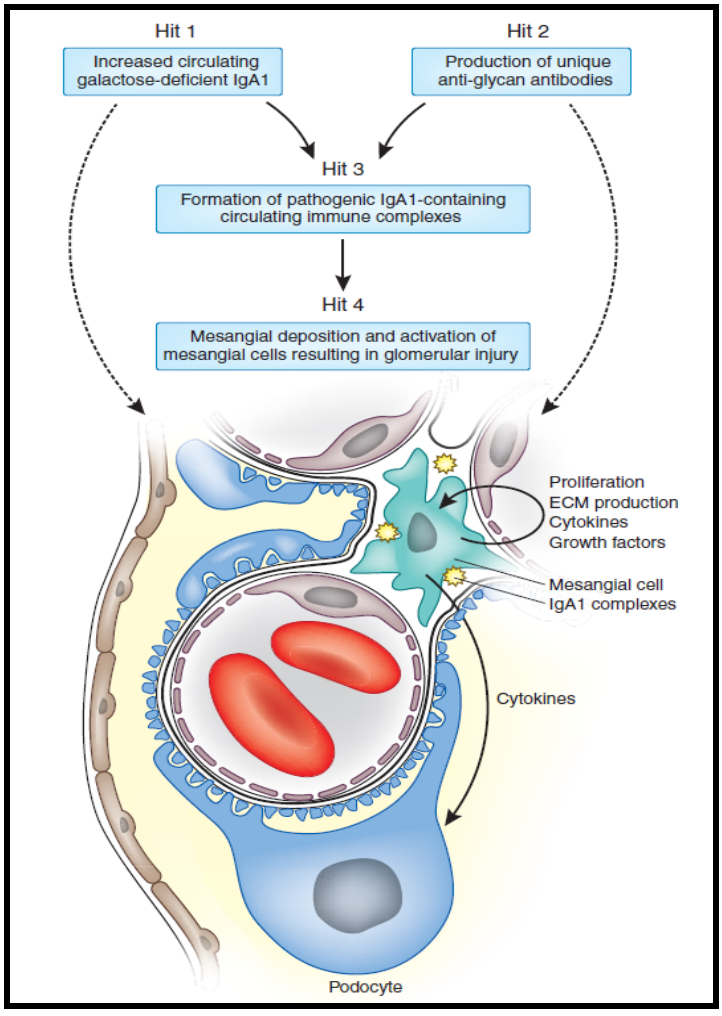


รูปที่ 2.2 แสดงขบวนการ O-glycosylation ของ immunoglobulin A1

ในสภาวะปกติ O-linked glycan จะทำหน้าที่เชื่อมสายคาร์โบไฮเดรตเข้ากับ hydroxyl group ของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งของ N-acetylgalactosamine (GalNAc) โดยอาศัย N-acetylgalactosaminyltransferase (GalNAcT2) และ GalNAc สามารถเพิ่มความยาวต่อไปได้อีกจากการเชื่อมกับ galactose (Gal) โดยอาศัย core 1 β1,3 galactosyltransferase (C1GalT1) และโมเลกุลที่ช่วยในการเกาะจับที่เรียกว่า core 1 β1,3 galactosyltransferase molecular chaperone (Cosmc) แต่ในผู้ป่วย IgAN จะพบว่ามีการต่อสายของ GalNAc ด้วย sialic acid (N-acetylneuraminic acid, NeuNAc) ด้วยเอนไซม์ α 2,3 sialyltransferase (ST3,2) แทนที่จะเป็น galactose เรียกขบวนการนี้ว่า sialylation ซึ่งมีผลทำให้ galactose ไม่สามารถมาเกาะได้อีก จึงทำให้เกิดโครงสร้างของ IgA ที่ไม่สมบูรณ์หรือที่เรียกว่า aberrant glycosylated IgA หรือ galactose-deficient IgA1 ทำให้สายของ IgA สั้นลง มีรายงานลักษณะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย IgAN ที่มีขบวนการ

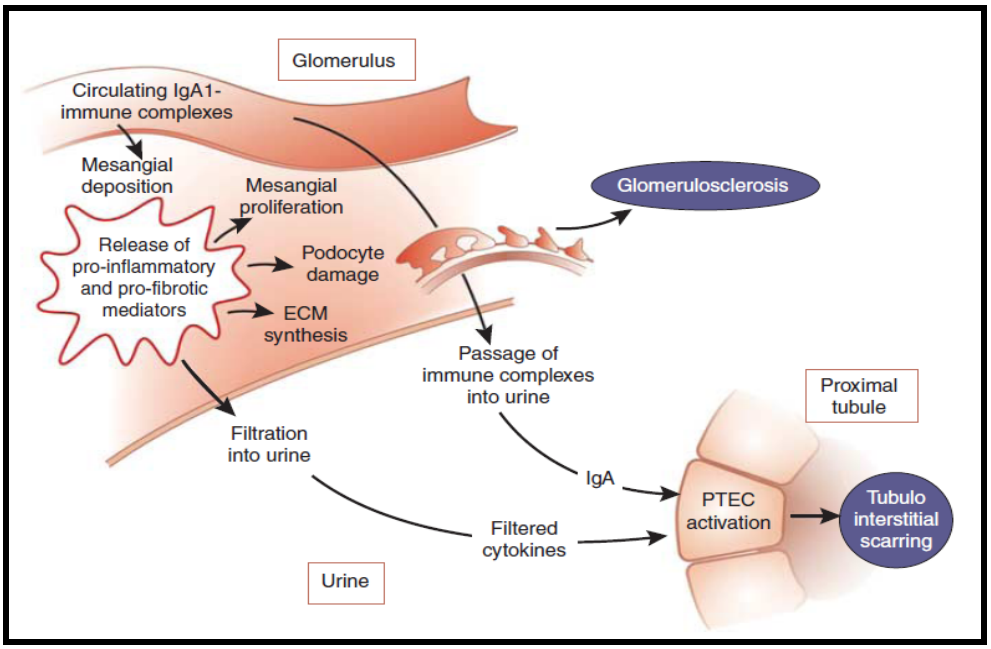
glycosylation ส่วนมากเกิดจากการลดลง (downregulation) ของ ClGalT1 และ Cosmc หรือเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ α 2,3 sialyltransferase ทำให้เกิดขบวนการ sialylation มากขึ้น

ผลของขบวนการ glycosylation ที่ผิดปกตินี้ จะทำให้ GalNAc บางตำแหน่งไม่ได้รับการเชื่อมต่อกับ galactose ทำให้โมเลกุลของ IgA1 ที่มีส่วนปลายเป็น GalNAc ทำตัวเป็นเสมือนสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย (antigenic determinant) กระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ขึ้นมาต่อต้าน aberrant glycosylated IgA เหล่านี้ โดยส่วนมาก antibody เป็นชนิด IgG ทำให้เกิดการก่อตัวเป็น IgA1-IgG immune complex เกิดขึ้น ซึ่ง immune complex เหล่านี้มักมีขนาดใหญ่มากกว่า 800 กิโลดาลตัน ทำให้ไม่สามารถถูกกำจัดที่ตับได้เนื่องจากผ่าน space of Disse ไม่ได้ จึงลอยไปติดที่ mesangium ของโกลเมอรูลัส กระตุ้นให้เกิดการอักเสบของไตเกิดขึ้นตามมาในที่สุด[13] **(รูปที่** 2.3)



รูปที่ 2.3 พยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรค IgAN[13]

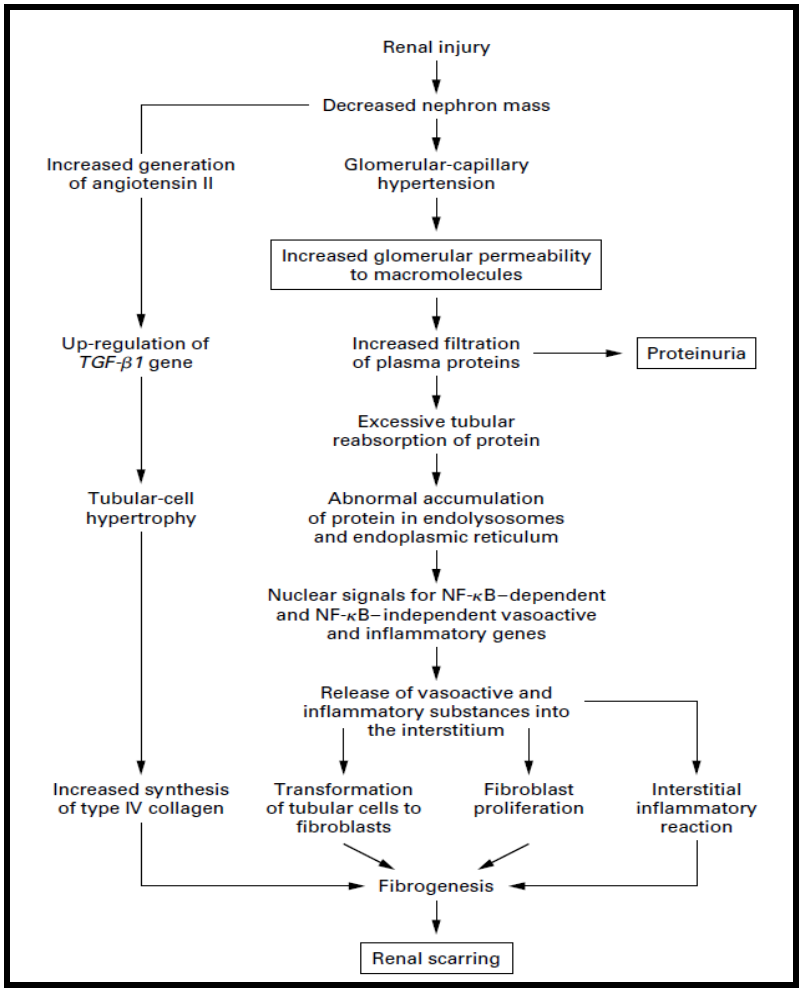
หลังจากนั้นจะเกิดขบวนการ mesangial activation ทำให้เกิด mesangial proliferation ตามมา หลังจากนั้นจะมีการปลดปล่อย pro-inflammatory และ pro-fibrotic mediators ซึ่งทำให้เกิดการทำลายของ podocyte และสร้าง extracellular matrix เพิ่มมากขึ้นในโกลเมอรูลัส นอกจากนี้ mediators บางส่วนจะถูกกรองออกไปในปัสสาวะ และไปกระตุ้นการอักเสบที่ proximal tubule ทำให้เกิด tubulointerstitial scarring ตามมาในที่สุด (**รูปที่** 2.4)



รูปที่ 2.4 IgA immune complex deposition ที่ไตทำให้เกิด glomerular และ tubulointerstitial injury ตามมา (PTEC; proximal tubular epithelial cells)

การที่เกิดการอักเสบที่โกลเมอรูลัสและท่อไตต่อเนื่องเป็นเวลานานจะทำให้การทำงานของหน่วยไตลดลง (loss of nephron) นำไปสู่การลดลงของ GFR เนื่องจากมี afferent arteriolar tone ลดลงมากกว่า efferent arteriolar tone ส่งผลให้ hydraulic pressure และเส้นผ่าศูนย์กลางของ glomerular capillary เพิ่มขึ้น (altered size selective function)[14] ทำให้อัตราการกรองของสารต่างๆ เพิ่มขึ้น เช่น อัลบูมินและโปรตีนชนิดต่างๆ ซึ่งในระยะแรกโปรตีนส่วนเกิน (filtered protein) ที่ถูกกรองผ่านเหล่านี้จะถูก proximal tubular cells เก็บกินได้หมดผ่านทาง endocytic receptor คือ megalin และ cubilin[15] โดยวิธี endocytosis และถูกทำลายใน lysosome แต่หากกระบวนการอักเสบเหล่านี้เกิดขึ้นเป็นระยะเวลานานจะทำให้การทำงานของ proximal tubule เสียไปจึงเกิดโปรตีน

รั่วออกมาในปัสสาวะ การที่มีปริมาณโปรตีนที่ proximal tubule ปริมาณมากจะทำให้เกิดการสะสมของโปรตีนเหล่านี้ใน endoplasmic reticulum เกิดการกระตุ้นขบวนการอักเสบผ่านทาง transcription factor nuclear factor **κ**B (NF-**κ**B) dependent และ independent pathway ให้มีการสร้าง proinflammatory cytokines มากขึ้น อาทิเช่น endothelin-1, monocyte chemoattractant peptide-1(MCP-1), tumor necrotic factor **α** (TNF- **α**) และ osteopontin เป็นต้น นอกจากนี้การที่มีปริมาณของหน่วยไตที่ลดลงยังสามารถไปกระตุ้นให้มีการสร้าง angiotensin II เพิ่มมากขึ้นทำให้เกิดการเพิ่มขึ้น (upregulation) ของ transforming growth factor-**β** (TGF-**β**) จึงกระตุ้นการสร้าง collagen type IV มากขึ้น นำไปสู่การเกิดผังพืดที่เนื้อไตในที่สุด[16] **(รูปที่** 2.5)



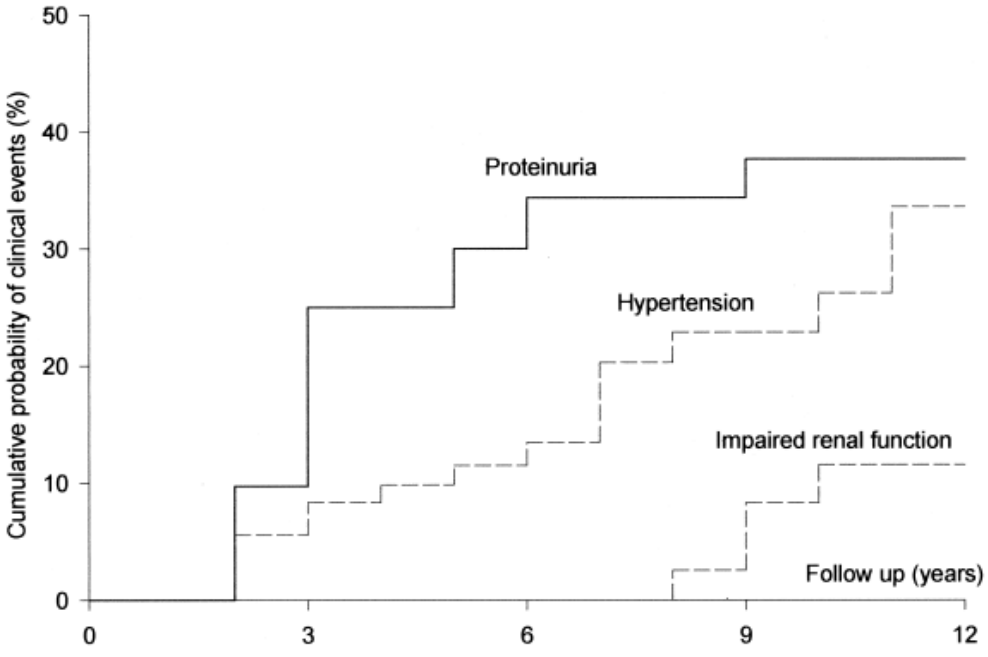
รูปที่2.5 แสดงผลของการเพิ่มขึ้นของ glomerular permeability ของโปรตีนชนิดต่างๆต่อ progressive renal injury[16]

2.1.4 การพยากรณ์โรค

เนื่องมาจากความหลากหลายของลักษณะอาการทางคลินิก รวมถึงความแตกต่างของพยาธิสภาพในไต ทำให้สามารถแบ่งปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค IgAN ได้เป็น 2 ประการคือการพยากรณ์โรคจากลักษณะอาการทางคลินิกและจากการตรวจชิ้นเนื้อไต

2.1.4.1 การพยากรณ์โรคจากลักษณะอาการทางคลินิก

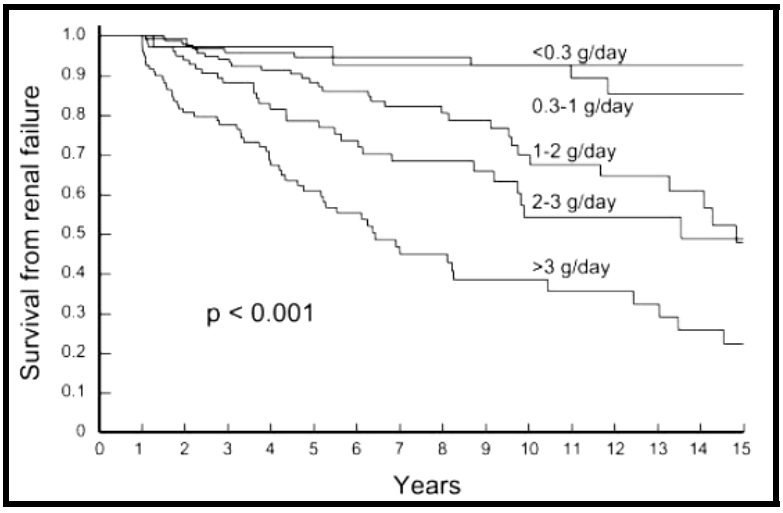
จากรายงานการศึกษาถึงลักษณะทางคลินิกที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (poor prognosis) ในผู้ป่วย IgAN ได้แก่ ระดับความดันโลหิตที่สูงมากกว่า 130/80 มม.ปรอท การมีค่าการทำงานของไตโดยวัดจากระดับ serum creatinine ที่มากตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย (impaired renal function) และระดับของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ[17] จากการศึกษาที่ฮ่องกง[18]พบว่าการมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่สูงมากกว่า 1 กรัมต่อวันเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด โดยที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงและภาวะไตเสื่อมเรื้อรังตามมา และมีระยะเวลา (median time) ที่จะดำเนินไปสู่โรคไตเรื้อรังเท่ากับ 84 เดือน (**รูปที่** 2.6)



รูปที่ 2.6 Cumulative propability ของ adverse clinical events ในผู้ป่วยโรค IgAN[18]

นอกจากนี้ จาก prospective cohort ของผู้ป่วย IgAN จำนวน 332 ราย โดยติดตามผู้ป่วยไปนานถึง 13 ปี พบว่าระดับของโปรตีนในปัสสาวะที่มากกว่า 1 กรัมต่อวันและความดันโลหิตที่ควบคุมได้ไม่ดีถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ใช้ทำนายการเริ่มการบำบัดทดแทนไต (dialysis) และบ่งบอกถึงอัตราการเสียชีวิตได้อีกด้วย[19] อย่างไรก็ตามข้อมูลในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าการวัดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและแสดงออกมาในรูปแบบ time-average proteinuria (TA-P) โดยการเก็บข้อมูลปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตาม เช่น ทุกๆ 6 เดือนแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยกัน มีความสำคัญในการพยากรณ์โรคมากกว่าการดูระดับโปรตีนในปัสสาวะเมื่อเริ่มวินิจฉัยโรค โดยการมี TA-P มากกว่า 1 กรัมต่อวัน จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงของโรคไตวายเรื้อรังมากเป็น 9.4 เท่าของผู้ป่วยที่มี TA-P น้อยกว่า 1 กรัมต่อวันและมีการลดลงของ GFR เท่ากับ -4.4 และ -1.0 มล/นาที/1.73ม^2 ต่อปี ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบอีกว่าหากลดระดับ TA-P ให้เหลือ น้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวันจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังน้อยกว่า TA-P อยู่ระหว่าง 0.5-1 กรัมต่อวันประมาณ 9.1 เท่า[20] ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงสรุปว่าระดับโปรตีนที่เหมาะสมที่ชะลอความเสื่อมของไตคือ น้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวัน

จากการศึกษาในผู้ป่วย IgAN ที่ได้รับการวินิจฉัยโดรการเจาะไตจำนวน 542 ราย ที่ประเทศแคนาดา[21] แสดงให้เห็นว่าระดับของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมีความสำคัญ กล่าวคือ หากมีระดับโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัมต่อวันจะเพิ่มความเสี่ยงของการมีการทำงานของไตที่แย่ลงมากเป็น 25 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัมต่อวัน (**รูปที่** 2.7 และ**ตารางที่** 2.1)



รูปที่ 2.7 แสดง renal survival แบ่งตามระดับของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ[21]

ตารางที่ 2.1 แสดงการลดลงของการทำงานของไตจำแนกตามปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ[22]

GFR 38.6 ± 0.4 มล/นาที/1.73ม^2 (n=585)			
Baseline proteinuria (กรัมต่อวัน)	<1.0	1-3	>3.0
GFR decline (มล/นาที/1.73ม^2)	1.7 ± 0.3	4.9 ± 0.5	8.3 ± 0.7

GFR = glomerular filtration rate

2.1.4.2 การพยากรณ์โรคจากการตรวจชิ้นเนื้อไต

มีความพยายามในการกำหนดเกณฑ์มาตรฐานเพื่อใช้ในการพยากรณ์และประเมินความรุนแรงของโรค IgAN จากการตรวจพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไต ล่าสุดมีการจัดทำ Oxford classification หรือ OXFORD-MEST scoring system ขึ้น[23] **(ตารางที่ 2.2)** โดยศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 265 รายที่มีอายุระหว่าง 4-73 ปี โดยมีจุดประสงค์หลักในการหาลักษณะทางชิ้นเนื้อไตที่สามารถนำมาทำนายการพยากรณ์โรคได้ พบว่ามีลักษณะ 4 อย่าง ได้แก่ 1) mesangial hypercellularity(M) 2) segmental glomerulosclerosis(S) 3) endocapillary proliferation(E) และ 4) tubular atrophy/interstitial fibrosis(T) จากข้อมูลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี mesangial hypercellularity เด่นจะมีการดำเนินโรคค่อนข้างคงที่ มีการเปลี่ยนแปลงแบบค่อยเป็นค่อยไป แต่หากมีการเปลี่ยนแปลงของ tubular atrophy หรือ interstitial fibrosis แล้ว การดำเนินโรคจะเลวลงอย่างชัดเจน [24]

อย่างไรก็ตาม การพยากรณ์โรคโดยใช้ Oxford classification ยังต้องการการศึกษาติดตามในประชากรกลุ่มต่างๆเพื่อสร้างความน่าเชื่อถือ (validation) มากขึ้นกว่าที่เป็นอยู่ในขณะนี้ อาทิเช่น มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วย 187 คนในประเทศแถบอเมริกาเหนือ[25] พบว่า mesangial hypercellularity score นั้นยังเป็น weak predictor ที่ใช้ทำนายการพยากรณ์โรค IgAN

นอกจากนี้ยังมี classification อื่น อาทิเช่น Haas, Lee เพื่อใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตเพื่อบอกการทำนายโรค IgAN แต่ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน[26]

การศึกษาล่าสุดในปี พ.ศ. 2555 Kataoka และคณะ[27] ได้มีการนำลักษณะทางคลินิก คือ ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) และผลทางพยาธิวิทยาของไตโดย Oxford classification มาใช้ประเมินการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย IgAN จำนวน 43 ราย ที่มี GFR มากกว่า 50 มล/นาที/1.73ม^2 พบว่าการมี BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 24.9 กก/ม^2 ขึ้นไปเป็น independent predictor ทำให้ค่า serum creatinine เพิ่มมากขึ้น 1.5 เท่าของคนที่มี BMI น้อยกว่า 24.9 กก/ม^2 (Odds ratio,OR 7.4)

และยิ่งไปกว่านั้นพบว่าผู้ป่วยที่มี BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กก/ม^2 ร่วมกับ maximal glomerular area มากกว่า 42,900 μm^2 และ mesangial hypercellularity (Oxford M1) จะมีการดำเนินโรคไปสู่โรคไตอักเสบเรื้อรังเร็วขึ้น (OR 26.0) โดยมี renal survival ที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 66.7 (เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าว 97.1%, p<0.0001)

ตารางที่ 2.2 คำจำกัดความของตัวแปรทางพยาธิวิทยาที่ใช้ในการจำแนกความรุนแรงในโรค IgAN[23]

ตัวแปร	คำจำกัดความ	ระดับคะแนน
Mesangial hypercellularity	จำนวน mesangial cells ต่อ mesangial area= 0-4, ระดับคะแนน 0 จำนวน mesangial cells ต่อ mesangial area= 4-5, ระดับคะแนน 1 จำนวน mesangial cells ต่อ mesangial area= 6-7, ระดับคะแนน 2 จำนวน mesangial cells ต่อ mesangial area=7-8, ระดับคะแนน 3 คะแนนรวมคิดจากค่าเฉลี่ยของ mesangial cells ต่อ mesangial area ของทุก glomeruli	M0 ≤ 0.5
Segmental glomerulosclerosis	ลักษณะบางส่วนของ tuft ที่มี sclerosis และไม่มีการติดกับ Bowman's capsule	S0 ไม่มี ,S1 มี
Endocapillary proliferation	การเพิ่มขึ้นของเซลล์ภายใน glomerular capillary ทำให้เกิดการตีบแคบของ capillary loop	E0 ไม่มี ,E1 มี
Tubular atrophy/interstitial fibrosis	จำนวนร้อยละของ tubule ที่อยู่ที่ cortex ที่มีลักษณะ tubular atrophy หรือ interstitial fibrosis	T0 ร้อยละ 0-25 T1 ร้อยละ26-50 T2 มากกว่าร้อยละ 50

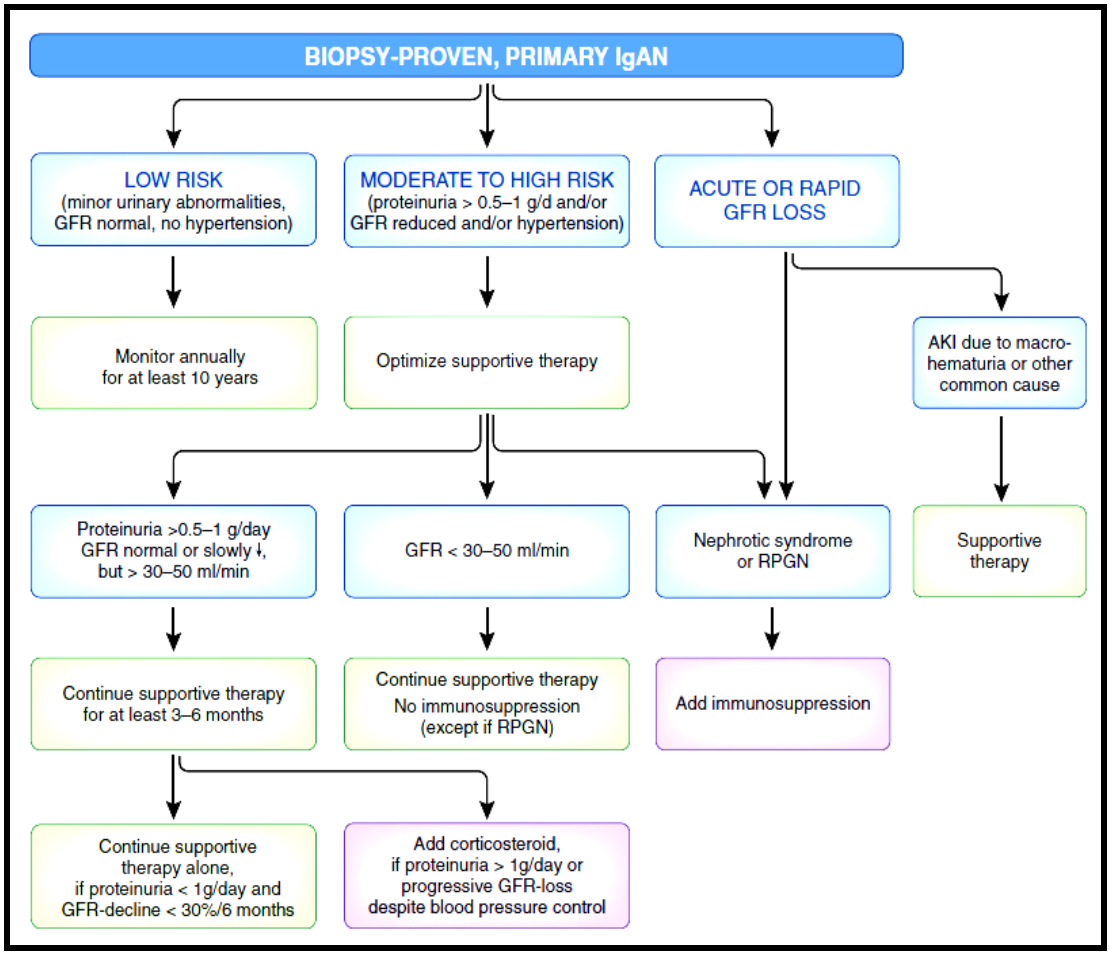
2.1.5 การรักษา

IgAN เป็นโรคที่ยังไม่มีการรักษาจำเพาะ (specific treatment) อันเนื่องมาจากยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจนร่วมกับการที่มีลักษณะอาการทางคลินิกที่หลากหลาย ทำให้การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน ดังนั้นการประเมินความรุนแรงของโรคโดยดูผลการตรวจปัสสาวะ การบันทึกความดันโลหิต และการตรวจการทำงานของไตร่วมไปด้วยกันจึงมีความสำคัญต่อการรักษา โดยมีเป้าหมายหลักของการรักษาโรค IgAN คือ การป้องกันหรือชะลอการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

ปัจจุบันหลักการรักษาโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอแบ่งออกเป็น 2 ประการ[19]คือ การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเพื่อหวังผลลดการอักเสบในไต และการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) โดยการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาใดนั้นไม่มีเกณฑ์กำหนดแน่นอน แต่แพทย์ส่วนมากจะทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง (มีความผิดปกติเล็กน้อยจากผลตรวจปัสสาวะ การทำงานของไตและระดับความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ) มักให้การรักษาแบบประคับประคองแบบไม่ใช้ยาเป็นหลัก กลุ่มที่สองคือกลุ่มที่มาด้วยอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) กล่าวคือมีปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือมีการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็วมากกว่าร้อยละ 30 ในช่วงระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึง 6 เดือน แม้ว่าควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติแล้ว จะรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) เพื่อลดการอักเสบในไตเป็นหลัก ส่วนกลุ่มสุดท้ายเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง (มีปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 0.5-1 กรัมต่อวัน มีความดันโลหิตสูง และเริ่มมีการเสื่อมของหน้าที่การทำงานของไต) ซึ่งการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่มาก ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าควรรักษาด้วยยากดภูมิ หรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อหวังผลในด้านออกฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในไตหรือควรใช้วิธีการรักษาแบบประคับประคอง **(รูปที่** 2.8) แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วย IgAN ที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะอยู่ในช่วง 1 กรัมต่อวัน ทุกรายควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองเป็นขั้นตอนแรกก่อน หากสามารถควบคุมปริมาณโปรตีนที่รั่วให้น้อยกว่า 1 กรัมต่อวันได้ก็ให้การรักษาแบบประคับประคองต่อไป แต่หากปริมาณโปรตีนในปัสสาวะยังมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และ GFR ยังมากกว่า 30 มล/นาที/1.73ม^2 จึงพิจารณาให้ยากดภูมิเพื่อรักษาการอักเสบในไตต่อไป[28]

โดยการรักษาแบบประคับประคอง (optimize supportive care) ที่เป็นคำแนะนำว่า “ต้องทำ” (level 1 recommendation) ได้แก่ การควบคุมความดันโลหิต การจำกัดโปรตีนในอาหาร การจำกัดปริมาณเกลือโซเดียมที่รับประทานให้น้อยกว่า 2.4 กรัมต่อวัน และการให้ยากลุ่ม ACEI หรือ

ARB ซึ่งมีหลักฐานใน randomized controlled trial ขนาดใหญ่พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ดี[29] จากการลด intraglomerular pressure ผ่านทางการลด efferent arteriolar tone และสามารถลดปริมาณของ TGF-β ได้ ส่วนคำแนะนำที่ “ควรทำ” (level 2 recommendation) ได้แก่ การหยุดสูบบุหรี่ การออกกำลังกายอย่างน้อย 30-60 นาทีของ moderate intensity aerobic exercise ตั้งแต่ 4 วันขึ้นไปต่อสัปดาห์ การให้ sodium bicarbonate เมื่อร่างกายมีภาวะ metabolic acidosis การให้ยาลดกรดยูริกเมื่อมีข้อบ่งชี้ หรือ การควบคุมปัจจัยที่เกี่ยวกับ metabolic syndrome อาทิเช่น การลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้ออรังที่มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกิน [30] เป็นต้น



รูปที่ 2.8 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค IgAN

2.2 ภาวะน้ำหนักเกินและโรคไตอักเสบเรื้อรัง

2.2.1 คำนิยามของภาวะน้ำหนักเกิน อ้วนและ metabolic syndrome

ปัจจุบันภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) หรือภาวะอ้วน (obesity) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ โดยมีคำจำกัดความของภาวะนี้โดย World Health Organization (WHO) กล่าวคือจะถือว่า "น้ำหนักเกิน" เมื่อ BMI มากกว่า 25 และ"อ้วน"เมื่อมี BMI มากกว่า 30 กก/ม^2 แต่ประชากรที่ศึกษายังจำกัดอยู่แค่ใน Caucasian และ African-American เท่านั้น ต่อมาในปี พ.ศ. 2543 จึงมีข้อมูลการศึกษาในคนเอเชียซึ่งมีรูปร่างเล็กกว่าคนซีกโลกตะวันตก[31] โดย WHO (Western-Pacific region) ให้คำนิยามใหม่แสดงในตารางที่ ส่วนภาวะ metabolic syndrome (MS) คือกลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งสาเหตุเชื่อว่าเป็นผลจากโรคอ้วนและภาวะดื้อต่ออินสุลิน การรักษา MS มุ่งเน้นไปที่การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต การออกกำลังกาย การลดน้ำหนักและปรับเปลี่ยนอาหารที่รับประทานเป็นลำดับแรก สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้มีอยู่ด้วยกันหลายเกณฑ์ แต่ที่นิยมมากที่สุดในขณะนั้น คือ NCEP ATP III (Third Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program) เมื่อปี พ.ศ. 2544 ต่อมาสหพันธ์เบาหวานโลก (International Diabetes Federation,IDF)[33] ได้ให้คำนิยามของ MS ใหม่ โดยทำการศึกษาในประชากรชาวเอเชียทั้งหมด โดยจะได้รับการวินิจฉัยก็ต่อเมื่อผู้ป่วยมีภาวะอ้วนลงพุงทุกราย (เส้นรอบเอวตั้งแต่ 90 และ 80 ซม.ขึ้นไปในเพศหญิงและชายตามลำดับ) ร่วมกับความผิดปกติทางเมตาบอลิกอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ ได้แก่ triglyceride $\geq$150 มก/ดล, HDL $\leq$40 หรือ $\leq$50 มก/ดล ในเพศชายและหญิงตามลำดับ ความดันโลหิต $\geq$ 130/85 มม.ปรอท หรือรับประทานยาลดความดันโลหิตอยู่และระดับ fasting blood sugar $\geq$ 100 มก/ดล **(ตารางที่** 2.3)

ตารางที่ 2.3 การแบ่งกลุ่มดัชนีมวลกายโดยใช้เกณฑ์น้ำหนักตัวของประชากรเชื้อชาติเอเชีย[34]

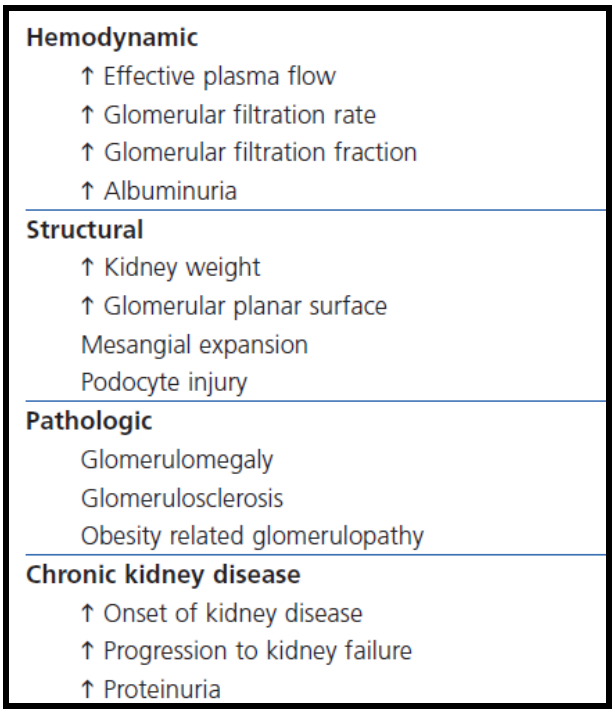
Classification	BMI (kg/m^2)	Risk of co-morbidities
Underweight	< 18.5	low
Normal range	18.5 – 22.9	average
Overweight	$\geq$ 23	
- At risk	23.0 – 24.9	Increased
- Obese I	25.0 – 29.9	Moderate
- Obese II	$\geq$ 30	Severe

2.2.2 ผลของภาวะน้ำหนักเกินและโรคไตอักเสบเรื้อรัง

ภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วนทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่างๆเพิ่มขึ้น ได้แก่ metabolic syndrome เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคตับแข็ง รวมไปถึงโรคไตเสื่อมเรื้อรัง นอกจากนี้การที่มีน้ำหนักเกินในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมอยู่เดิมก็ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การศึกษาของ Othman และคณะ[35] แบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วย 125 คนที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (GFR เฉลี่ย 36.2 มล/นาที/1.73ม^2) ที่ไม่ได้เกิดจากโรคเบาหวานและมีผู้ป่วยโรค IgAN รวมอยู่ในการศึกษาด้วย ผลแสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ที่มีการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายโดยที่ GFR ลดลงอย่างรวดเร็วมากกว่า 1 มล/นาที/1.73ม^2 ต่อปี พบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินร้อยละ 62.5, ภาวะอ้วนร้อยละ 79.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 44 ในกลุ่มที่มีน้ำหนักปกติ (p=0.007) จากการศึกษานี้จึงกล่าวได้ว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีน้ำหนักเกินจะมีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคไปสู่ ESRD เร็วกว่าคนที่มีน้ำหนักปกติ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจาก meta-analysis แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยอ้วนที่มี BMI มากกว่า 30 กก/ม^2 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังมากกว่าและดำเนินโรคไปสู่ ESRD ได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่มี BMI น้อยกว่า (25<BMI<30 กก/ม^2) โดยมี relative risk (RR) เท่ากับ 1.83 (95% CI 1.57-2.13)[36]

พยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีน้ำหนักเกินกับการดำเนินโรคไปสู่ ESRD เกิดจากการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะที่เพิ่มมากขึ้น กล่าวคือ เมื่อน้ำหนักมากขึ้นจะทำให้ขนาดของโกลเมอรูลัสจะใหญ่ขึ้นตามน้ำหนักตัวและทำให้เกิด hyperdynamic change จากการเพิ่มขึ้นของ glomerular filtration fraction ซึ่งเป็นผลจากจากการที่จำนวนหน่วยไต (nephron) มีเท่าเดิมแต่ body mass มีมากขึ้นร่วมกับการที่มี afferent arteriolar dilatation ร่วมกับ efferent arteriolar vasoconstriction ผลคือ GFR ในผู้ป่วยที่อ้วนจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 51 นอกจากนี้จากการศึกษาของ Hall และคณะพบว่าปริมาณโปรตีนและอัลบูมินที่รั่วในปัสสาวะมีค่าเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 89 และค่า fractional albumin clearance มีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 78[37] อันเนื่องมาจากจากการที่รูของ glomerular capillary กว้างออกมากขึ้นดังกล่าวข้างต้น[38] หากเกิดภาวะนี้ไปนานๆก็จะทำให้เกิดการพังผืดในไตที่เรียกว่า focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) สรุปผลเสียของภาวะน้ำหนักเกิน **(รูปที่ 2.9)** อย่างไรก็ตามพบว่าผลของภาวะน้ำหนักเกินนี้ไม่ได้เกิดขึ้นแบบถาวร (reversible) พบว่า การลดน้ำหนักลงประมาณร้อยละ 4.1 จากน้ำหนักตั้งต้นจะสามารถลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะลงได้ร้อยละ 30 และ glomerular hyperfiltration ก็จะลดลงด้วยเนื่องจากการลดน้ำหนักจะทำให้ผลของ renin

angiotensin system (RAS) และ pro-inflammatory cytokines ลดลง[39, 40] การศึกษาในผู้ป่วยโรค IgAN จำนวน 74 รายที่มี BMI มากกว่า 25 กก/ม^2 (n=24) เปรียบเทียบกับ BMI น้อยกว่า 25 กก/ม^2 (n=50) พบว่าปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะของกลุ่มที่มีน้ำหนักเกินมีปริมาณมากกว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.43 ± 0.50 *vs* 0.83 ± 0.86 g/da, $p<0.05$) นอกจากนี้การศึกษาชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยายังพบว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักเกินมีขนาดของโกลเมอรูลัสที่ใหญ่กว่า (16.0 ± 5.6 *vs* 19.0 ± 6.6 x 10^3 μm^2, $p<0.0001$ และมี glomerular basement membrane (GBM) ที่หนากว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (322 ± 82 *vs* 402 ± 100 nm, $p<0.001$)[6, 41] จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าเมื่อผู้ป่วยโรค IgAN มีภาวะน้ำหนักเกินร่วมด้วยจะทำให้ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมีเพิ่มมากขึ้นและมีความเสี่ยงในการดำเนินโรคไปสู่ ESRD ได้เร็วขึ้นอีกด้วย[42]



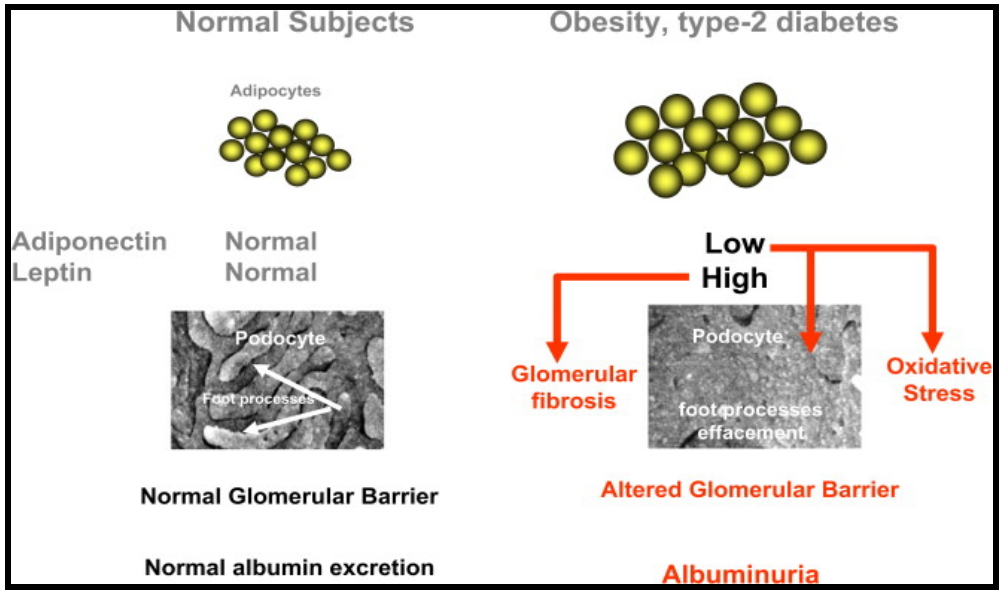
รูปที่ 2.9 ผลของภาวะน้ำหนักเกินและภาวะอ้วนที่มีต่อไต[38]

2.2.3 ภาวะน้ำหนักเกินและ pro-inflammatory cytokines และ adipokines

ภาวะอ้วนถือเป็น pro-inflammatory state เนื่องจาก adipose tissue ไม่ได้เป็นเพียงแค่แหล่งเก็บสะสมพลังงานแต่ยังถือเป็น active endocrine organ อย่างหนึ่งในร่างกาย ทำหน้าที่ควบคุมเกี่ยวกับภาวะ insulin resistance, endothelial function และ inflammation ในร่างกายผ่านทางการสร้างสาร ที่เรียกว่า adipocytokine[43] ได้แก่

Leptin[44-46] เป็น pleiotropic hormone ทำหน้าที่เกี่ยวกับยับยั้งความอยากอาหาร (anorexigenic action) แต่ไม่ได้ออกฤทธิ์เป็น anti-obesity หรือ satiety hormone เนื่องจากยังมีหน้าที่อื่นอีก ได้แก่ กระตุ้น sympathetic nervous system และ RAS ,ทำให้เกิดภาวะ insulin resistance เพิ่มมากขึ้น และทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เป็นต้น[47] leptin สร้างจาก adipose tissue โดยที่ระดับ leptin ในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้นหากมีปริมาณไขมันในร่างกาย (total fat mass) หรือการอักเสบในร่างกายที่เพิ่มขึ้น

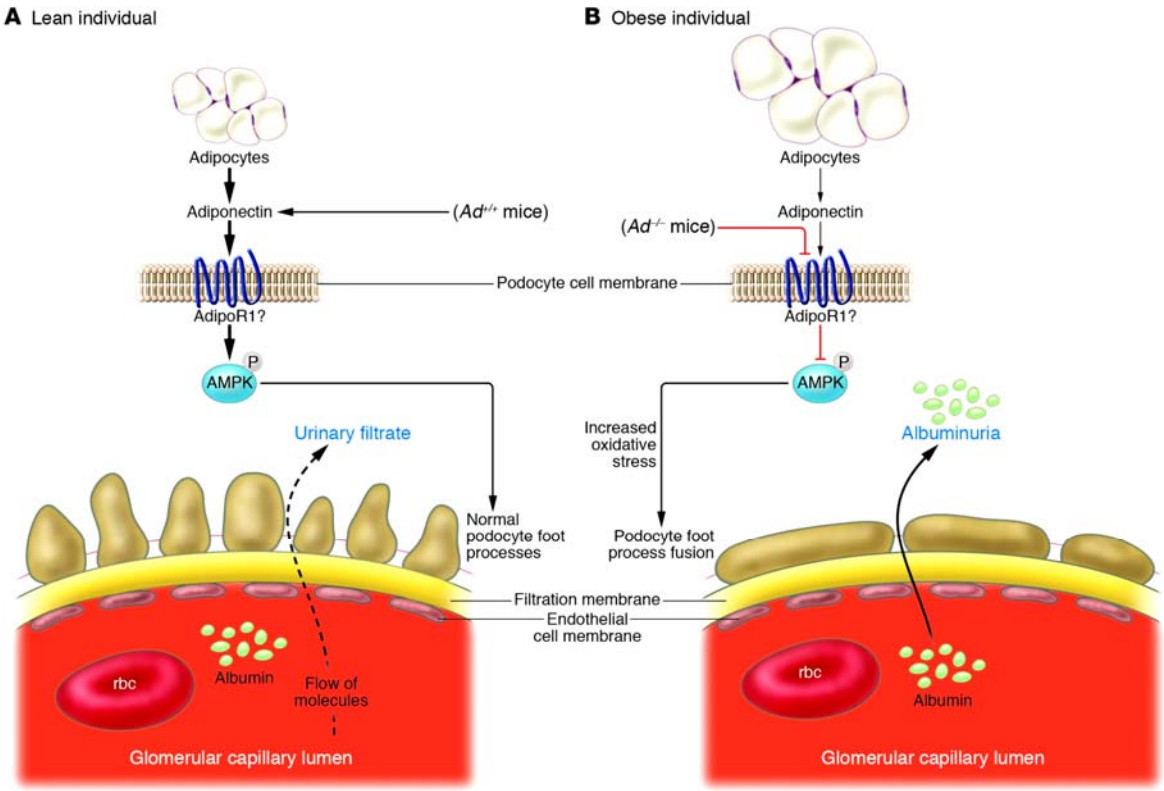
การศึกษาของ Zoccali และคณะพบว่า leptin มีผลเสียต่อไต โดยการมีระดับ plasma leptin ที่สูงขึ้นจะมีฤทธิ์เป็น pro-fibrotic effect กล่าวคือจะทำให้มีการ upregulate TGF-β1 และกระตุ้นการสร้าง collagen type IV ที่ไตผลคือทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะตามมา นอกจากนี้วิธีการลดระดับ leptin ที่ดีที่สุด คือ การลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยลง[48] (**รูปที่** 2.10)



รูปที่ 2.10 แสดงผลของ leptin ต่อไต

Adiponectin [49]เป็นโปรตีนที่มีขนาด 30 กิโลดาลตัน รูปแบบที่ออกฤทธิ์และพบได้มากในเลือดคือชนิด high molecular weight adiponectin ทำหน้าที่ลดการอักเสบในร่างกายและลดภาวะ insulin resistance จึงถือเป็น anti-inflammatory cytokine หากมีปริมาณไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้นจะมีระดับของ adiponectin ในเลือดลดลง การศึกษาของ Kim[50] และคณะในผู้ป่วย 126 คนที่มีภาวะ metabolic syndrome พบว่าระดับของ plasma adiponectin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากมีการปรับเปลี่ยน lifestyle modification ทำให้น้ำหนักลดลงเป็นเวลานาน 10 เดือน

การศึกษาของ Ahima และคณะ[51] ศึกษาในผู้ป่วยอ้วนชาว African-American พบว่า adiponectin มีความสัมพันธ์กับโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ โดยหากระดับของ adiponectin ลดลงจะทำให้เกิด albuminuria เพิ่มมากขึ้น โดยก่อนหน้าที่คณะผู้ปวิจัยกลุ่มเดียวดันได้ทำการศึกษาในหนูทดลองที่ตัดยีนที่สร้าง adiponectin ออก ($Ad^{-/-}$) เปรียบเทียบกับหนูปกติ ทั้งสองกลุ่มให้กินอาหารประเภทเดียวกับ ผลการทดลองพบว่า $Ad^{-/-}$ mice มีปริมาณ albuminuria มากกว่าหนูกลุ่มควบคุม โดยที่ระดับความดันโลหิต ไขมันในเลือดและน้ำตาลในเลือดไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นยังพบว่าพยาธิสภาพทางไตของ $Ad^{-/-}$ miceนั้นมีลักษณะการหลุดลอกออกของ podocyte เหลือเป็นเพียงชั้นบางๆทำให้เกิดโปรตีนรั่วออกไปในปัสสาวะมากขึ้น อันเนื่องมาจากในสภาวะปกติ adiponectin จะทำหน้าที่ activate 5’adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) ซึ่งเป็นสารสำคัญในที่ควบคุมสมดุลของพลังงานในเซลล์ หากมีระดับ adiponectin ลดลงจะทำให้ AMPK activity ลดลงจึงทำให้ oxidative stress เพิ่มขึ้นในเซลล์ เกิดการรวมตัว (fusion) ของ podocyte foot process เป็นผลทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะในที่สุด (**รูปที่** 2.11)



รูปที่ 2.11 แสดงผลของ adiponectin ต่อ podocyte[51]

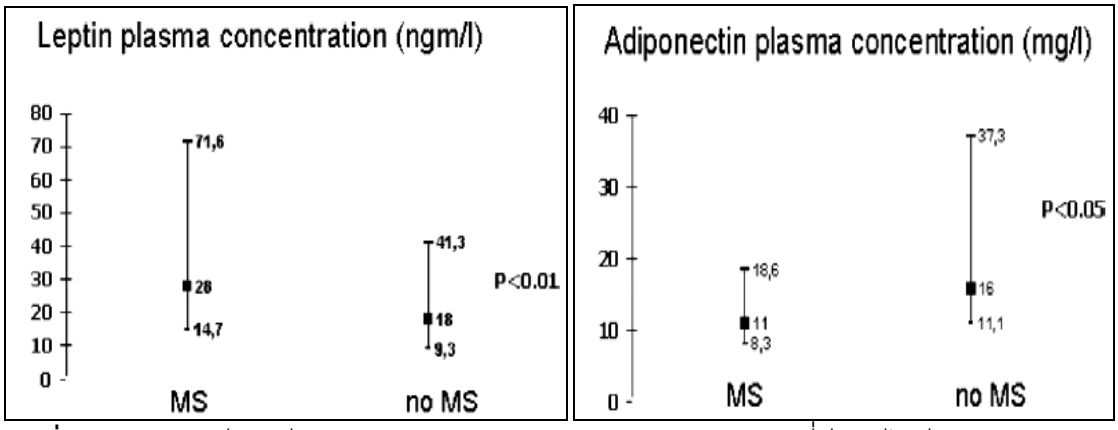
(AdipoR1; adiponetin receptor1)

IL-6 เป็น pro-inflammatory cytokine ที่สร้างได้จาก adipose tissue ในส่วนที่เป็น truncal หรือ visceral fat มากกว่า subcutaneous fat ประมาณ 2-3 เท่า และ macrophages โดยที่ระดับ IL-6 ในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้นหากมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การศึกษาระดับของ urinary IL-6 ในผู้ป่วยโรค IgAN จำนวน 59 ราย[52] พบว่าในกลุ่มที่มีค่า GFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ต่อปี (progressor) จะมีระดับ IL-6 ในปัสสาวะสูงกว่ากลุ่ม non-progressor อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.01)

MCP-1 เป็น cytokine ที่ถูกสร้างมากขึ้นในผู้ป่วยโรค IgAN เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้นที่ไต สร้างจาก mesangial cell มีการศึกษาพบว่าระดับ MCP-1 ในปัสสาวะหากมีค่าที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับ disease activity ที่เพิ่มมากขึ้น[53]

Resistin [54] เป็น cytokine อย่างหนึ่งหากมีระดับเพิ่มขึ้นในเลือดจะบ่งบอกถึงมีการอักเสบเกิดขึ้นในร่างกายและหากมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นหรือมี insulin resistance เพิ่มขึ้นระดับ resistin ก็จะเพิ่มขึ้นด้วย

การศึกษาของ Vinuesa และคณะ[55] ในผู้ป่วยโรค CKD ระยะที่ 4 และ 5 จำนวน 55 คน พบว่า plasma leptin มีค่าเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับน้ำหนักและเส้นรอบเอวที่เพิ่มขึ้น (r=0.41,p<0.01) และสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ plasma IL-6 (r=0.40,p<0.01) ในทางตรงกันข้าม plasma adiponectin มีค่าลดลงเมื่อ BMI เพิ่มขึ้น (r= - 0.32, p<0.05) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ metabolic syndrome จะมีค่า plasma leptin และ IL-6 ที่เพิ่มขึ้นและค่า plasma adiponectin ที่ลดลง (**รูปที่** 2.12)



รูปที่ 2.12 เปรียบเทียบค่า plasma leptin และ adiponectin ที่มีและไม่มีภาวะ metabolic syndrome[55]

2.3 การประเมินผลการรักษาโรคไตในทางคลินิก

2.3.1 ปริมาณการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะกับภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง

ปริมาณของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะเป็นดัชนีชี้วัดการเสื่อมของไตที่จะเกิดขึ้นได้ดีวิธีหนึ่ง การศึกษา Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) และ Proteinuria predicting outcome in renal disase: non diabetic nephropathies(REIN)[56] พบว่าการเสื่อมของการทำงานของไตสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนที่เพิ่มมากขึ้นในปัสสาวะ การมีปริมาณโปรตีนที่เพิ่มมากขึ้นในปัสสาวะก็จะมีการเสื่อมของการทำงานของไตมากขึ้นโดยแสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของ GFR มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลงได้ก็จะสามารถการเสื่อมของไตได้ ดังนั้นจึงมี

การศึกษาหาวิธีการต่างๆมากมายเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ดังกล่าวข้างต้นในโรคไตอักเสบไอจีเอการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะเป็นหลักฐานที่แสดงถึงการพยากรณ์โรคไม่ดีที่จะดำเนินไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ นอกจากนั้นการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม การใช้ยาบางชนิดเช่น ACEI หรือ ARB ก็ยังสามารถลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะและสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้[57]

ก. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ปริมาณโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง สามารถหาได้โดยการวัดระดับของโปรตีนในปัสสาวะ และปริมาณของปัสสาวะที่เก็บได้ในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

24-hour urine protein (g/day) = [Uprot (mg/dl)/1000] x [V (ml/day)/100]

โดย 24-hour urine protein คือ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นกรัมต่อวัน (g/day)

Uprot คือ ระดับโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

V คือ ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อวัน (ml/day)

การหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะด้วยวิธีนี้ สามารถบอกปริมาณจริง (absolute value) ของโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้ และเป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด (gold standard) ในการวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ แต่ต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยเป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตามวิธีนี้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้จากความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะ บางครั้งอาจเก็บปัสสาวะไม่ครบ หรือบางครั้งเก็บมากเกินความเป็นจริง ทำให้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ได้จากการคำนวณผิดพลาดไปจากความเป็นจริง

ข. สัดส่วนของโปรตีนเทียบกับ creatinine ในปัสสาวะ (urine protein creatinine ratio, UPCR)[58]

การใช้ระดับโปรตีนในปัสสาวะเพียงอย่างเดียว อาจใช้ประเมินปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างคร่าวๆ แต่จะมีความผิดพลาดได้มากจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะซึ่งเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาขึ้นกับปริมาณน้ำในร่างกาย เนื่องจากในภาวะปกติร่างกายจะขับ creatinine ออกมาในปัสสาวะในอัตราที่ค่อนข้างคงที่ และระดับของ creatinine ในปัสสาวะก็จะเปลี่ยนแปลงตามปริมาณของปัสสาวะเช่นเดียวกับระดับโปรตีนในปัสสาวะ การนำระดับของโปรตีนในปัสสาวะมาเปรียบเทียบกับระดับ creatinine ในปัสสาวะจึงสามารถลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะได้ และยังสามารถนำไปใช้ในการประเมินปริมาณโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้ดี

สัดส่วนระหว่างระดับของโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับระดับของ creatinine ในปัสสาวะ (UPCR) สามารถหาได้โดยการวัดระดับของโปรตีนในปัสสาวะและระดับของ creatinine ในปัสสาวะแล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

UPCR = Uprot (mg/dl)/ Ucr (mg/dl)

โดย UPCR คือ สัดส่วนของระดับโปรตีนเทียบกับระดับของ creatinine ในปัสสาวะ

Uprot (mg/dl) คือ ความเข้มข้นของโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

Ucr (mg/dl) คือ ความเข้มข้นของ creatinine ในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

การประเมินปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้ UPCR นี้มีความสัมพันธ์ดีกับการวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มีความคลาดเคลื่อนน้อยเนื่องจากไม่ขึ้นอยู่กับปริมาณปัสสาวะที่เก็บและสามารถคำนวณได้จากการเก็บปัสสาวะเพียงครั้งเดียว อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่สามารถบอกปริมาณจริงของโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้

2.3.2 การวัดปริมาณการทำงานของไต

ไตมีหน้าที่หลายประการ นอกจากการขับของเสีย เช่น creatinine และยูเรีย (excretory function) แล้ว ยังมีหน้าที่ในหารควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย (regulatory function) และยังเป็นที่สร้าง erythropoietin รวมถึงเป็นที่เปลี่ยนวิตามินดีให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้เต็มที่ (hormonal function) อีกด้วย แต่การประเมินการทำงานของไตนิยมใช้ความสามารถของไตในการขับของเสียเป็นหลัก เนื่องจากสามารถวัดได้ง่าย และการทำงานด้สยอื่นของไตก็มักจะลดลงในผู้ป่วยที่มีการขับของเสียลดลง แม้ว่าอาจจะไม่ได้มีความสัมพันธ์กันแบบเส้นตรง โดยความสามารถของไตในการขับของเสียขึ้นกับอัตราการกรองของพลาสมาผ่านทางโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate, GFR) ซึ่งสามารถวัดได้จากการหาค่า clearance ของสารที่สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสโดยไม่มีการดูดกลับ (tubular reabsorption) และการขับออกทางท่อไต (tubular secretion) รวมถึงไม่มีการสร้าง (synthesis) และสลาย (metabolism) ที่ไต ได้แก่ inulin และ radioactive marker ^{125}I-iothalamate และ ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (^{99m}Tc-DTPA) เป็นต้น แต่สารเหล่านี้ไม่ใช่สารที่ร่างกายสร้างขึ้น การหาค่าclearance ของสารเหล่านี้จึงจำเป็นต้องให้สารเหล่านี้เข้าไปในร่างกายของผู้ป่วยก่อน

ในทางคลินิกนิยมใช้ระดับ creatinine ในเลือดและค่า clearance ของ creatinine ในการประเมิน GFR เนื่องจาก creatinine เป็นสารที่ร่างกายสร้างขึ้นมาเองในปริมาณที่ค่อนข้างคงที่ในแต่ละวัน ขึ้นกับปริมาณกล้ามเนื้อ (muscle mass) และสามารถหาค่าได้จากการตรวจเลือดและปัสสาวะโดยตรง ไม่จำเป็นต้องให้สารแปลกปลอมเข้าไปในร่างกาย แม้ว่า creatinine จะมีการขับที่ท่อไตบางส่วน ทำให้ clearance ของ creatinine จะมีค่าสูงกว่า GFR ประมาณร้อยละ 10 ถึง 40[59]

ก. ระดับ creatinine ในเลือดและสมการทำนาย GFR จากระดับ creatinine ในเลือด

ระดับ creatinine ในเลือดอาจใช้ประเมิน GFR ได้อย่างหยาบๆ โดยผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในเลือดสูง จะมีค่า GFR ต่ำ อย่างไรก็ตามการใช้ระดับ creatinine ในเลือดมาประเมิน GFR อาจมีความคลาดเคลื่อนได้สูง เนื่องจากระดับ creatinine ในเลือดและ GFR ไม่ได้มีความสัมพันธ์กันเป็นแบบเส้นตรง และระดับ creatinine ในเลือดยังขึ้นกับปัจจัยอื่นๆอีกด้วย ที่สำคัญ คือ ปริมาณ creatinine ที่สร้างในแต่ละวัน (creatinine generation) ปริมาณการขับและการทำลาย creatinine ทางอื่นนอกเหนือจากไต (extrarenal creatinine elimination) และปริมาณการขับ creatinine ทางท่อไต ดังสมการ

Pcr = [Gcr- Ecr – TScr] / GFR

โดย Pcr คือ ระดับ creatinine ในเลือด

Gcr คือ ปริมาณการสร้าง creatinine

Ecr คือ ปริมาณการขับและการทำลาย creatinine ทางอื่นนอกเหนือจากไต

TScr คือ ปริมาณการขับโปรตีนทางท่อไต

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ระดับ creatinine ในเลือดมีความคลาดเคลื่อน คือปริมาณการสร้าง creatinine ผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุหรือน้ำหนักตัวน้อย มีปริมาณกล้ามเนื้อน้อย ทำให้มีการสร้าง creatinine น้อย ดังนั้นระดับ creatinine จึงต่ำกว่าค่าที่ควรจะเป็น นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มี GFR ลดลงมากๆร่างกายจะปรับตัวโดยเพิ่มการขับ creatinine ทางท่อไต และเพิ่มการขับและการทำลาย creatinine ทางอื่นนอกเหนือจากไต ผู้ป่วยบางรายจึงมีระดับ creatinine ในเลือดปกติทั้งๆที่ GFR มีค่าต่ำกว่าปกติ

จากข้อจำกัดของการใช้ระดับ creatinine ในเลือดโดยตรงในการประเมินการทำงานของไต ทำให้มีการศึกษาเพื่อพยายามสร้างสมการที่สามารถใช้ทำนาย creatinine clearance หรือ GFR จากระดับ creatinine ในเลือดได้อย่างถูกต้อง เช่น น้ำหนักตัว อายุ เพศ และเชื้อชาติ ซึ่งในปัจจุบันมีสมการที่ใช้ในการทำนาย GFR หลายสมการ อาทิเช่น สมการของ Cockcroft-Gault ซึ่งจดจำได้ไม่

ยากและใช้คำนวณได้ง่าย มีการศึกษาที่ทดสอบความถูกต้องของสมการนี้ พบว่าสมการนี้สามารถใช้ทำนาย GFR ได้อย่างถูกต้องได้ประมาณร้อยละ 50-96 ของผู้ป่วย โดยมีความผิดพลาดร้อยละ 30 นอกจากนี้สมการของ MDRD study ซึ่งอาศัยข้อมูลผู้ป่วยทั้งผิวขาวและดำรวมกว่าหนึ่งพันคนที่มี GFR หลากหลายตั้งแต่น้อยกว่า10 จนถึงมากกว่า 90 มล/นาที/1.73ม^2 ถือเป็นสมการที่น่าเชื่อถือในปัจจุบัน มีการศึกษาที่ทดสอบความถูกต้องของสมการนี้หลายการศึกษา พบว่าสมการนี้สามารถใช้ทำนาย GFR ได้อย่างถูกต้องได้ประมาณร้อยละ 84-92 ของผู้ป่วย โดยมีความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 30 แต่สมการนี้มีข้อเสียที่สำคัญคือ จดจำได้ยาก ไม่สามารถคำนวณด้วยเครื่องคิดเลขธรรมดาได้และส่วนใหญ่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นคนผิวขาวและดำ จึงเป็นที่มาของการนำสมการนี้มาปรับใช้ (validation) ในคนไทย[60] โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยไทยจำนวน 350 รายโดยการใช้ระดับ creatinine ในเลือดแทนค่าในสมการของ MDRD เปรียบเทียบกับการวัด GFR ด้วยวิธีมาตรฐานคือ ใช้สาร ^{99m}Tc-DTPA ผลการศึกษาพบว่าสมการของ MDRD ที่ใช้อยู่มีค่า underestimate สำหรับคนไทย ดังนั้นจะต้องคูณ GFR ที่คำนวณได้จากสมการ MDRD ด้วยค่า correction factor เท่ากับ 1.129 หรือหาค่า GFR โดยใช้สูตรสมการของคนไทย (Thai's eGFR formula) คือ

$$375.5 \times Cr^{(-0.848)} \times Age^{(-0.364)} \times 0.712 \text{ (if female)}$$

ข. ค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ค่า creatinine clearance สามารถหาได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อตรวจระดับ creatinine พร้อมกับเจาะเลือดเพื่อหาระดับ creatinine แล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

$$CrCl\ (ml/min) = [Ucr\ (mg/dl) \times V\ (ml/day)] / [Pcr\ (mg/dl) \times 1440]$$

โดย CrCl คือ ค่า clearance ของ creatinine หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที (ml/min)

Ucr คือ ระดับ creatinineในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

V คือ ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อวัน (ml/day)

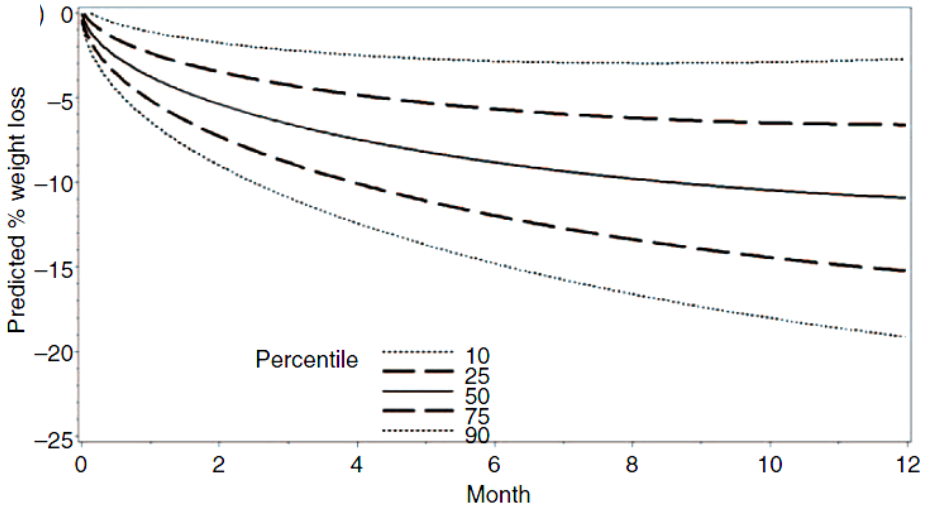
Pcr คือ ระดับ creatinine ในเลือด หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

การใช้ค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในการทำนาย GFR มีความคลาดเคลื่อนมากกว่าการใช้สมการทำนาย GFR จากการใช้ระดับ creatinine ในเลือด เนื่องจากปริมาณ creatinine ที่ขับออกทางปัสสาวะในแต่ละวันจะมีความผันแปร (day to day variation) และมีความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะ (เก็บไม่ครบ หรือมากเกินจริง) ทำให้ปริมาณปัสสาวะที่ใช้คำนวณ creatinine clearance ผิดไปจากความเป็นจริง

2.4 ข้อมูลการศึกษาผลของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่มีภาวะน้ำหนักเกิน

การลดน้ำหนักสามารถทำได้สองวิธี คือ วิธีที่ไม่ผ่าตัด (non surgical technique) อาทิเช่น การลดปริมาณพลังงานในอาหาร (calorie restriction without malnutrition)[61] การออกกำลังกาย การใช้ยา เช่น orlistat มีผลยับยั้งการดูดซึมไขมัน หรือ sibutramine ออกฤทธิ์เป็น serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor ทำให้ลดความอยากอาหาร ซึ่งการใช้ยาดังกล่าวอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อร่างกายได้และผลที่ได้มักน้อยลงเมื่อหยุดยา และการลดน้ำหนักโดยวิธีการผ่าตัด (bariatic surgery)

Pieper และคณะ[62] ทำการศึกษาเกี่ยวกับผลของการลดปริมาณพลังงานในอาหารที่รับประทาน (The comprehensive assessment of the long-term effect of reducing intake of energy, CALERIE) และติดตามผลโดยการประเมินจาก 7-day food diary หรือ 24-hour dietary recall โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 77 คน อายุระหว่าง 20-60 ปีที่มี BMI 23.5 ถึง 29.9 กก/ม^2 พบว่า การจำกัดปริมาณพลังงานในอาหารลดลงวันละร้อยละ 25 ของปริมาณพลังงานที่ต้องการได้รับต่อวันเป็นระยะเวลา 12 เดือนจะทำให้น้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 10.9 ± 6.3 และ 13.9 ± 6.4 ในเพศหญิงและเพศชายตามลำดับ **(รูปที่** 2.13) ดังนั้นตามคำแนะนำ (guidelines) ของ National Heart, Lung and Blood Institutes/ National Diabetes and Digestive and Kidney disease (NHLB) ยังแนะนำให้ผู้ที่มีน้ำหนักเกินควรที่จะลดน้ำหนักลงอย่างน้อยร้อยละ 10 ของน้ำหนักตั้งต้น โดยที่ยังได้รับปริมาณสารอาหารที่จำเป็นครบถ้วน[63]



รูปที่ 2.13 แสดง predicted weight change เมื่อได้รับ 25% calorie restriction[62]

2.4.1 การศึกษารูปแบบ retrospective studies

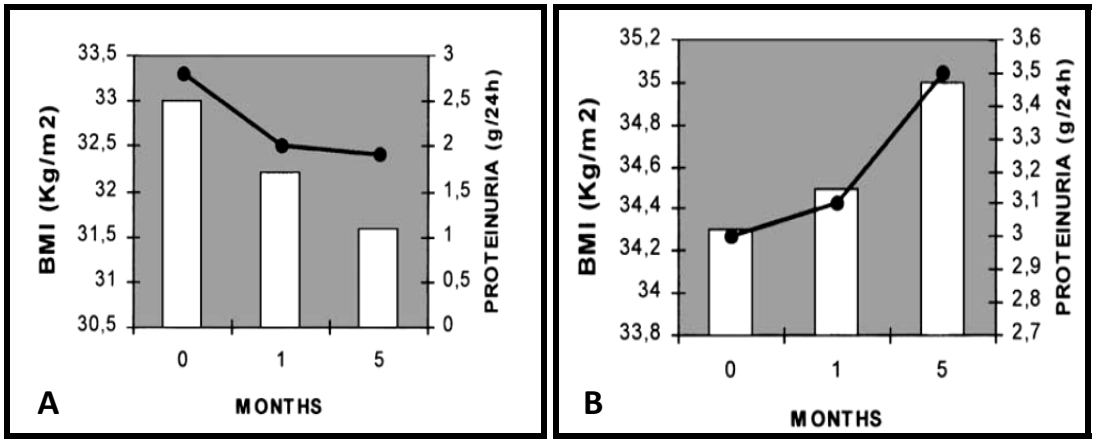
Bonnet และคณะ[64] ทำการศึกษาแบบ observational study ถึงผลของภาวะอ้วนต่อการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยจำนวน 162 ราย ที่มีอายุเฉลี่ย 35±14 ปี โดยติดตามไปนาน 106±92 เดือน และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค IgAN พบว่า การมีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก/ม^2 ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรคจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพในไตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (multivariated analysis R=1.1, p=0.04) โดยวัดออกมาในรูปของคะแนนรวม global optical score ซึ่งเป็นคะแนนรวมของพยาธิสภาพไตในแต่ละส่วน คือ โกลเมอรูลัส หลอดเลือด (vascular) ท่อไต (tubule) และ interstitium เข้าไว้ด้วยกัน นอกจากนี้อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากความดันโลหิตสูงและโรคไตเรื้อรังของผู้ป่วยที่อ้วนจะน้อยกว่าผู้ที่มีน้ำหนักปกติ โดย p<0.0001 และ p<0.002 ตามลำดับ อีกทั้งปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก/ม^{2}เท่ากับ 0.34 กรัม/วัน ซึ่งมากกว่าผู้ที่มีน้ำหนักปกติ คือ 0.19 กรัม/วัน (p=0.02)

นอกจากนี้ Othmanและคณะ[35] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าดัชนีมวลกายตั้งต้นและการดำเนินโรคไปสู่ไตเรื้อรัง โดยศึกษาการลดลงของค่า GFR ในผู้ป่วย 125 รายที่เป็นไตเรื้อรังระยะที่ 3 แบบย้อนหลังไปเป็นเวลา 10 ปี พบว่าจำนวนของผู้ที่มีค่า eGFR ลดลงมากกว่า 1 มล/นาที/1.73ม^2 ต่อปี ในผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายระหว่าง 25-29.9, มากกว่า 30 และน้อยกว่า 25 กก/ม^2 เท่ากับร้อยละ 62.5, 79.5 และ 44.7 ตามลำดับ (p=0.007) การศึกษานี้จึงสรุปว่าค่าดัชนีมวลกายตั้งต้นสามารถใช้ทำนายการเกิดเป็นไตเรื้อรังได้โดยมีค่า r=0.35 และ R^2 =0.122 (p<0.001)

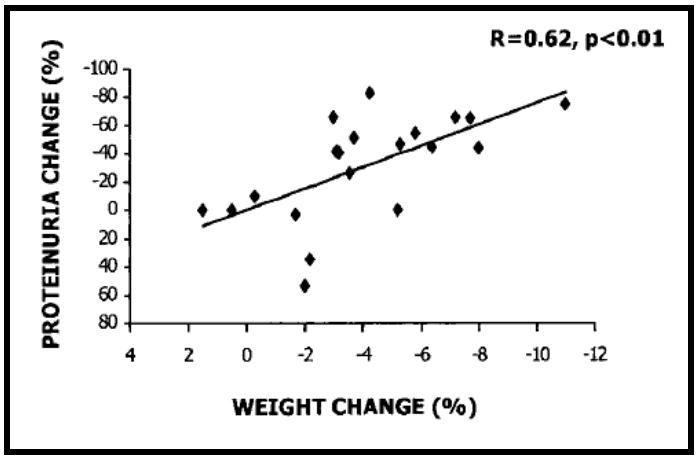
2.4.2 การศึกษารูปแบบ prospective randomized controlled trial

Morales และคณะ[65] ศึกษาผลของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยภาวะโปรตีนรั่วจากโรคทางไตแบบเรื้อรัง (chronic proteinuric nephropathy) ที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน (ค่าเฉลี่ย 2.8 – 3 กรัมต่อวัน) ทั้งที่เกิดจากโรคเบาหวาน และไม่ใช่เบาหวาน จำนวน 30 รายที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก/ม^2 โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้รับประทานอาหารพลังงานต่ำ (ลดปริมาณพลังงานลงเฉลี่ยวันละ 500 กิโลแคลอรี่ต่อวัน) และกลุ่มที่สองให้กินอาหารพลังงานปกติ เป็นเวลานาน 5 เดือน พบว่าในกลุ่มที่กินอาหารพลังงานต่ำสามารถลดน้ำหนักลงได้เฉลี่ยร้อยละ 4.1±3 ของน้ำหนักตั้งต้น (ค่าดัชนีมวลกาย 33 ลดเป็น 31.6 กก/ม^2) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 0.3-11 ของน้ำหนักตั้งต้น , ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงร้อยละ 31.2±37 คือจาก 2.8±1.4 ไปเป็น 1.9±1.4 กรัม/วัน, p<0.05 ซึ่งเห็นผลตั้งแต่เดือนแรกของการศึกษา **(รูปที่ 2.14)** โดยความสัมพันธ์ของปริมาณโปรตีนที่

รั่วลดลงในปัสสาวะและน้ำหนักที่ลดลงพบว่ามี significant correlation (r=0.62, p<0.01) **(รูปที่ 2.15)** นอกจากนี้การทำงานของไตไม่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง และระดับไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ในเลือดคงที่ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ลดน้ำหนักมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน (p<0.05) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเกือบร้อยละ 70 สามารถลดน้ำหนักได้ตามเป้าหมายตั้งแต่ 1 เดือนแรก และกลุ่มที่สามารถลดน้ำหนักลงได้มากกว่าร้อยละ 3 จะมีโปรตีนในปัสสาวะลดลงได้มากถึงร้อยละ 50.4 ส่วนการที่ค่าการทำงานของไตที่เห็นผลต่างระหว่างสองกลุ่มไม่ชัดเจนนั้น อาจเป็นผลจากการใช้สูตร Cockcroft and Gault ในการคำนวณ ซึ่งค่าคำนวณดังกล่าวจะให้ค่าที่ผิดพลาดได้มากในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกิน



รูปที่ 2.14 แสดงปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก (A คือ กลุ่มที่มีการควบคุมอาหาร และ B คือ กลุ่มควบคุม)



รูปที่ 2.15 แสดงความสัมพันธ์ของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและน้ำหนักที่ลดลง[65]

Chagnac และคณะ[66] ทำการศึกษาผลของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนรุนแรง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะอ้วน พบว่าในกลุ่มที่อ้วนที่มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายตั้งต้นเท่ากับ 48±2.4 กก/ม^2 เมื่อนำมาลดน้ำหนักจนเหลือดัชนีมวลกาย 32.1±1.5 กก/ม^2 จะพบมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะลดลงจาก 16 ไปเป็น 5 ไมโครกรัม/นาที (p<0.01) และ fractional clearance ของอัลบูมินลดลงจาก 3.2 x10^{-6} ไปเป็น 1.2 x10^{-6} (p<0.02)

Vasquez และคณะ[67] ทำการศึกษาผลของการลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหารที่รับประทานเหลือ 500 กิโลแคลอรี่ต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจำนวน 24 คนที่มี BMI เริ่มต้นเท่ากับ 39.1± 8.3 กก/ม^2 หลังจากเวลาผ่านไป 6 เดือน พบว่าน้ำหนักของผู้ป่วยลดลงเฉลี่ยร้อยละ 13.6 ± 1.6 และปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะลดลงมากถึงร้อยละ 50

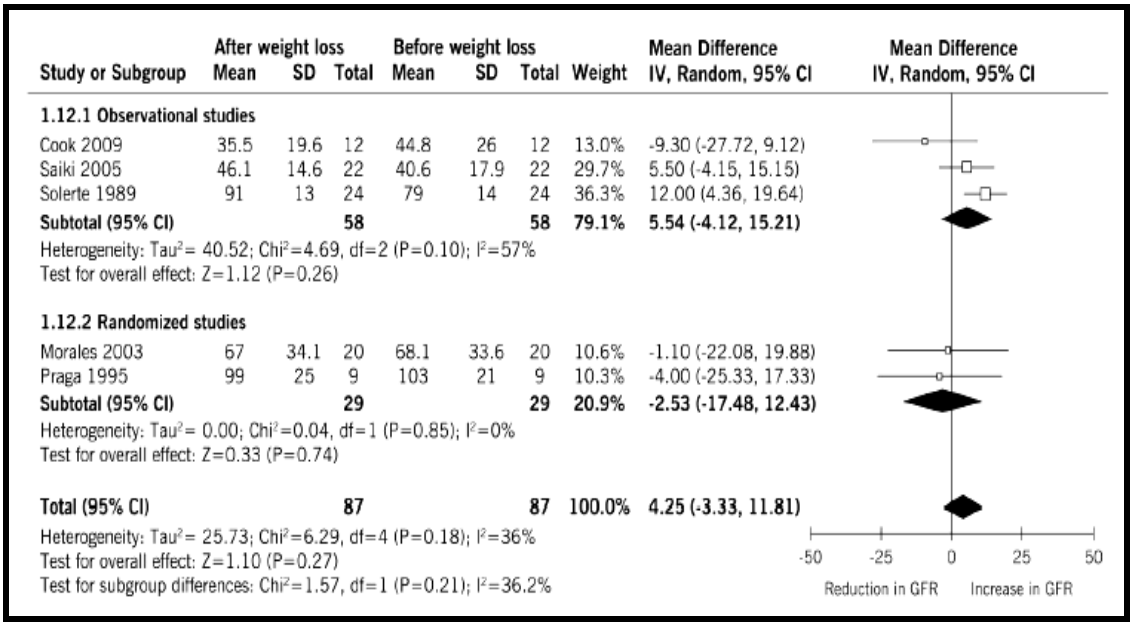
Solerte และคณะ[68] ทำการศึกษาผลของการลดน้ำหนักโดยควบคุมอาหารให้เหลือเฉลี่ย 1,410 กิโลแคลอรี่ต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจำนวน 24 คนเป็นเวลานาน 12 เดือน พบว่า BMI ลดลงจาก 33.5 ± 1.6 ไปเป็น 26.0 ± 1.8 กก/ม^2 และปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะลดลง จาก 1,280± 511 ไปเป็น 623 ± 307 มก/วัน

Cook และคณะ[69] ทำการศึกษาแบบ prospective, non-randomized controlled trial ในผู้ป่วย 66 รายที่เป็นไตเรื้อรังระยะที่ 2-4 และได้รับการบำบัดทดแทนไตอยู่จำนวน 25 ราย ในเรื่องของโปรแกรมการลดน้ำหนักแบบออกกำลังกายที่บ้าน (home-based exercise) ภายใต้คำแนะนำของบุคลากรสหสาขาวิชาชีพ เช่น การเดินเร็ว ว่ายน้ำ ปั่นจักรยาน เป็นเวลา 3 วันต่อสัปดาห์ นานครั้งละ 20-30 นาที และใช้การลดปริมาณแคลอรี่ในอาหารลง 500 กิโลแคลอรี่ต่อวัน พบว่าหลังผ่านไป 12 เดือน ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงร้อยละ 7.1 ของค่าตั้งต้น กล่าวคือจาก 102.9 ไปเป็น 95.7 กก. (p<0.001) ค่าดัชนีมวลกายลดจาก 35.7 ไปเป็น 33.2 กก/ม^2 และ เส้นรอบเอวลดจาก 112.9 ไปเป็น 100 ซม. (p<0.005)

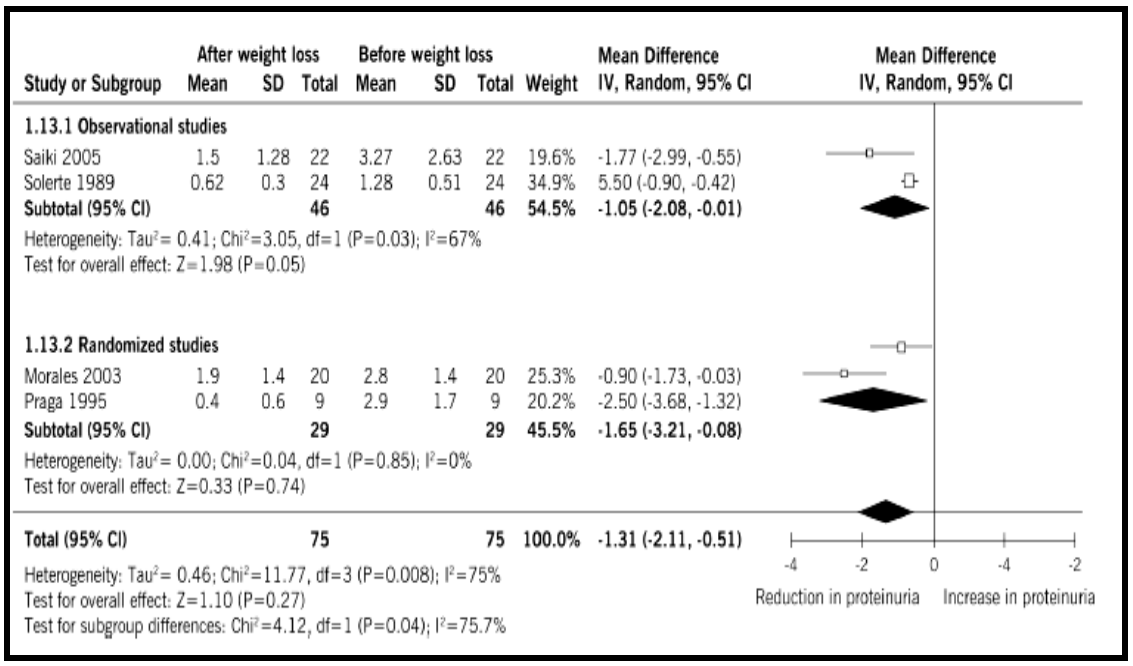
Maclaughlin และคณะ[70] ทำการศึกษา open-labelled, prospective non-randomized controlled trial ที่ติดตามไปนาน 24 เดือน ในผู้ป่วยทั้งหมด 32 รายที่มีดัชนีมวลกายเกิน 30 กก/ม^2 โดยจัดให้อยู่ในกลุ่มที่มีการลดน้ำหนักทั้งหมด 20 ราย พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานไตคำนวณจาก estimated GFR (eGFR) ไม่แตกต่างกันเมื่อตอนเริ่มต้นศึกษา แต่เมื่อสิ้นสุดโปรแกรม พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ในกลุ่มที่สามารถลดน้ำหนักตัวลงได้มี eGFR ที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ลดน้ำหนักตัวลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001)

2.4.3 การศึกษารูปแบบ meta-analysis

จากการศึกษาของ Navaneethan และคณะแบบ meta-analysis จำนวน 13 การศึกษา[71] (observational study 11, randomized controlled trial 2 การศึกษา) ศึกษาผลของการลดน้ำหนักด้วยวิธีที่ไม่ได้ทำการผ่าตัด ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดทั้งเบาหวานและไม่ใช่เบาหวาน โดยติดตามเป็นเวลานานเฉลี่ย 7.4 เดือน พบว่าการที่ทำให้ดัชนีมวลกายลดลง 3.67 กก/ม^2 (95%CI, -6.56 ถึง-0.78, p<0.001) จะทำให้ค่าโปรตีนในปัสสาวะลดลง 1.31 กรัม/วัน จากข้อมูลจาก 4 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 75 คน (95%CI, -2.11 ถึง -0.51, p<0.001) รวมทั้งสามารถลดความดันโลหิตลงได้ 8.98 มม.ปรอท โดยที่การเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไต (วัดโดยใช้วิธี Cockcroft and Gault) ยังเห็นผลดีไม่ชัดเจน **(รูปที่** 2.16 ถึง 2.19)



รูปที่ 2.16 แสดงผลของ non surgical weight loss ต่อการเปลี่ยนแปลงของ GFR ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[71]



รูปที่ 2.17 แสดงผลของ non surgical weight loss ต่อการเปลี่ยนแปลงของ proteinuria ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[71]

Characteristics of studies that analyzed the effects of dietary and pharmacologic interventions to reduce weight on renal parameters

Reference	Type of Study	Baseline Kidney Disease	Preintervention BMI (kg/m^2)	Comorbidities	No. of Patients	Intervention	Follow-up	Renal Outcomes	Nonrenal Outcomes[a]
Observational									
Cook *et al.* (24), 2008	Prospective cohort	Stage 2 through 4 CKD and ESRD	35.7 ± 4.5	NA	44 (total) 19 (predialysis) 22 (dialysis) 3 (transplant)	Hypocaloric (500 kcal less than usual), low-fat, renal diet plus exercise 3×/wk plus orlistat 120 mg thrice daily	12 mo	eGFR	Exercise capacity, functional ability
Saiki *et al.* (21), 2005	Prospective cohort	Creatinine <265 mmol/L and proteinuria >300 mg/d	30.4 ± 5.3	Diabetes	22	Hypocaloric diet (11 to 19 kcal/kg per d) using formula diet	4 wk	24-h creatinine clearance, 24-h proteinuria	Lipid profile, HbA_{1c}, visceral fat analysis using CT scan
Solerte *et al.* (22), 1989	Prospective cohort	Proteinuria >500 mg/d	33.5 ± 1.6	Diabetes, retinopathy	24	Hypocaloric diet (1410 kcal/d)	12 mo	GFR (Tc injection), 24-h creatinine clearance, 24-h proteinuria	Lipid profile, BP, HbA_{1c}
Vasquez *et al.* (25), 1984[b]	Prospective cohort	Proteinuria	36.1; 47.6; 39.1	Normal, borderline diabetes	37	Hypocaloric diet (500 kcal/d less than usual)	82 to 110 d	Serum creatinine, 24-h proteinuria	BP, albumin, liver function tests
Randomized									
Morales *et al.* (20), 2003	Randomized study	Proteinuric nephropathies with Cr <2.0 mg/dl	33 ± 3.5	Diabetes, hypertension	30	Hypocaloric diet (500 kcal less than usual); protein intake 1.0 to 1.2 g/kg per d *versus* usual dietary intake	5 mo	CG creatinine clearance, 24-h proteinuria	Lipid profile
Praga *et al.* (23), 1995[c]	Randomized study	Proteinuria (>1 g/d) with Cr 0.8 to 2.3 mg/dl	37.1 ± 3.1	Hypertension	17	Hypocaloric diet (1000 to 1400 kcal/d) *versus* captopril 50 to 150 mg/d	12 mo	24-h creatinine clearance, 24-h proteinuria	Lipid profile

CG, Cockcroft-Gault; Cr, creatinine; CT, computed tomography; eGFR, estimated GFR.

[a] All studies measured BMI and change in weight over time.

[b] Proteinuria data from these studies were not included in the analysis because of the lack of adequate information. This study had three arms: Normal control subjects, patients with borderline diabetes, and patients with type 2 diabetes.

[c] We used the pre- and postintervention data from the hypocaloric arm only for the analysis.

รูปที่ 2.18 meta-analysis ของ non surgical intervention[71]

Characteristics of studies that analyzed the effects of surgical interventions to reduce weight on renal parameters

Reference	Type of Study	Baseline Kidney Disease	Preintervention BMI (kg/m^2) or Body Weight (kg)	Comorbidities	No. of Patients	Intervention	Follow-up	Renal Outcomes	Nonrenal Outcomes[a]
Agrawal *et al.* (30), 2008	Retrospective	Microalbuminuria	49.1 ± 7.4	Diabetes, metabolic syndrome	94	Roux-en-Y gastric bypass	12 mo	Urine albumin-creatinine ratio	Hs-CRP, BP, diabetes
Alexander and Goodman *et al.* (31), 2007	Prospective cohort	ESRD, CKD	NA	NA	45 (total) 23 (CKD) 22 (dialysis)	Roux-en-Y gastric bypass	Up to 13 yr	Serum creatinine	NA
Brochner-Mortensen *et al.* (32), 1980	Prospective cohort	Glomerular hyperfiltration	136.4 kg	None	8	End-to-side jejunoileostomy	1 yr	Serum creatinine, GFR (using EDTA)	Extracellular volume
Chagnac *et al.* (29), 2003	Prospective cohort	Glomerular hyperfiltration	48 ± 2.4	Hypertension	17	Gastroplasty	12 to 17 mo	GFR (using inulin clearance), renal plasma flow, filtration fraction, albuminuria	Oral glucose tolerance test, BP
Navarro-Diaz *et al.* (27), 2006[b]	Prospective cohort	Glomerular hyperfiltration	53.6 ± 9.6	CAD, hypertension	85	Gastroplasty	24 mo	24-h urinary creatinine clearance, proteinuria	BP
Palomar *et al.* (26), 2005	Prospective cohort	Microalbuminuria and overt proteinuria	46.9 ± 6.3	Hypertension, diabetes, obstructive sleep apnea	35	Biliopancreatic diversion	12 mo	Proteinuria, nephrolithiasis	Lipid profile, BP, hematologic parameters
Serra *et al.* (28), 2006[b]	Prospective cohort	Microalbuminuria	53.3 ± 9.6	Hypertension	70	Roux-en-Y gastric bypass	12 mo	24-h urinary creatinine clearance, proteinuria	Leptin, adiponectin, lipid profile, insulin level, BP

CAD, coronary artery disease; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

[a] All studies measured BMI and change in weight over time.

[b] Same set of patients were included and different outcome measures were reported, and only study with longer duration of follow-up was used for analysis.

รูปที่ 2.19 meta-analysis ของ surgical intervention[71]

Afshinnia และคณะ[72] ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 522 ราย จากการศึกษาที่เป็น controlled trial 5 การศึกษา และ uncontrolled trial อีกจำนวน 8 การศึกษา พบว่าน้ำหนักทุก 1 กก.ที่ลดลงจะทำให้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดง 110 มก. (95%CI, 60-160 mg, p<0.001) และทำให้ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลดลง 1.1 มก. (95%CI, 0.5-2.4 mg, p=0.011) โดยที่ผลของการทำงานของไตจะมีการเปลี่ยนแปลงที่เห็นได้ชัดเฉพาะในกลุ่มที่ลดน้ำหนักด้วยการทำการผ่าตัด (bariatic surgery) เท่านั้น

กล่าวโดยสรุป จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันบ่งชี้ว่าภาวะน้ำหนักเกินหรือความอ้วนจะทำให้โรคไตเรื้อรังที่ผู้ป่วยมีอยู่แล้ว เช่นโรค IgAN แย่ลงกว่าเดิม โดยแสดงออกมาในแง่ของการมีปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมากขึ้น หรือ การดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เร็วขึ้น ปัจจุบันการรักษาโรค IgAN ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะ (no specific treatment) เหมือนโรคอื่น ดังนั้น การลดน้ำหนักตัว (weight reduction) จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) เพื่อลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะในผู้ป่วย IgAN ที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะและน้ำหนักเกินเพื่อเป็นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมก่อนที่แพทย์ผู้รักษาจะพิจารณาใช้ยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิซึ่งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงสูงและผลจากการักษายังไม่ชัดเจนเพื่อใช้ลดการอักเสบที่เกิดขึ้นในไต

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ prospective และ randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.2.1 ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกิน คือ มีค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 23 กก/ตร.ม. ขึ้นไป โดยวินิจฉัยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบการสะสมของ Ig A เป็นลักษณะเด่นที่โกลเมอรูลัสมากกว่าอิมมูโนโกลบูลินชนิดอื่นๆจากการตรวจการติดสารเรืองแสงอิมมูโนฟลูออเรสเซนต์

3.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตและวินิจฉัยยืนยันโดยผลการตรวจทางพยาธิวิทยา
2. มีค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 23 กก/ ตร.ม. ขึ้นไป
3. อายุระหว่าง 18-65 ปี
4. ตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะตั้งแต่ 0.5 กรัมต่อวันขึ้นไปแต่น้อยกว่า 3.5 กรัมต่อวัน ติดต่อกันอย่างน้อย 3 ครั้ง
5. ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่
6. มีค่าการทำงานของไต (estimated GFR) มากกว่า 50 มล/นาที/1.73 ตร.ม. ขึ้นไป โดยคำนวณจากสมการของ reexpressed MDRD for Thai population
7. มีระดับความดันโลหิตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มม.ปรอท หรือกำลังใช้ยาลดความดันโลหิตอยู่

8. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามตามแพทย์นัดได้อย่างต่อเนื่อง

9. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

3.2.3 **เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา** (Exclusion criteria)

1. มีภาวะหรือข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม/ วัน (nephrotic range proteinuria) หรือลักษณะทางจุลพยาธิสภาพของไตมี crescent formation ในมากกว่าร้อยละ 10

2. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงในเวลารวดเร็วมากกว่าร้อยละ 30 ของค่าตั้งต้นในระยะเวลา 6 เดือน

3. มีระดับ GFR น้อยกว่า 15 มล/นาที/1.73 ตร.ม.

4. มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก/ ตร.ม. ขึ้นไป

5. ผู้ป่วยโรคไตเบาหวาน (diabetic kidney disease, DKD)

6. หญิงตั้งครรภ์หรือหญิงให้นมบุตร

7. ผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคอื่นร่วมด้วยและอาการป่วยจะแย่ลงถ้ามีการจำกัดพลังงาน เช่น โรคมะเร็ง

8. ได้รับการปรับขนาดยา ACEI, ARB หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ และยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 6 เดือนก่อนหน้าเข้าร่วมโครงการ

3.2.4 **การคำนวณขนาดตัวอย่าง** (Sample size)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสมการ หาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัว ที่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two independent sample) เนื่องจากแบ่งประชากรทั้งหมดเป็น 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับการรักษาที่แตกต่างกัน

เมื่อกำหนดให้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

Z_{α} = $Z_{0.05/2} = 1.96$ (two tail) ---------- (1)

Z_{β} = $Z_{0.20} = 0.84$ (80% power) ---------- (2)

จากสมการ จำนวนตัวอย่าง (n) ต่อกลุ่ม = $\frac{2\,(Z\alpha + Z\beta)^2\, Sp^2}{(X1-X2)^2}$ ---------- (3)

เนื่องจากไม่ทราบค่าความแปรปรวน (σ^2) จึงใช้ pooled variance (S_p^2) แทน

โดยที่คำนวณจากสูตร $Sp^2 = \frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)\,SD_2^2}{n1+n2-2}$ ---------- (4)

อ้างอิงจากการศึกษาของ Morales และคณะ[65]

โดยที่ X1 และ X2 คือปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ยของแต่ละกลุ่ม

เมื่อแทนค่าในสูตรจะได้ $Sp^2 = \frac{(19)(1.4)^2 + (9)(2.1)^2}{(20+10)-2}$ ---------- (5)

$= 2.75$

หลังจากนั้นนำไปแทนค่าในสมการ

จำนวนตัวอย่าง (n) ต่อกลุ่ม = $\frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 2.75}{(1.6)^2}$ ---------- (6)

จะได้ค่า n= 16 รายต่อกลุ่ม จึงต้องใช้ผู้ป่วยรวมในการศึกษานี้รวม 32 ราย แต่การศึกษานี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (behavioral modification) ของผู้ป่วยและใช้เวลานานถึง 6 เดือน อาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถปฏิบัติตามเกณฑ์ที่ผู้วิจัยกำหนดได้รวมถึงไม่มาตรวจตามนัด ดังนั้นหากเป็นไปได้จึงกำหนดอัตรา drop out ร้อยละ 20 ดังนั้นจึงเพิ่มตัวอย่างประชากรเป็น 40 ราย (กลุ่มละ 20 ราย)

3.3 การดำเนินการวิจัย

3.3.1 ขั้นตอนและวิธีการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2. ซักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐาน

3. บันทึกยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงก่อนเริ่มการศึกษา

4. แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้ simple random sampling จากตารางเลขสุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีลดน้ำหนักโดยลดปริมาณพลังงานในอาหารและ อีกกลุ่มหนึ่งให้รับประทานอาหารเท่ากับพลังงานที่ต้องการได้รับในแต่ละวันตามปกติ

5. ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการควบคุมความดันโลหิตซิสโตลิกให้อยู่ในช่วง 120-129 มม.ปรอท อีกทั้งได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับอาหารที่มีโปรตีนต่ำสำหรับผู้ป่วยโรคไต [0.6-0.8 กรัม/น้ำหนัก (กก.)/วัน] และจำกัดปริมาณเกลือที่รับประทานต่อวัน (ปริมาณโซเดียมคลอไรด์น้อยกว่า 2 กรัม/วัน) ทำการติดตามด้วยการตรวจวัดปริมาณโปรตีนและเกลือที่รับประทานต่อวันในปัสสาวะโดยการคำนวณค่า normalized protein equivalent of nitrogen balance (nPNA) และ total urine sodium excretion รวมถึงการแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่และงดซื้อยารับประทานเอง เช่น ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

6. ในกลุ่มที่ทำการลดน้ำหนัก จะมีการแนะนำการบริโภคอาหารโดยนักโภชนากร คำนวณปริมาณอาหารที่ควรได้รับต่อวันตามสูตรของ Harris-Benedict ลบออกด้วย 500 กิโลแคลอรี โดยมีสัดส่วนปริมาณไขมันร้อยละ 25-30 และคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 55-60 ของปริมาณพลังงานทั้งหมดต่อวัน บันทึกอาหารที่รับประทานทั้งหมดในแต่ละมื้อลงในสมุดจดบันทึกส่วนตัว (7 day food diary) เมื่อถึงวันนัดตรวจผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการนับปริมาณพลังงานในอาหาร (caloric count) โดยนักโภชนากรร่วมกับการให้คำแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับอาหารที่รับประทานแนะนำ

7. ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับคำแนะนำให้ออกกำลังกายแบบแอโรบิกระดับปานกลาง (moderate intensity aerobic exercise) เป็นเวลา 30-45 นาที/ครั้ง และ 3-5 วัน/สัปดาห์

8. ในกลุ่มที่ไม่มีการจำกัดพลังงานในอาหารจะได้รับการดูแลจากอายุรแพทย์โรคไตตามนัดปกติที่แผนกผู้ป่วยนอก

9. ทำการนัดผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมาตรวจวัดระดับน้ำหนักตัว (กก.) ส่วนสูง (ซม.) เส้นรอบเอว (ซม.) วัดองค์ประกอบของร่างกายจากเครื่อง InBody S20 body composition analyzer (Biospace,

Korea) วัดค่าความดันโลหิตในท่านั่ง หลังจากนั่งพักอย่างน้อย 15 นาที จำนวน 2 ครั้งหลังจากนั้นนำมาหาค่าเฉลี่ย ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (กรัมต่อวัน) ระดับ cytokines ในเลือดและปัสสาวะ ค่าการทำงานของไตจากเลือดและปัสสาวะ รวมถึงระดับไขมันและน้ำตาลในเส้นเลือด เมื่อแรกเริ่มวิจัย (baseline) เดือนที่ 1, 3 และ 6 โดยการวัดทำโดยผู้วิจัยและทำด้วยเครื่องวัดเครื่องเดิม

10. ทำการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาหากพบว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา

11. พิจารณาเจาะไตซ้ำเมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ระหว่างดำเนินการวิจัย เช่น ปัสสาวะมีปริมาณเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนเพิ่มขึ้นมาก หรือโดยความสมัครใจเมื่อสิ้นสุดการศึกษาวิจัย

12. ทำการตรวจสอบข้อมูลการรับประทานอาหารเดือนที่ 2 และ 4 ทางโทรศัพท์และเมื่อมีความจำเป็นอื่น ร่วมกับสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดระหว่างการดำเนินการวิจัย

13. กรณีที่ผู้ป่วยไม่มาตามนัดหรือไม่สามารถติดต่อได้ทางโทรศัพท์ ผู้วิจัยจะดำเนินการตรวจเยี่ยมบ้านและซักถามถึงปัญหาที่เกิดขึ้น

3.3.2 **ตัวแปรในงานวิจัย**

ตัวแปรหลัก ได้แก่ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย

ตัวแปรตาม ได้แก่ ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ค่าการทำงานของไต ระดับ cytokines ในเลือดและปัสสาวะ ระดับไขมันและน้ำตาลในเลือด และค่าสัดส่วนของ body composition (สัดส่วนไขมันและกล้ามเนื้อ)

ตัวแปรที่ต้องควบคุม ได้แก่ ขนาดยา ACEI และ ARB ระดับความดันโลหิตเป้าหมาย ปริมาณโปรตีนและโซเดียมในอาหารที่รับประทานต่อวัน ความถี่ของการออกกำลังกาย

3.3.3 Parameter **ที่ใช้ในการวัด**

3.3.3.1 **ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ค่า serum creatinine และค่า GFR** ทำการตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คำนวณโดยใช้สูตร

ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (คำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง) =

[Uprot(mg/dl)/1000]x[V(ml/day)/100] ---------- (7)

ค่า serum creatinine คำนวณโดยใช้ enzymatic method

GFR คำนวณจากสูตร reexpressed MDRD for Thai's population

โดย Thai eGFR equation = $375.5 \times Cr^{(-0.848)} \times Age^{(-0.364)} \times 0.712$ (if female) ---------- (8)

3.3.3.2 ระดับ plasma cytoadipokine

ใช้ตรวจระดับ adiponectin, leptin, resistin, IL-6 และ MCP-1 โดยตัวทดสอบ MILLIPLEX® MAP Human adipocyte (magnetic bead panel kit) เครื่องอ่านผลทดสอบ Luminex® xMAP™ Tecnology (Bio-Plex™200 system) โดยมีขั้นตอนการทำ ดังนี้

1. การเตรียมสาร Antibody-Immobilized Beads

   ผสมหรือเขย่าสาร beads ในแต่ละ vial ให้เข้ากัน 30 วินาที และวางบน vortex เป็นเวลา1 นาที จากนั้นดูดน้ำยาในแต่ละ vial bead ปริมาตร 150 ไมโครลิตร (5 plex รวมได้ปริมาตร 750 ไมโครลิตร) ลงในขวดเปล่าที่เตรียมไว้สำหรับผสม (mixing bottle) เติมน้ำยา bead diluents ปริมาตร 2.25 มิลลิลิตรให้ได้ปริมาตรรวม 3 มิลลิลิตร และผสมให้เข้ากันด้วย vortex

2. การเตรียมสารละลายควบคุม (quality controls)

   เจือจางสาร quality control 1 และ 2 ด้วย deionized water ปริมาตร 250 ไมโครลิตร ผสม/ เขย่าให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วย vortex จากนั้นตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 5-10 นาที

3. การเตรียมสารละลาย wash buffer

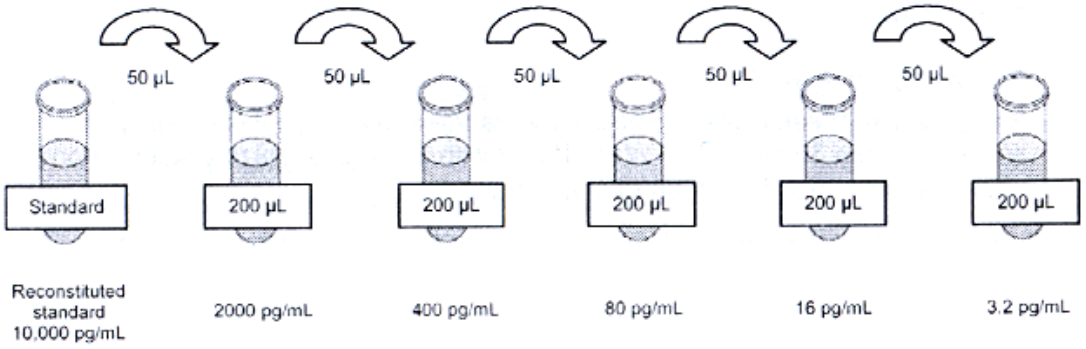
   เจือจางสารละลายเข้มข้น 10X wash buffer 60 มิลลิลิตร ใน deionized water 540 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้น้ำยา wash buffer 600 มิลลิลิตร

4. การเตรียมสารละลาย human cytokine standard

   ผสมสาร human cytokine standard ใน deionized water ปริมาตร 250 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ความเข้มข้น 10,000 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร ผสม/ เขย่าสารให้รวมเป็นเนื้อเดียวกันด้วย vortex ใช้สารละลาย human cytokine standard นี้เป็นสารละลายตั้งต้นความเข้มข้น 10,000 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร

5. การเตรียมสารละลาย standard

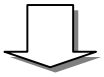
เขียนฉลากบนหลอดทดลอง polypropylene microfuge tube กำหนดความเข้มข้นเป็น 2,000, 400, 80, 16 และ 3.2 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร (standard 1-6) หลังจากนั้นเติมสารละลาย assay buffer ปริมาตร 200 ไมโครลิตรในแต่ละหลอด ใช้ปิเปตดูดสารละลาย human cytokine standard ความเข้มข้น 10,000 พิโคกรัม/ มิลลิลิตรที่เตรียมไว้ปริมาตร 50 ไมโครลิตรผสมลงในหลอดทดลองที่มีความเข้มข้น 2,000 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร จากนั้นทำซ้ำที่ความเข้มข้น 400, 80, 16 และ 3.2 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร เพื่อให้ได้สารละลายเจือจางในอัตราส่วนลดลงตามลำดับ **รูปที่** 3.1 ทั้งนี้ จะได้สารละลายที่มีความเข้มข้นสูงสุด (high standard) เป็น 10,000 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร และสารละลายที่มีความเข้มข้นต่ำสุดเป็น 3.2 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร อย่างไรก็ตาม ต้องกำหนดให้มีสารละลาย 0 พิโคกรัม/ มิลลิลิตร (ใช้ assay buffer) เป็น background หรือ zero standard ด้วย



รูปที่ 3.1 การเจือจางสารละลาย working standard

การทดสอบ ทำได้โดย

1. เตรียมสารละลาย assay buffer ปริมาตร 200 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม



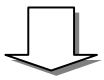
เขย่า 10 นาทีที่อุณหภูมิห้อง แล้วดูดเอาสาระลายออกด้วย vacuum

2. เติมสารละลาย standard หรือ control ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม

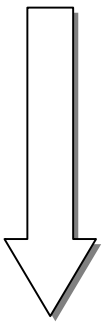
3. เติมสารละลาย assay buffer ปริมาตร 25 ไมโครลิตรลงในหลุม background และ sample

4. เติม sample ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในหลุม sample แต่ละหลุม

5. เติมสารละลาย mixing bottle ปริมาตร 25 ไมโครลิตร ลงในหลุม background, standard และ control

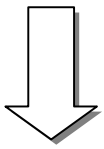


6. เติมสาร beads ลงในแต่ละหลุม



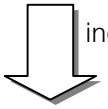
เขย่า incubate overnight ที่อุณหภูมิห้อง 4 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นดูดเอาสารละลายออกด้วย vacuum และล้างด้วยสารละลาย wash buffer ปริมาตร 200 ไมโครลิตร จำนวน 3 ครั้ง

7. เติมสารละลาย detection antibody ปริมาตร 50 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม



เขย่า incubate เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง

8. เติมสารละลาย Streptavidin-Phycoerythrin ปริมาตร 50 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุมทุกหลุม



incubate เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิห้อง

9. ล้างด้วย wash buffer 2 ครั้งๆ ละ 200 ไมโครลิตร

10. เติมสารละลาย sheath fluid ปริมาตร 100 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุม

11. นำเข้าเครื่องอ่าน Luminex (50 ไมโครลิตร, 50 bead per bead set)

ค่าอ้างอิงระดับความเข้มข้นของ MILLIPLEX® MAP human adipocyte magnetic bead panel

Adiponectin	Control 1: 1717-3565 pg/ml
	Control 2: 10181-21145 pg/ml
Leptin	Control 1: 775-1609 pg/ml
	Control 2: 4018-8245 pg/ml
Resistin	Control 1: 474-985 pg/ml
	Control 2: 2346-4873 pg/ml
IL-6	Control 1: 64-133 pg/ml
	Control 2: 336-698 pg/ml
MCP-1	Control 1: 75-155 pg/ml
	Control 2: 350-726 pg/ml

3.3.2.3 เครื่อง Body composition (InBody S20, Biospace)

หลักการการทำงานของเครื่องคือการวัดคุณสมบัติการนำไฟฟ้า ความต้านทานกระแสไฟฟ้า และความสามารถในการเก็บประจุของร่างกาย ซึ่งคุณสมบัติต่างๆเหล่านี้สัมพันธ์กับส่วนประกอบต่างๆของร่างกาย (body composition) ได้แก่ สารน้ำ โปรตีนและไขมันในร่างกาย ซึ่งมีความสามารถในการนำไฟฟ้าที่แตกต่างกันเมื่อกระแสไฟฟ้าไหลผ่านร่างกายจะสามารถคำนวณปริมาตรน้ำของร่างกาย (total body water;TBW) ปริมาณมวลของร่างกายที่ปราศจากไขมัน (fat free mass;FFM) และปริมาณกล้ามเนื้อได้ วิธีการวัดคือการนำแผ่น electrode แปะที่แขนและขา 2 ข้างของผู้ป่วย

พร้อมใส่ข้อมูลอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง เพศ หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยนอนอยู่นิ่ง หลังจากนั้นเครื่องจะใช้เวลาประมวลผล 3-5 นาทีและแสดงออกมาที่หน้าจอของเครื่อง ดัง**รูปที่** 3.2

รูปที่ 3.2 แสดงผลของการวิเคราะห์ body composition โดยเครื่อง InBody S20 Biospace

3.3.4 **การคำนวณและการให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย** (Operational Definitions)

ค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) = น้ำหนัก (กิโลกรัม)/ ส่วนสูง (เมตร)^2--------- (9)

normalized protein equivalent of nitrogen balance (nPNA)

= PNA/edema-free body weight ---------- (10)

= 6.25 x [urine urea nitrogen+(0.031xbody weight)]

+ ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ (กรัมต่อวัน) -------- (11)

Harris-Benedict' s equation (ใช้คำนวณ basal metabolic rate, BMR)

เพศหญิง BMR = 655 + [(9.6 x น้ำหนัก (กก.)) + (1.8 x ส่วนสูง (ซม.)) - (4.7 x อายุ (ปี)] ------ (12)

เพศชาย BMR = 66 + [(13.7 x น้ำหนัก (กก.)) + (5 x ส่วนสูง (ซม.)) - (6.8 x อายุ (ปี)] ------- (13)

หลังจากนั้นนำค่าที่ได้มาคูณด้วย Activity factor ดังนี้

- ออกกำลังกายน้อยมากหรือไม่มี คูณด้วย 1.2
- ออกกำลังกาย 1-3 วันต่อสัปดาห์ คูณด้วย 1.375
- ออกกำลังกาย 3-5 วันต่อสัปดาห์ คูณด้วย 1.55
- ออกกำลังกาย 6-7 วันต่อสัปดาห์ คูณด้วย 1.725

3.4 **การรวบรวมข้อมูล** (Data Collection)

ข้อมูลทั้งหมด และผลการตรวจสารต่างๆในเลือดและปัสสาวะ จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล (case record form) โดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.5 **การวิเคราะห์ข้อมูล** (Data Analysis)

การสรุปข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอรูปค่าเฉลี่ย สัดส่วน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ย geometric mean แผนภูมิรูปภาพ และกราฟเปรียบเทียบ

การทดสอบสมมติฐาน ใช้ unpaired t-test หากข้อมูลเก็บได้เป็นลักษณะการกระจายข้อมูลปกติ (normal distribution) หรือใช้ Mann-Whitney U test (Wilcoxon rank-sum test) ในกรณีที่ข้อมูลไม่เป็นลักษณะการกระจายข้อมูลปกติ และใช้ paired t-test เมื่อมีการเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันโดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 และค่าระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

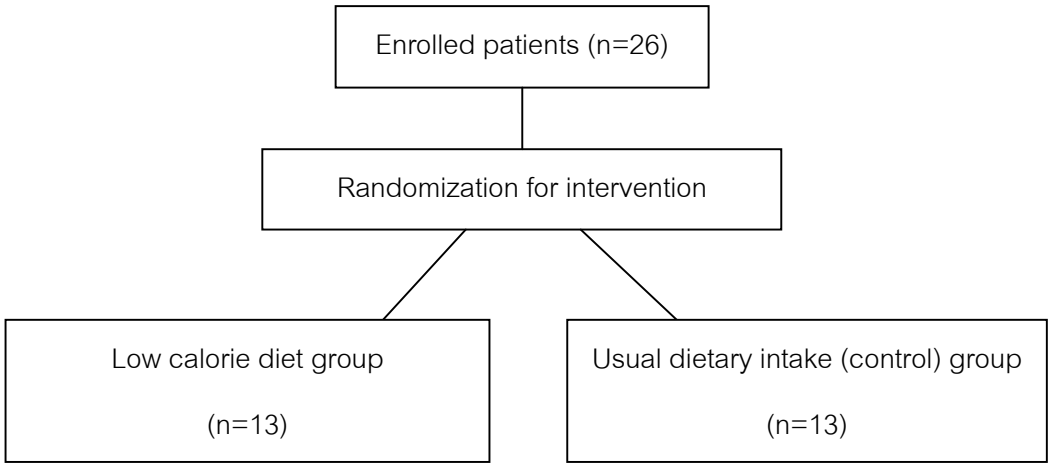
สถิติคำนวณด้วยโปรแกรม SPSS version 17

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 26 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองจำนวนกลุ่มละ 13 ราย **(รูปที่** 4.1)



รูปที่ 4.1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค IgAN ร่วมกับมี BMI ตั้งแต่ 23 กก/ตร.ม. ขึ้นไป โดยเป็นผู้ป่วยเพศชายทั้งหมด 11 คน (คิดเป็นร้อยละ 42.3) มีอายุระหว่าง 22 ถึง 76 ปี (เฉลี่ย 45 ปี) ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาเป็นยากลุ่ม ACEI หรือ ARB อย่างน้อย 1 ตัว มีผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันจำนวน 5 และ 3 ราย ตามลำดับ (คิดเป็นร้อยละ 19.2 และ 11.5) ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin และผู้ป่วยจำนวน 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 50) ที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีภาวะ metabolic syndrome (อิงตามเกณฑ์ของ IDF) ร่วมด้วย **(ตารางที่** 4.1)

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

Parameter(s)	Low calorie diet group (n=13)	Control group (n=13)	*P* value
เพศ (ชาย:หญิง)	6:7	5:8	-
Current medication(s)			
-ACEI หรือ ARB (ราย)	13 (100%)	13(100%)	-
-Coticosteroid (ราย)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	-
-Immunosuppressive drugs (ราย)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	-
-Statins (ราย)	7 (53.9%)	9 (69.2%)	-
Diabetes mellitus (ราย)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	-
Metabolic syndrome (ราย)	6 (46.1%)	7 (53.8%)	-
อายุเฉลี่ย (ปี)	45.5 ± 11.9 (27, 66)	45.4 ± 16.2 (22, 76)	*NS*
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	164.0 ± 9.1 (153, 180)	164.69 ± 7.8 (152, 176)	*NS*
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	76.9 ± 1.6 (53.3, 112.5)	78.0 ± 1.4 (56 , 108.8)	*NS*
BMI (กก./ตร.ม.)	28.5 ± 4.9 (23, 39.9)	28.7 ± 4.8 (23.3, 36.4)	*NS*
เส้นรอบเอว (เซนติเมตร)	94.7 ± 11.1 (83, 121)	97.1 ± 9.8 (85, 118)	*NS*
Systolic BP (มม.ปรอท)	126.1 ± 8.5 (110, 140)	129.8 ± 14.7 (110, 151)	*NS*
Diastolic BP (มม.ปรอท)	77.1 ± 5.3 (70, 85)	74.9 ± 9.9 (55, 90)	*NS*
24-hour urine protein (กรัม/วัน)	1.48 ± 0.66 (0.50, 2.88)	1.45 ± 0.98 (0.51, 3.23)	*NS*

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

Parameter(s)	Low calorie diet group (n=13)	Control group (n=13)	*P* value
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.5 ± 0.7 (0.6, 3.8)	1.6 ± 0.9 (0.6, 4.2)	*NS*
GFR (มล./นาที/1.73ตร.ม.)	65.5 ± 2.2 (26.2, 113.1)	62.2 ± 2.5 (23.4, 95.5)	*NS*
Body fat (ร้อยละ)	26.2 ± 1.2 (11.9, 57.3)	25.4 ± 1.1 (7.8, 39.1)	*NS*
Serum uric acid (มก./ดล.)	7.4 ± 1.4 (4.5, 9.4)	7.4 ± 1.7 (3.2, 10.4)	*NS*
Serum albumin (มก./ดล.)	4.1 ± 0.3 (3.5, 4.6)	4.1 ± 0.3 (3.4, 4.5)	*NS*
Fasting blood sugar (มก./ดล.)	111.9 ± 51.9 (73, 275)	108.3 ± 23.4 (82, 164)	*NS*
Total cholesterol (มก./ดล.)	228.3 ± 59.3 (156, 377)	210.5 ± 40. (139, 269)	*NS*
Triglyceride (มก./ดล.)	176.8 ± 97.3 (93, 450)	148.8 ± 60.1 (81, 276)	*NS*
LDL (มก./ดล.)	153.7 ± 41.7 (100, 241)	139.8 ± 37.3 (81, 189)	*NS*
HDL (มก./ดล.)	53.0 ± 16.5 (33, 96)	52.6 ± 15.7 (28, 86)	*NS*
nPNA (กรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.8 ± 0.1 (0.5, 1.0)	0.9 ± 0.2 (0.6, 1.3)	*NS*
24-hour urine sodium (มก./วัน)	3,437.0 ± 1,864.6 (1673.5, 7728.9)	4,841.6 ± 1,614.9 (1668.4, 7257.2)	*NS*

แสดงผลเป็น mean±SD และ (min,max)

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ BMI และความดันโลหิตเมื่อเริ่มต้นเข้าการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=1.00) โดยมี BMI เฉลี่ยรวม 28.59 กก/ ตร.ม. ในผู้ป่วยกลุ่ม low calorie-diet มีสัดส่วนปริมาณไขมันในร่างกายและค่าเฉลี่ยเส้นรอบเอวเท่ากับร้อยละ 26.16 ± 1.24 และ 94.69 ซม. ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้มีการจำกัดปริมาณพลังงานในอาหาร (กลุ่มควบคุม) มีสัดส่วนปริมาณไขมันในร่างกายเท่ากับร้อยละ 25.40 ± 1.06 แต่มีค่าเฉลี่ยเส้นรอบเอวมากกว่า (97.12 ± 9.77 ซม.) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยกลุ่ม low calorie-diet มีค่าเท่ากับ1.48 ± 0.66 กรัม/วัน (โดยมีค่ามากที่สุดเท่ากับ 2.88 กรัม/วัน) ค่าเฉลี่ยของค่า serum creatinine และ GFR เท่ากับ 1.47 ± 0.79 มก/ดล และ 65.56 ± 2.24 มล/นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มควบคุม

ไม่พบความแตกต่างระหว่างระดับไขมันในเลือด (total cholesterol, LDL, HDL และ triglyceride) ระดับกรดยูริก อัลบูมินในเลือด ค่า nNA และ 24-hr urine Na ในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

4.2 ผลการศึกษา

4.2.1 ผลของการลดน้ำหนักต่อปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ

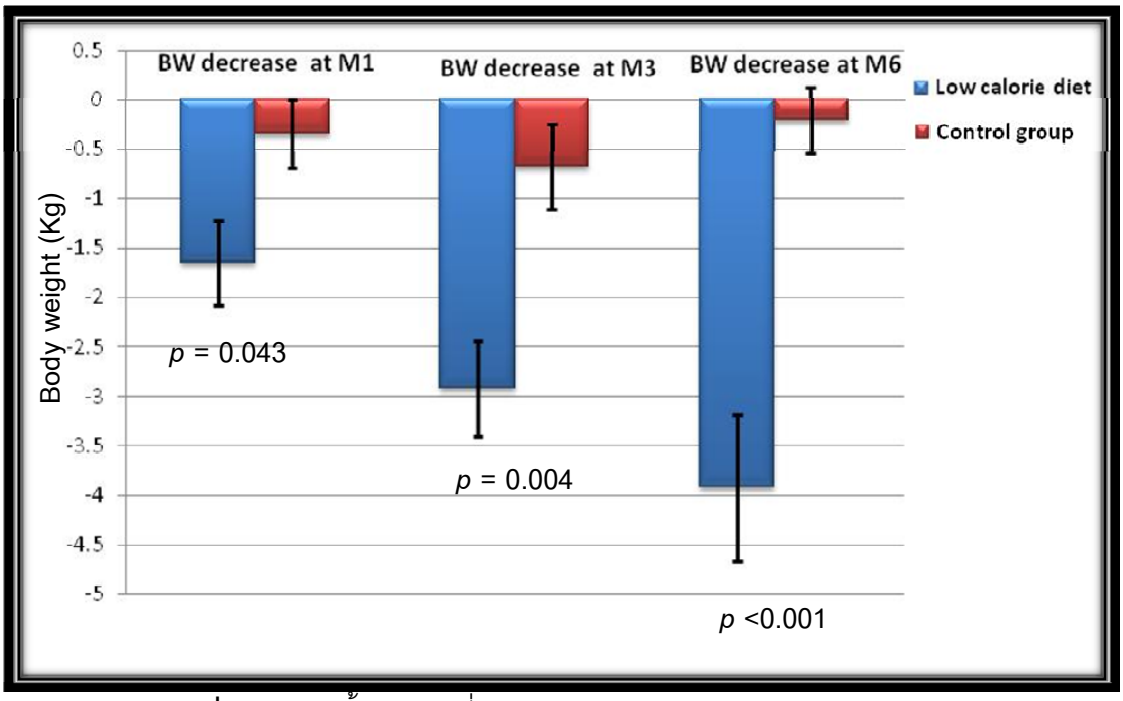
ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถดำเนินการได้ตามแผนการรักษาที่กำหนดไว้ คือมีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 23.07) ความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 130 มม.ปรอท 24 ราย และความดันไดแอสโตลิกน้อยกว่า 85 มม.ปรอท 23 ราย พบว่าผู้ป่วย low calorie-diet ได้รับพลังงานเฉลี่ย 1,307.14 ± 171.82 กิโลแคลอรี่/วัน ต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับพลังงานเฉลี่ย 1,772.22 ± 315.35 กิโลแคลอรี่/วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.01) หลังสิ้นสุดการศึกษาพบว่ากลุ่มทดสอบมีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 3.92 ± 2.67 กก. (คิดเป็นร้อยละ 5.10 ± 3.25) จาก 76.88 ± 1.62 เป็น 72.95 ± 1.56 กก. เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีน้ำหนักลดลงเพียง 0.20 ± 1.22 กก. (p<0.001) **(แผนภูมิกราฟที่ 4.1 และ 4.2)** และพบว่ากลุ่มทดสอบมีปริมาณ proteinuria ลดลง 0.66 ± 0.42 กรัม/วัน (คิดเป็นร้อยละของโปรตีนที่ลดลงเท่ากับ 45.23 ± 15.36) จาก 1.48 ± 0.66 ไปเป็น 0.82 ± 0.39 กรัม/วัน (p<0.001) โดยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของปริมาณโปรตีนที่รับประทานคือ 0.87 ± 0.32 และ 0.91 ± 0.18 กรัม/กิโลกรัม/วัน (p=0.46) ในกลุ่มทดสอบและกลุ่มควบคุมตามลำดับ **(ตารางที่ 4.2, 4.3 แผนภูมิกราฟที่ 4.3 และ 4.4)**

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลของผู้ป่วยที่หลังสิ้นสุดการศึกษา ณ เดือนที่ 6

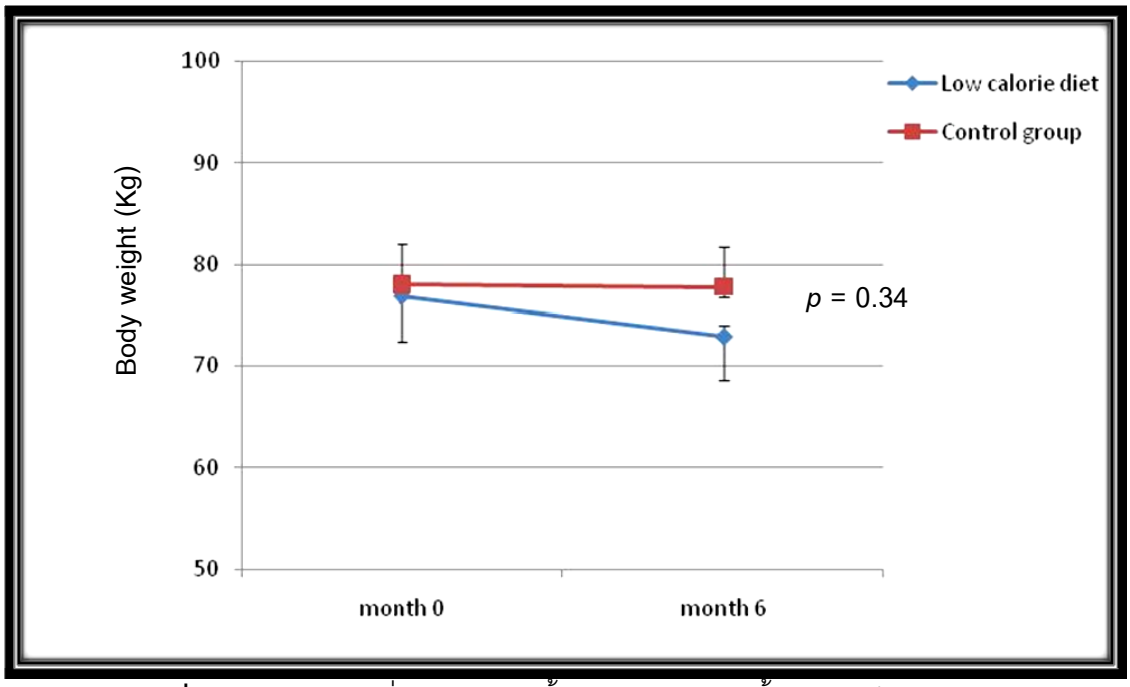
	Low calorie diet group (n=13)	Control group (n=13)	*P* value
ปริมาณพลังงานที่ได้รับต่อวัน (กิโลแคลอรี่)	1,307.1 ± 171.8	1,772.2 ± 315.3	0.01
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	72.9 ± 1.5	77.8 ± 1.4	*NS*
BMI (กก./ม^2)	27.0 ± 4.8	28.5 ± 4.6	*NS*
เส้นรอบเอว (เซนติเมตร)	91.6 ± 11.5	96.2 ± 10.0	*NS*
Systolic BP (มม.ปรอท)	121.4 ± 10.6	123.5 ± 5.7	*NS*
Diastolic BP (มม.ปรอท)	76.2 ± 8.9	78.8 ± 3.4	*NS*
24-hour urine protein(กรัม/วัน)	0.8 ± 0.4	1.7 ± 1.3	0.03
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.5 ± 0.7	1.6 ± 1.0	*NS*
GFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	65.9 ± 2.4	65.9 ± 2.7	*NS*
Body fat (ร้อยละ)	23.1 ± 1.2	24.8 ± 1.1	*NS*
Serum uric acid (มก./ดล.)	7.8 ± 1.7	7.4 ± 1.7	*NS*
Serum albumin (มก./ดล.)	4.3 ± 0.3	4.06 ± 0.3	0.02
Fasting blood sugar (มก./ดล.)	107.3 ± 35.4	102.1 ± 20.5	*NS*
Total cholesterol (มก./ดล.)	207.2 ± 43.7	202.1 ± 42.8	*NS*
Triglyceride (มก./ดล.)	146.1 ± 67.5	133.5 ± 43.6	*NS*
LDL (มก./ดล.)	136.9 ± 37.8	132.6 ± 43.3	*NS*
HDL (มก./ดล.)	53.5 ± 12.4	52.6 ± 12.7	*NS*
nPNA (กรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2	*NS*
24-hour urine sodium (มก./วัน)	4,721.0 ± 2,736.0	5,329.0 ± 1,680.0	*NS*

ตารางที่ 4.3 การเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาระหว่างเดือนที่ 1 และ 6

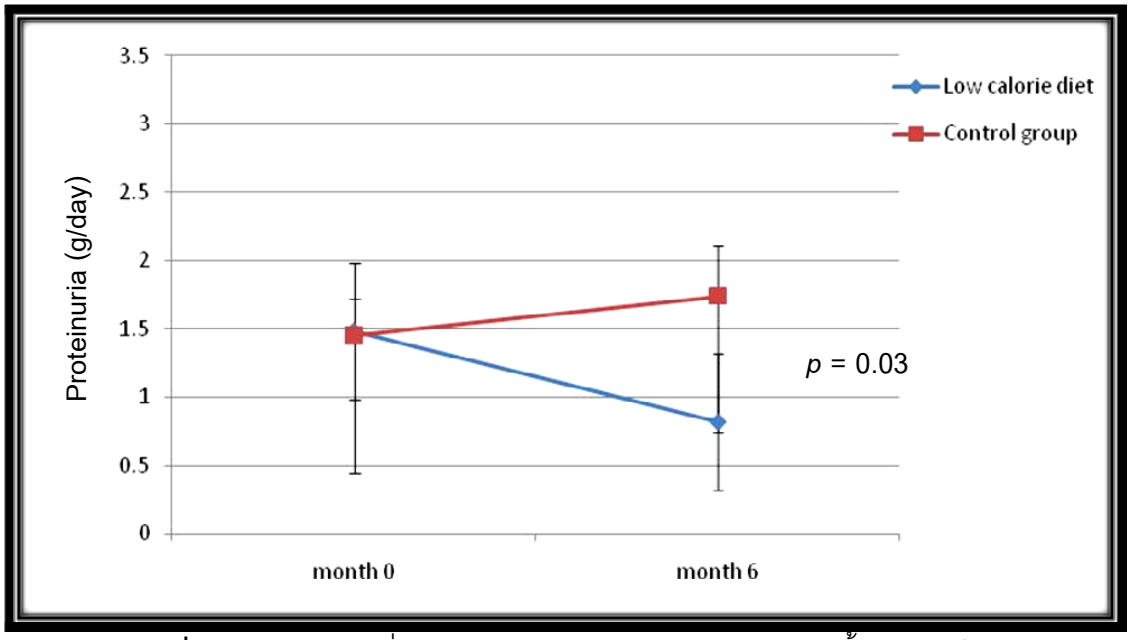
	Low calorie diet group (n=13)	Control group (n=13)	*P* value
Body weight decrease (กิโลกรัม)	3.92 ± 2.67	0.20 ± 1.22	<0.001
Percentage of body weight decrease (ร้อยละ)	5.10 ± 3.25	0.17 ± 1.65	<0.001
Amount of urine protein reduction (กรัม/วัน)	0.66 ± 0.42	-0.28 ± 0.63	<0.001
Percentage of proteinuria decrease (ร้อยละ)	45.23 ± 15.36	-24.55 ± 47.40	<0.001



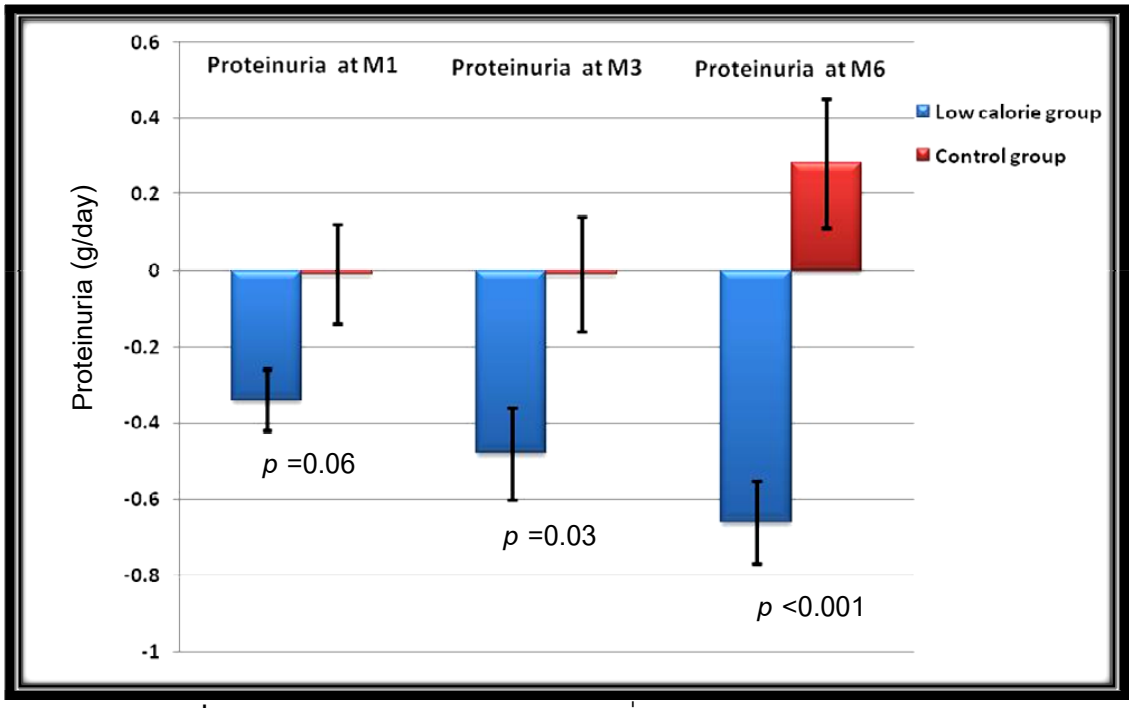
แผนภูมิกราฟที่ 4.1 แสดงน้ำหนักตัวที่ลดลง (change of body weight) ในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา



แผนภูมิกราฟที่ 4.2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวก่อนและสิ้นสุดการศึกษา
(แสดงค่าเป็น mean และ SE)



แผนภูมิกราฟที่ 4.3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะก่อนและสิ้นสุดการศึกษา
(แสดงค่าเป็น mean และ SE)



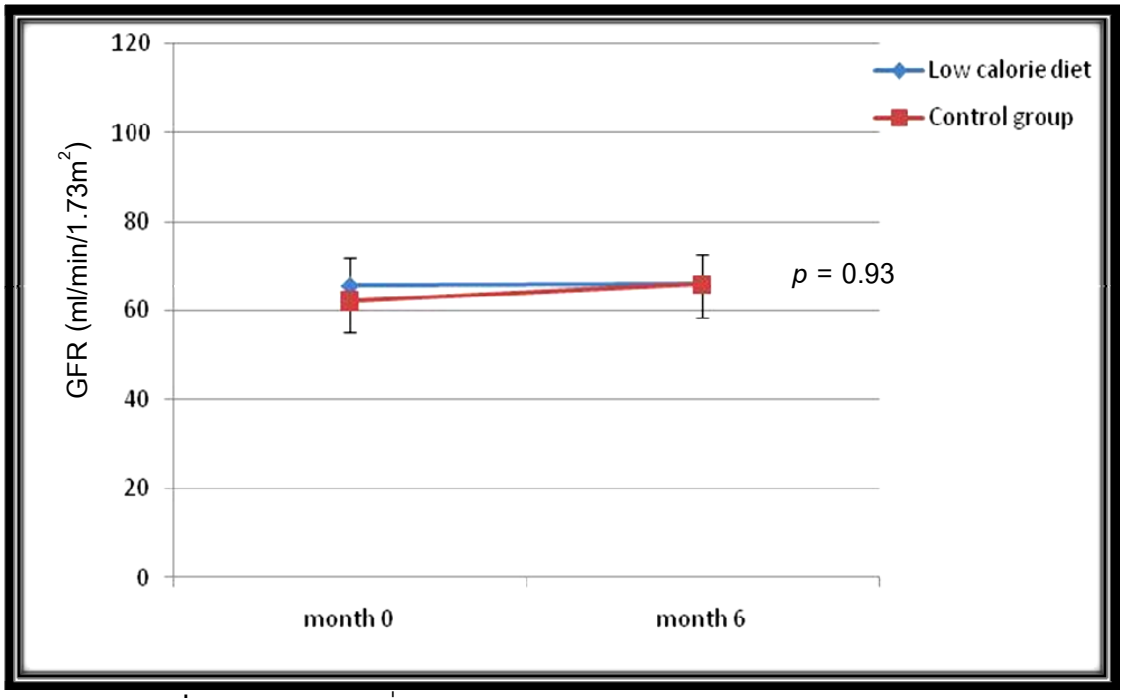
แผนภูมิกราฟที่ 4.4 แสดงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง (amount of proteinuria reduction) ในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา

4.2.2 ผลของการลดน้ำหนักต่อค่า serum creatinine, GFR และค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ

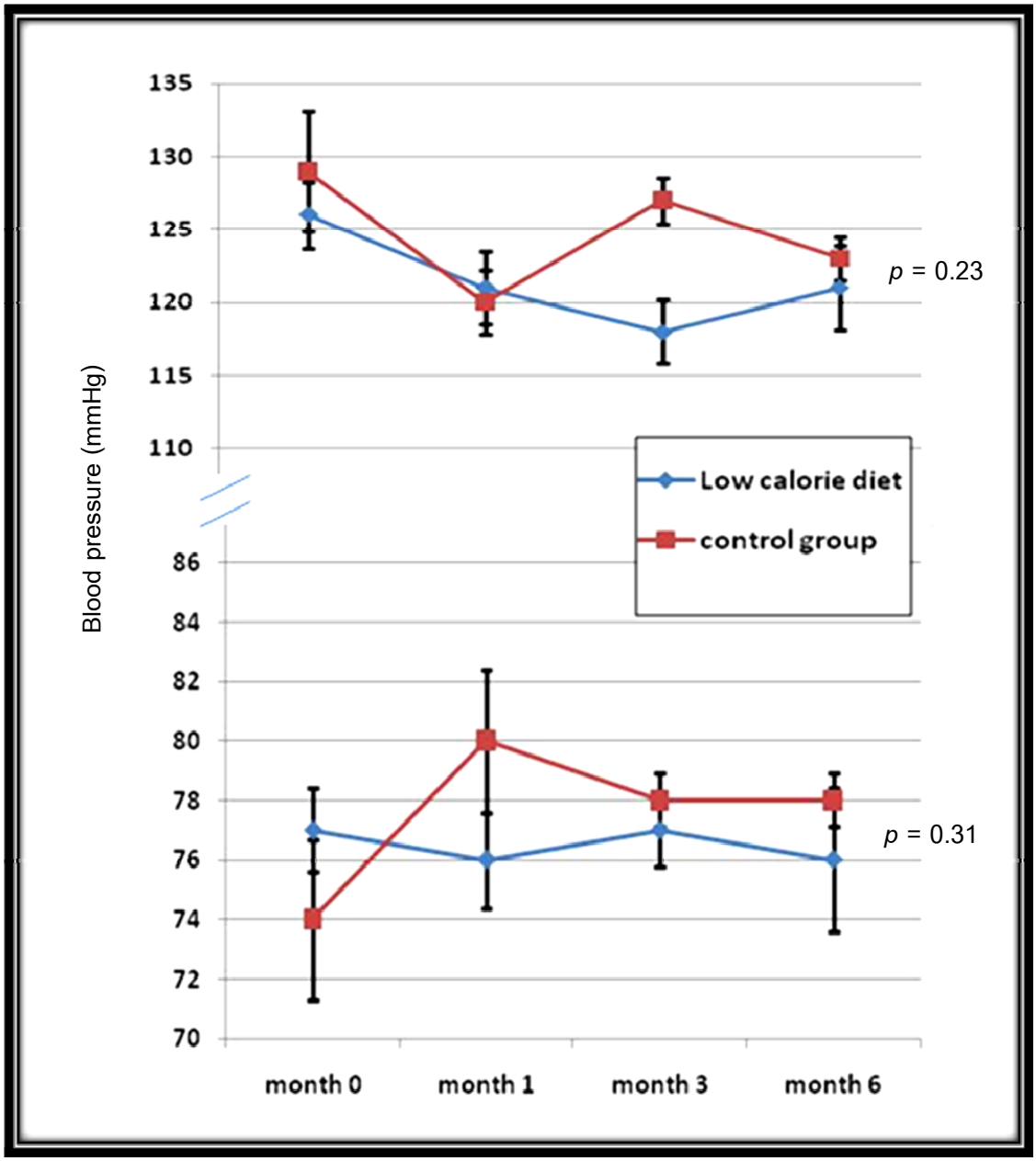
ไม่พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของค่า serum creatinine และค่า GFR ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน มีค่า serum creatinine จาก 1.47 ± 0.79 ลดลงเป็น 1.46 ± 0.73 มก/ดล (p=0.78) และค่า GFR จาก 65.56 ± 2.24 ไปเป็น 65.87 ± 2.44 มล/นาที/1.73ม^2 (p=0.93) **(ตารางที่** 4.2 และ **แผนภูมิกราฟที่** 4.5)

นอกจากนี้ค่าความดันโลหิต systolic และ diastolic ในกลุ่มที่ได้รับ low calorie-diet มีค่าลดลงจาก 126.15 ± 8.53 ไปเป็น 121.38 ± 10.63 มม.ปรอท และ 77.15 ± 5.28 ไปเป็น 76.23 ± 8.98 มม.ปรอท แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบด้วย pair's T test (p=0.79 และ 0.23 ตามลำดับ) **(แผนภูมิกราฟที่** 4.6) หากเปรียบเทียบความดันโลหิตของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ low calorie-diet และกลุ่มควบคุมพบว่า กลุ่มที่ได้รับ low calorie-diet มีค่าความดันโลหิต systolic และ

diastolic น้อยกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (121.38 ± 10.63 *vs* 123.46 ± 5.66 และ 76.23 ± 8.98 *vs* 78.77 ± 3.39 มม.ปรอท ตามลำดับ)



แผนภูมิกราฟที่ 4.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า GFR (แสดงค่าเป็น mean และ SE)



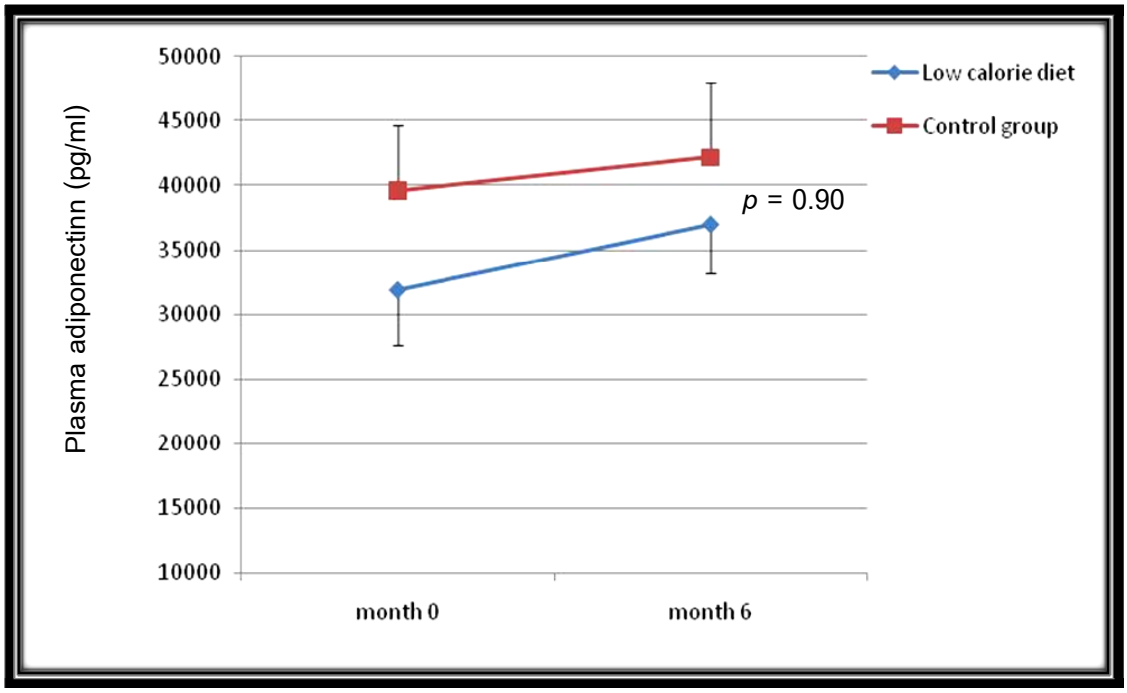
แผนภูมิกราฟที่ 4.6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิต

ในส่วนของ laboratory parameter อื่น ได้แก่ ปริมาณไขมันในร่างกาย (percent body fat), serum uric acid, fasting blood sugar และ lipid profile เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ low calorie-diet และกลุ่มควบคุม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นค่า serum

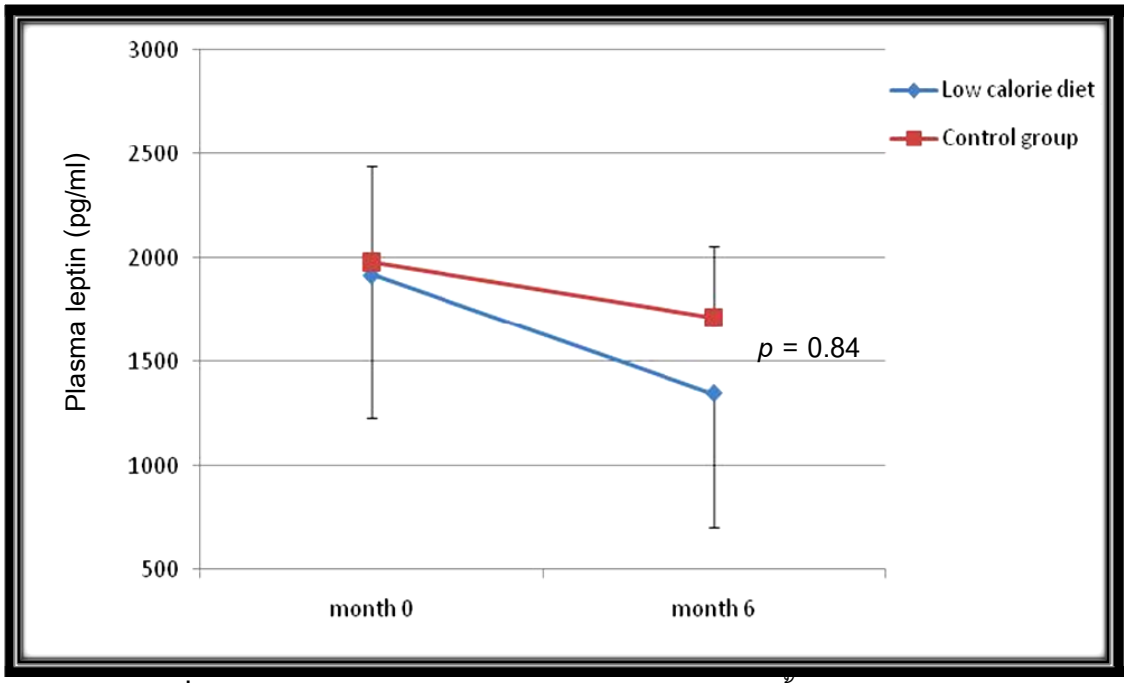
albumin พบว่าในกลุ่ม low calorie-diet มีค่าสูงขึ้นหลังเวลาผ่านไป 6 เดือน คือเพิ่มจาก 4.11 ± 0.30 ไปเป็น 4.3 ± 0.26 มก/ดล และมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.02)

4.2.3 ผลของการลดน้ำหนักต่อปริมาณ cytoadipokine ในปัสสาวะ

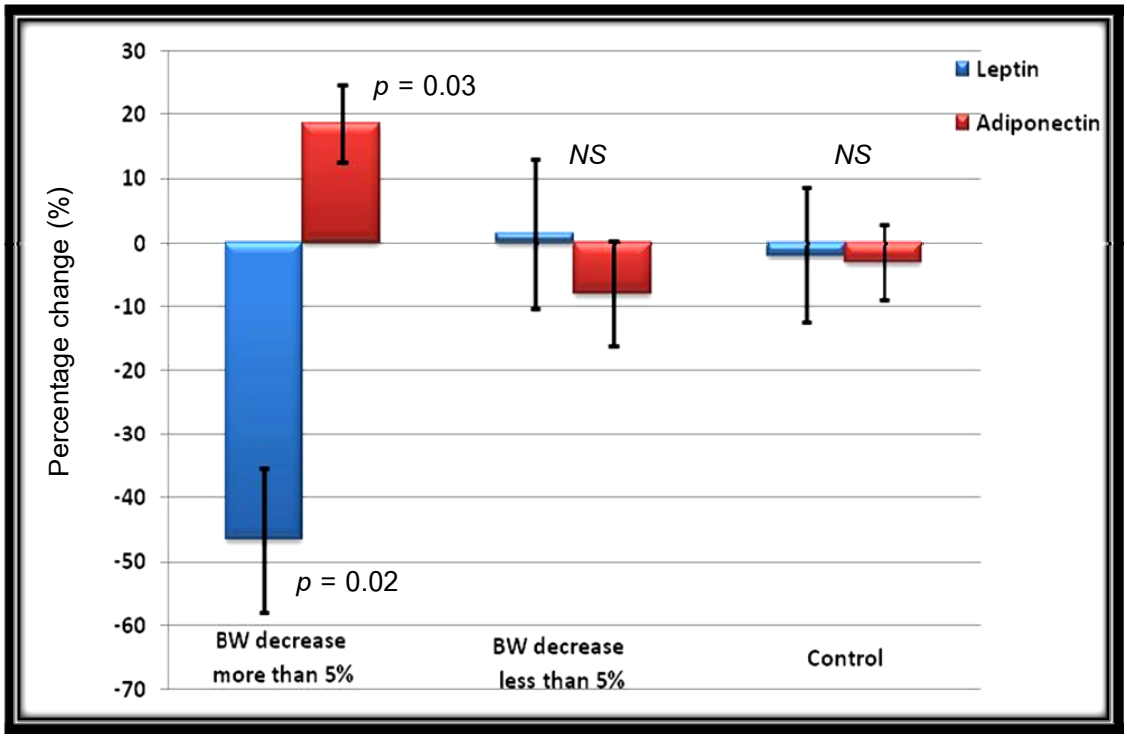
จากการศึกษาระดับ และ percentage change ของ plasma cytoadipokine ได้แก่ leptin, adiponectin, reisistin, IL-6 และ MCP-1 ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลงพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ low calorie-diet และกลุ่มควบคุม แต่หากทำการศึกษาแบบ subgroup analysis ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ low calorie-diet เฉพาะที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตั้งต้นจะพบว่า ระดับ plasma leptin มีระดับลดลง 572.43 ± 496.75 พิโคกรัม/มล (คิดเป็นร้อยละ 46.54 ± 27.60) และ adiponectin มีระดับเพิ่มขึ้น 5,067.2 พิโคกรัม/มล (คิดเป็นร้อยละ 18.57 ± 14.71) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.02 และ p=0.03 ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนในกลุ่ม low calorie-diet ที่มีน้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 พบว่าระดับ plasma cytoadipokine หลังสิ้นสุดการศึกษาไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับช่วงเริ่มต้น (**แผนภูมิกราฟที่ 4.7 ถึง 4.10 ตารางที่ 4.4 และ 4.5**)



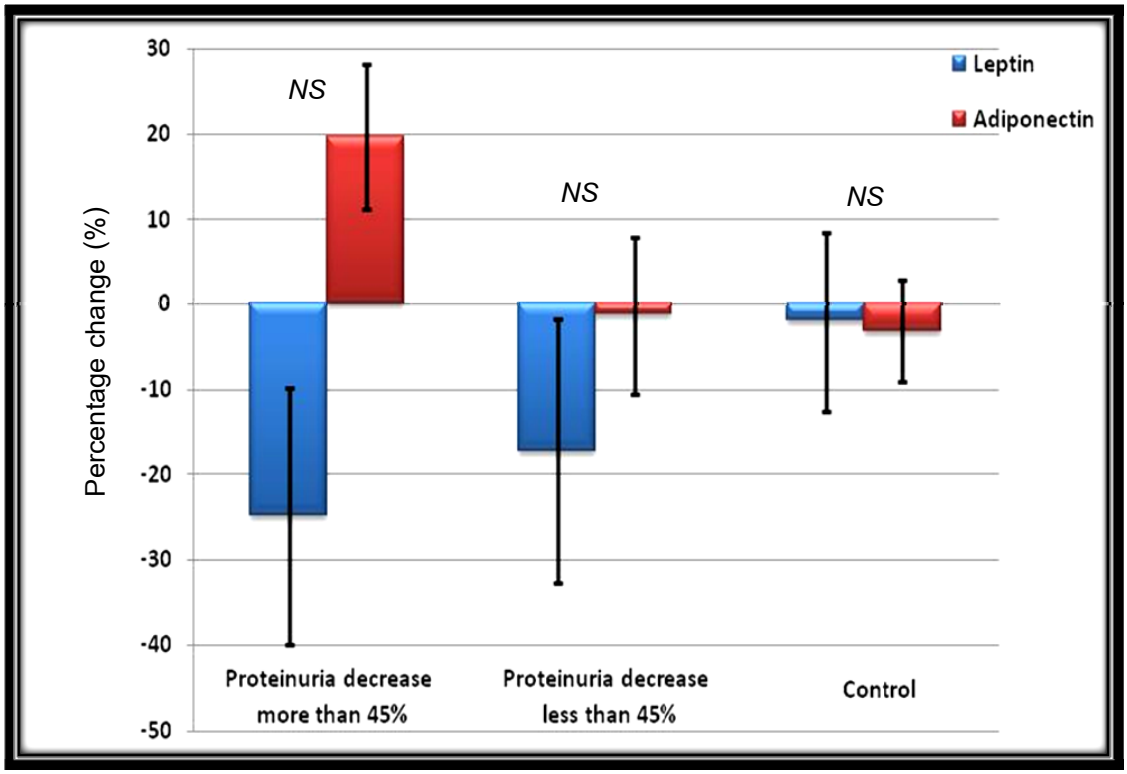
แผนภูมิกราฟที่ 4.7 แสดงค่าของระดับ plasma adiponectin ในผู้ป่วยทั้งหมดก่อนและหลังการศึกษา (แสดงค่าเป็น mean และ SE)



แผนภูมิกราฟที่ 4.8 แสดงค่าของระดับ plasma leptin ในผู้ป่วยทั้งหมดก่อนและหลังการศึกษา (แสดงค่าเป็น mean และ SE)



แผนภูมิกราฟที่ 4.9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma leptin และ adiponectin เมื่อแบ่งผู้ป่วยกลุ่ม low-calorie diet ออกเป็นกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 จากค่าตั้งต้น



แผนภูมิกราฟที่ 4.10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma leptin และ adiponectin เมื่อแบ่งผู้ป่วยกลุ่ม low-calorie diet ออกเป็นกลุ่มที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 45 จากค่าตั้งต้น

หากวิเคราะห์แบบ subgroup analysis ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ low calorie-diet โดยแยกตามปริมาณของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะออกเป็นกลุ่มที่มีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 45 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma cytoadipokine แบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 จากค่าตั้งต้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

Plasma cytoadipokines	**เดือนที่ 1**	**เดือนที่ 6**	Percentage change (%) (mean±SD)	*P* value
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 (6 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	4.61±3.00	4.49±2.61	(-) 3.74 ± 56.23	0.79
MCP-1(pg/ml)	256.31±147.08	199.10±120.50	(-) 22.12± 16.18	0.25
Leptin (pg/ml)	1,920.39±1,684.15	1,347.96±1,582.18	(-) 46.54± 27.60	0.02
ADPN (pg/ml)	31,893.78±10,522.0	36,960.97±9,337.15	(+) 18.57 ± 14.71	0.03
Resistin (pg/ml)	23,645.35±12,370.11	17,316.41±5,843.11	(-) 20.39± 23.95	0.79
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 (7 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	3.33±5.16	2.87±1.70	(-) 19.71 ± 97.73	0.45
MCP-1(pg/ml)	171.12±52.64	138.58±45.18	(-) 17.25 ± 17.10	0.72
Leptin (pg/ml)	1,670.32±1,164.0	1,745.14±1,390.45	(+) 1.43 ± 31.16	0.61
ADPN (pg/ml)	43,091.45±18,287.68	36,921.07±9,781.01	(-) 8.01 ± 21.74	0.66
Resistin (pg/ml)	15,050.50±4,510.19	12,624.20±3,213.97	(-) 13.62 ± 13.97	0.61
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม (13 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	3.04±2.79	3.43±3.42	(+) 1.95± 70.68	*NS*
MCP-1 (pg/ml)	176.33±81.22	147.67±58.41	(-) 13.57 ± 16.53	*NS*
Leptin (pg/ml)	1,982.21±1,516.08	1,713.25±1,191.32	(-) 1.97 ± 37.86	*NS*
ADPN (pg/ml)	39,632.03±17,333.97	42,172.18±20,042.78	(+) 3.12 ± 21.20	*NS*
Resistin (pg/ml)	19,382.89±10,321.90	15,146.42±9,109.90	(-) 19.50 ± 28.68	*NS*

คำย่อ: ADPN = adiponectin, IL-6 = interleukin-6

(+) Increase, (-) Decrease

ตารางที่ 4.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma cytoadipokine แบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 45 จากค่าตั้งต้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

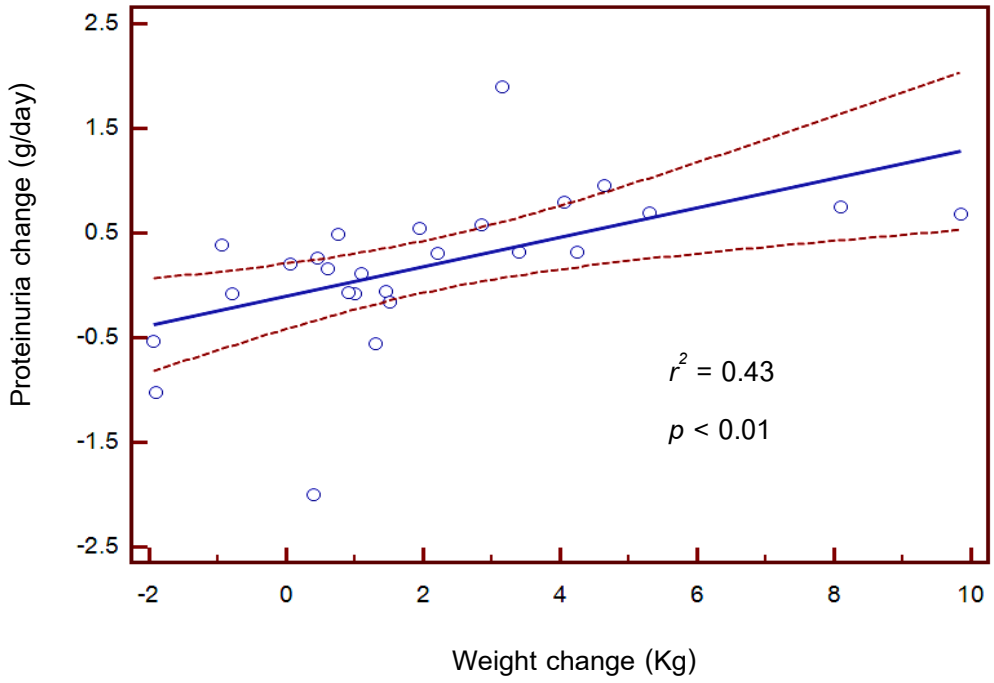
Plasma cytoadipokines	**เดือนที่ 1**	**เดือนที่ 6**	Percentage change (%) (mean±SD)	*P* value
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากกว่าร้อยละ 45 (6 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	4.15±2.72	5.81±5.15	(+) 20.19 ± 101.66	0.96
MCP-1 (pg/ml)	185.46±75.82	145.33±56.53	(-) 1.61 ± 1.75	0.81
Leptin (pg/ml)	2,242.00±1,797.52	1,877.59 ±1,737.03	(-) 16.98 ± 35.32	0.52
ADPN (pg/ml)	32,212.74±14,510.96	34,084.84±11,313.73	(+) 11.63 ± 23.26	0.22
Resistin (pg/ml)	16,219.39±3,785.69	14,797.21±2,959.31	(-) 1.74 ± 18.08	0.18
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงน้อยกว่าร้อยละ 45 (7 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	3.16±1.81	2.31±2.50	(-) 32.67 ± 58.55	0.34
MCP-1 (pg/ml)	231.84±136.95	184.67±112.32	(-) 2.16 ± 1.61	0.28
Leptin (pg/ml)	1,469.47±1,140.0	1,216.35±864.34	(-) 23.04 ± 41.36	0.31
ADPN (pg/ml)	42,818.06±16,068.0	39,386.33±6,820.66	(-) 0.35 ± 22.71	0.66
Resistin (pg/ml)	21,415.62±12,694.61	14,783.52±6,583.19	(-) 26.12 ± 12.27	0.50
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม (13 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	3.04±2.79	3.43±3.42	(+) 1.95± 70.68	*NS*
MCP-1 (pg/ml)	176.33±81.22	147.67±58.41	(-) 13.57 ± 16.53	*NS*
Leptin (pg/ml)	1,982.21±1,516.08	1,713.25±1,191.32	(-) 1.97 ± 37.86	*NS*
ADPN (pg/ml)	39,632.03±17,333.97	42,172.18±20,042.78	(+) 3.12 ± 21.20	*NS*
Resistin (pg/ml)	19,382.89±10,321.90	15,146.42±9,109.90	(-) 19.50 ± 28.68	*NS*

คำย่อ: ADPN = adiponectin, IL-6 = interleukin-6

(+) Increase, (-) Decrease

4.2.4 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวที่ลดลงและปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ

จากความสัมพันธ์ระหว่างค่าน้ำหนักตัวที่ลดลง (percentage of weight reduction) และปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มีค่าลดลง (percentage of proteinuria reduction) พบความสัมพันธ์โดยมีค่า r = 0.65 และ r^2 = 0.43 (p<0.01) แสดงใน**แผนภูมิกราฟที่** 4.11



แผนภูมิกราฟที่ 4.11 แสดงความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวที่ลดลงและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง

4.2.5 ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้มากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตั้งต้น

มีผู้ป่วยที่น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 23.07) น้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 จำนวน 20 ราย หลังสิ้นสุดการศึกษาพบว่ากลุ่มที่น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 6.03 ± 2.38 กก. (คิดเป็นร้อยละ 7.78 ± 2.62) จาก 78.08 ± 19.06 เป็น 72.05 ± 17.97 กก. เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่น้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 มีน้ำหนักลดลง 0.87 ± 1.49 กก. (p<0.001) **(ตารางที่ 4.6 และ4.7)** และพบว่ากลุ่มที่น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 มี

ปริมาณ proteinuria ลดลง 0.70 ± 0.21 กรัม/วัน (คิดเป็นร้อยละของโปรตีนที่ลดลงเท่ากับ 45.21 ± 8.34) จาก 1.58 ± 0.55 ไปเป็น 0.88 ± 0.41 กรัม/วัน (p=0.003)

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแบ่งตามร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง

	กลุ่มที่น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 (n=6)	**กลุ่มที่น้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 (n=20)**	*P* value
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	78.1 ± 19.1	77.3 ± 14.2	*NS*
Systolic BP (มม.ปรอท)	126.8 ± 6.3	128.4 ± 13.3	*NS*
Diastolic BP (มม.ปรอท)	75.3 ± 4.5	76.3 ± 8.7	*NS*
24-hour urine protein(กรัม/วัน)	1.58 ± 0.5	1.43 ± 0.9	*NS*
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.8 ± 1.1	1.5 ± 0.8	*NS*
GFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	55.8 ± 22.6	66.3 ± 23.8	*NS*

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลของผู้ป่วยที่หลังสิ้นสุดการศึกษา ณ เดือนที่ 6 แบ่งตามร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง

	กลุ่มที่น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 (n=6)	**กลุ่มที่น้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 (n=20)**	*P* value
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	72.1 ± 17.9	76.4 ± 14.2	*NS*
Systolic BP (มม.ปรอท)	124.7 ± 15.2	121.7 ± 5.5	*NS*
Diastolic BP (มม.ปรอท)	72.2 ± 11.4	76.7 ± 4.8	*NS*
24-hour urine protein(กรัม/วัน)	0.88 ± 0.41	1.39 ± 1.19	*NS*
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.8 ± 0.9	1.4 ± 0.8	*NS*
GFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	56.6 ± 23.4	68.6 ± 25.7	*NS*
น้ำหนักที่ลดลง (กิโลกรัม)	6.03 ± 2.38	0.87 ± 1.5	<0.001
ร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง	7.8 ± 2.6	1.1 ± 2.0	<0.001
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง (กรัม/วัน)	0.70 ± 0.21	0.03 ± 0.74	0.003
ร้อยละของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง	45.2 ± 8.3	0.2 ± 11.6	0.01

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตั้งต้นจะพบว่า ระดับ plasma leptin มีระดับลดลงจาก 1,920.4 ± 1,684.15 เป็น 1,348.0 ± 1,582.18 พิโคกรัม/มล (คิดเป็นร้อยละ 46.54 ± 27.60) และ adiponectin มีระดับเพิ่มขึ้นจาก 31,894.0 ± 10,522.0 เป็น 36,961.0 ± 9,337.16 พิโคกรัม/มล (คิดเป็นร้อยละ 18.57 ± 14.71) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.009 และ p=0.018 ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 **(ตารางที่ 4.8)**

ตารางที่ 4.8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ plasma cytoadipokine แบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักตั้งต้น

Plasma cytoadipokines	**เดือนที่ 1**	**เดือนที่ 6**	Percentage change (%) (mean±SD)	*P* value
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 (6 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	4.6±3.0	4.4±2.6	(-) 3.7 ± 56.2	*NS*
MCP-1 (pg/ml)	256.3±147.1	199.1±120.5	(-) 22.1± 16.2	*NS*
Leptin (pg/ml)	1,920.4±1,684.1	1,347.9±1,582.2	(-) 46.5± 27.6	0.009
ADPN (pg/ml)	31,893.8±10,522.0	36,960.9±9,337.1	(+) 18.6 ± 14.7	0.018
Resistin (pg/ml)	23,645.3±12,370.1	17,316.4±5,843.1	(-) 20.4± 23.9	*NS*
การเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 (20 ราย)				
IL-6 (pg/ml)	3.2 ± 2.9	3.1 ± 3.6	(-) 5.6 ± 79.3	*NS*
MCP-1 (pg/ml)	174.5 ± 71.0	144.5 ± 53.1	(-) 14.8 ± 16.4	*NS*
Leptin (pg/ml)	1,899.2 ± 1,440.7	1,698.2 ± 1,150.9	(-) 0.8 ± 34.8	0.009
ADPN (pg/ml)	42,494.0 ± 18,961.2	38,683.0 ± 14,890.9	(-) 4.8 ± 20.9	0.018
Resistin (pg/ml)	1,977.4 ± 8,843.5	1,691.1 ± 7,563.0	(-) 17.4 ± 24.3	*NS*

คำย่อ: ADPN = adiponectin, IL-6 = interleukin-6

(+) Increase, (-) Decrease

เมื่อแยกวิเคราะห์ในกลุ่มที่ได้รับ low-calorie diet ในกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตั้งต้นจะพบว่าน้ำหนักที่ลดลงเท่ากับ 6.03 ± 2.48 (คิดเป็นร้อยละ 7.8) และ 2.11 ± 1.14 กิโลกรัม (คิดเป็นร้อยละ 2.8) ตามลำดับ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงในกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 มีค่าเท่ากับ 0.70 ± 0.21 กรัม/วัน ซึ่งมีค่ามากกว่ากลุ่มที่มีน้ำหนัก

ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 แต่ไม่พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.1) **(ตารางที่ 4.9 และ 4.10)**

ตารางที่ 4.9 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแบ่งตามร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ low-calorie diet

	กลุ่มที่น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 (n=6)	**กลุ่มที่น้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 (n=7)**	*P* value
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	78.1 ± 19.1	75.8 ± 14.8	*NS*
Systolic BP (มม.ปรอท)	126.8 ± 6.3	125.6 ± 10.5	*NS*
Diastolic BP (มม.ปรอท)	75.3 ± 4.5	78.7 ± 5.7	*NS*
24-hour urine protein(กรัม/วัน)	1.58 ± 0.5	1.40 ± 0.8	*NS*
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.8 ± 1.1	1.4 ± 0.3	*NS*
nPNA (กรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.1	*NS*

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลของผู้ป่วยที่หลังสิ้นสุดการศึกษา ณ เดือนที่ 6 แบ่งตามร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ low-calorie diet

	กลุ่มที่น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 (n=6)	**กลุ่มที่น้ำหนักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 (n=7)**	*P* value
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	72.1 ± 17.9	73.7 ± 14.7	*NS*
Systolic BP (มม.ปรอท)	124.7 ± 15.2	118.6 ± 3.7	*NS*
Diastolic BP (มม.ปรอท)	72.2 ± 11.4	72.9 ± 4.8	*NS*
24-hour urine protein(กรัม/วัน)	0.88 ± 0.41	0.77 ± 0.40	*NS*
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.8 ± 0.9	1.4 ± 0.3	*NS*
nPNA (กรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	*NS*
น้ำหนักที่ลดลง (กิโลกรัม)	6.03 ± 2.38	2.11 ± 1.14	<0.003
ร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง	7.8 ± 2.6	2.8 ± 0.5	<0.003
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง (กรัม/วัน)	0.70 ± 0.21	0.63 ± 0.20	*NS*
ร้อยละของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง	45.2 ± 8.3	44.6 ± 20.7	*NS*

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่า

1. การลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลงได้จริง โดยเฉพาะรายที่ลดได้มากกว่าร้อยละ 5
2. การลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นเวลานาน 6 เดือน ไม่สามารถเพิ่มค่าการทำงานของไต (GFR) ได้
3. การลดน้ำหนักมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักเริ่มต้นในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะสามารถเพิ่ม plasma adiponectin และลดระดับ leptin ได้

5.2 อภิปรายผล

ในปัจจุบันการรักษาโรคไตอักเสบ IgAN ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะอยู่ในช่วง 0.5 - 3 กรัมต่อวันซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย มักได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) และบริหารยา ACEI/ARB ก่อนพิจารณาใช้สเตียรอยด์ จากการศึกษาของ Morales และคณะ[65] พบว่าการลดน้ำหนักตัวร้อยละ 4.1 จากน้ำหนักตั้งต้นของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ สามารถลดระดับ proteinuria ลงได้ร้อยละ 31.2 จาก 2.8 เป็น 1.9 กรัมต่อวัน นอกจากนี้การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Ibrahim และคณะ[42] ยังพบว่าน้ำหนักตัวที่ลดลงโดยรวมวิธีปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การใช้ยาลดน้ำหนัก รวมไปถึงการผ่าตัด ทุก 1 กก.จะมีผลให้ปริมาณ proteinuria ลดลง 110 มก./วัน (95% CI 60-160 มก.)

ผลการศึกษานี้พบว่าการลดน้ำหนักตัวลงเพียง 3.9 กิโลกรัมจากน้ำหนักเดิม (คิดเป็นร้อยละ 5.1) โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ สามารถทำให้ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลนี้ไม่ได้เกิดจากการลดการรับประทานโปรตีนต่อวัน นอกจากนี้เมื่อแยกวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ low-calorie diet ที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าและน้อยกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเดิมพบว่าปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมีค่าลดลงมากกว่าในกลุ่มที่

ลดน้ำหนักได้มากกว่าแม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ซึ่งแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ในเชิงบวก (positive correlation) ของน้ำหนักที่ลดลงและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง จากการศึกษาการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในอดีตพบว่ามักเลือกทำการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ จากความดันโลหิตสูง หรือภาวะไตเบาหวาน ซึ่งมักเป็นการศึกษาในผู้ป่วยหลายโรคร่วมกันในการศึกษาเดียวและโรคไตเหล่านั้นมักไม่ได้เกิดจากการอักเสบภายในไตเป็นสำคัญ อีกทั้งผู้ป่วยส่วนมากมักได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันมาก่อนหน้าที่จะทำการศึกษาโดยการลดน้ำหนักซึ่งถือเป็นการรักษาแบบ supportive treatment ที่ควรจะทำก่อนหน้าการรักษาด้วยยา ดังนั้นการศึกษานี้จึงถือเป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบไอจีเอซึ่งเป็นโรคที่มีการอักเสบภายในไตการจากกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายจนเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ การที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักเกินเป็นปัจจัยส่งเสริมนั้นจะยิ่งทำให้ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะทวีความรุนแรงมากขึ้น ดังนั้นการลดน้ำหนักตัวลงในการศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้จริง ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นจากการลดน้ำหนักทำให้ glomerular hyperfiltration ลดลง, ลดการเกิดขบวนการ lipotoxicity อีกทั้งลดขบวนการอักเสบและ oxidative stress ภายในร่างกาย ซึ่งผลการศึกษาส่วนหนึ่งสามารถอธิบายได้จากการตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ adiponectin และการลดลงของ leptin นั่นเอง

อย่างไรก็ตามผลของการลดน้ำหนักของการศึกษานี้ไม่ได้ช่วยในเรื่องการทำงานของไตที่วัดออกมาเป็น serum creatinine หรือ GFR ซึ่งอาจเนื่องมาจากสาเหตุดังต่อไปนี้

1. ระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้สั้นเกินไป อาจต้องขยายเวลาในการศึกษาออกไปให้นานขึ้นเนื่องจากการดำเนินโรคของ IgAN ใช้เวลาค่อนข้างนาน

2. จำนวนตัวอย่างที่ทำการศึกษาไม่เพียงพอที่จะทำให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของค่า GFR

3. ปริมาณการลดของของน้ำหนักที่น้อยเกินไปเฉลี่ยเพียงร้อยละ 5.1 อาจต้องลดน้ำหนักมากกว่านี้ (ร้อยละ 5-10)

4. ปริมาณการลดลงของ proteinuria (ร้อยละ 45.2)อาจไม่มากพอที่จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ GFR

สำหรับการเปลี่ยนแปลงระดับของ cytoadipokine ในเลือดนั้นพบว่าเฉพาะกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จึงจะมี serum adiponectin เพิ่มขึ้นและ serum leptin ต่ำลง โดยที่ cytoadipokine ตัวอื่นเช่น resistin, IL-6, MCP-1 ไม่มีความแตกต่างก่อนและหลังลดน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจาก serum adiponectin และ serum leptin มีหลักฐานว่ามี

ความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะกล่าวคือ หากผู้ป่วยน้ำหนักลดลงทำให้ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมีค่าลดลง ดังนั้นจึงส่งผลให้ serum adiponectin มีค่าเพิ่มขึ้นและ serum leptin มีค่าต่ำลง ในขณะที่ cytoadipokine อีก 3 ตัวที่เหลือยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนในปัจจุบันว่าเกี่ยวข้องกับปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ นอกจากนี้ IL-6 และ MCP-1 อาจถูกหลั่งออกมาในปัสสาวะมากกว่าในเลือด เนื่องจากเป็น pro-fibrotic factors ที่หลั่งออกมาจากไตที่มีการอักเสบเกิดขึ้นโดยตรง ดังนั้นการที่ไม่ได้ตรวจค่า cytokines เหล่านี้ในปัสสาวะจึงทำให้ไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนได้

5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

ผลที่ได้จากการวิจัยนี้ สามารถประยุกต์ใช้ได้เพียงกลุ่มผู้ป่วย IgAN ที่มีความรุนแรงของภาวะน้ำหนักเกินระดับ 1-3 ไม่สามารถปรับใช้ได้กับลักษณะ morbid obesity เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีภาวะดังกล่าว โดยที่ BMI เฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่าประมาณ 28 กก./ตร.ม. ซึ่งยังสามารถใช้วิธีการควบคุมอาหารที่รับประทานเพื่อลดล้ำหนักตัวลงได้ แต่หากผู้ป่วยมีภาวะ morbid obesity อาจจำเป็นต้องใช้วิธีการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนักตัวลง

5.4 ข้อเสนอแนะ

5.4.1 การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ (Implication for practice)

จากผลการศึกษาที่ได้กล่าวมา ถึงแม้มีข้อจำกัดในด้านระยะเวลาที่ทำการศึกษาและจำนวนตัวอย่างแต่จากการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักตัวลงในผู้ป่วยโรค IgAN ที่มีน้ำหนักเกินอยู่ก่อน และไม่พบผลเสียจากการลดน้ำหนักแบบค่อยเป็นค่อยไป จึงควรถือเป็นข้อแนะนำอันดับแรกในการแนะนำผู้ป่วยโรค IgAN ที่มีน้ำหนักเกินให้ตระหนักถึงความสำคัญของการควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน

5.4.2 การนำไปใช้ในเชิงงานวิจัยในอนาคต (Implication for further research)

การศึกษานี้เป็น randomized controlled trial แต่ยังจำกัดอยู่เพียงแค่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หากจะทำให้สามารถนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ได้มากขึ้นจึงควรทำการศึกษาแบบ multicenter โดยมีขนาดของประชากรที่เพิ่มขึ้นและมีความหลากหลายมากขึ้น นอกจากนี้หากทำการศึกษาโดยการเปรียบเทียบลักษณะทางพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไตก่อนและหลังลดน้ำหนักถึงการเปลี่ยนแปลงของขนาดโกลเมอรูลัส หรือความหนาของ glomerular basement membrane ร่วมไปด้วยก็ยังคงมีความน่าสนใจเป็นอย่างมากด้วยเช่นเดียวกัน

รายการอ้างอิง

1. Riansuwan T, Kanjanabuch T, Lewsuwan S, Eiam-Ong S. Clinical characteristics and histopathological findings in 120 IgA nephropathy patients in Thailand. J Med Assoc Thai 2006;89 (Suppl2):S163-7.
2. Parichatikanond P, Chawanasuntorapoj R, Shayakul C, Choensuchon B, Vasuvattakul S, Vareesangtip K, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. J Med Assoc Thai 2008;89:S106-11.
3. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2006;69:1934-8.
4. Arthur JM., Budisavljevic MN., Janech MG. Biomarkers in IgA nephropathy. In: Edelstein CL., editor. Biomarkers in kidney disease. 1st ed. United states of America: Elsevier; 2011. p. 376-8.
5. Ballardie FW. IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1041-6.
6. tanaka M, Yamada S, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S, Tsukamoto T, et al. Impact of obesity on IgA nephropathy: comparative ultrastructural study between obese and non-obese patients. Nephron Clin Pract 2009;112:c71-8.
7. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1988;12:353-7.
8. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. N Eng J Med 2002;347:738-48.
9. D'Amico G. Natural histoy of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Semin Nephrol 2004;24:179-96.
10. Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? Am J Kidney Dis 2011;58:992-1004.
11. Van den Wall Bake AW, Daha MR, van de Ark A, Hiemstra PS, Radl J, Van Es LA. Serum level and in vitro production of IgA subclasses in patients with primary IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 1988;74:115-20.

12. Boyd JK., Cheung CK., Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2012;81:833-43.
13. Smeets B, Kuppe C, Sicking EM, Fuss A, Jirak P, van Kuppevelt TH, et al. Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 2011;22:1262-74.
14. Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. Nephrol Dial Transplant 1999;14:304-12.
15. Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. Cellular responses to protein overload: key event in renal disease progression. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13:31-7.
16. Epstein FH. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Eng J Med 1998;339:1448-56.
17. Coppo R., D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathy. J Nephrol 2005;18:503-12.
18. Szeto CC, Lai FMM, To KF, Wong TYH, Chow KM, Choi CL, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. Am J Med 2001;110:434-7.
19. Hitoshi Suzuki, Krzysztof Kiryluk, Jan Novak, Zina Moldoveanu, Andrew B. Herr, B. M, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011;22:1795-803.
20. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. Nephrol Dial Transplant 2011;0:1-7.
21. Reich HN., Troyanov S, Scholey JW., Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18:3177-83.
22. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995;123:754-62.

23. Roberts I S.D., Cook H.T, Troyanov S, Alpers CE., Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009;76:546-56.

24. Myllymaki JM, Honkanen TT, Syrjanen JT, Helin HJ, Rantala IS, Pasternack AI, et al. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy. Kidney Int 2007;71:343-8.

25. van Roeyen CR, Eitner F, Boor P, Moeller MJ, Raffetseder U, Hanssen L, et al. Induction of progressive glomerulonephritis by podocyte-specific overexpression of platelet-derived growth factor-D. Kidney Int 2011;80:1292-305.

26. Lee S.M.K. Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy: emergence of a new histologic grading system. Am J Kidney Dis 1997;29:953-8.

27. kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, et al. Overweight and obesity accerelate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. Clin Exp Nephrol 2012;16:706-12.

28. Imai H, Miura N. A treatment dilemma in adult immunoglobulin A nephropathy: what is the appropiate target, preservation of kidney function or induction of clinical remission? Clin Exp Nephrol 2011.

29. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernadez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: A randomized and controlled trial. J Am Soc Nephrol 2003;14:1578-83.

30. Abboud H, Henrich W. Stage IV chronic kidney disease. N Eng J Med 2010;362:56-65.

31. Ritz E. Metabolic syndrome and kidney disease. Blood Purif 2008;26:59-62.

32. National cholesterol education program expert panel. Executive summary of the third report of national cholesterol education program (NCEP) epert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (adult treatment panel III): Final report. JAMA;285:2486-97.

33. Alberti KGMM, Zimmet SJ. for the IDF Epidemiology Task Force Concensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. lancet 2005;366:1059-62.

34. Inoue S, Simmet P. The Asia-Pacific perspective:Redefining obesity and its treatment. 2000 [cited 2011 28 December]; Available from: http://www.wpro.who.int/internet/resources.ashx/NUT/Redefining+obesity.

35. Othman M, Kawar B, Nahas AME. Influence of obesity on progression of non diabetic chronic kidney disease: A retrospective cohort study. Nephron Clin Pract 2009;113:c16-c23.

36. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int 2007;73:19-33.

37. Ross WR., McGill JB. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. Advances in Chronic Kidney Disease 2006;13:325-35.

38. Eknoyan G. Obesity and chronic kidney disease. Nefrologia 2011;31:397-403.

39. Mathew AV., Okada S, Sharma K. Obesity related kidney disease. Current Diabetes Reviews 2011;7:41-9.

40. Morales E, Praga M. The effects of weight loss in obesity and chronic kidney disease. Curr Hypertens Rep 2012;14:170-6.

41. Tanaka M, Tsujii T, Komiya T, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S, et al. Clinicopathological influence of obesity in IgA nephropathy: comparative study of 74 patients. Contrib Nephrol 2007;157:90-3.

42. Ibrahim HN, Weber ML. Weight loss: a neglected intervention in the management of chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010;19:534-8.

43. Axelssson J. Obesity in chronic kidney disease: good or bad? Blood Purif 2008;26:23-9.

44. Rutkowski P, Klassen A, Psych D, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. J Ren Nutri 2006;16:216-23.

45. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol 2004;15:2792-800.

46. Scholze A, Tepel M. Role of leptin in reverse epidemiology in chronic kidney disease. Semin Dial 2007;20:534-8.

47. Chudek J, Adamczak M, Nieszporek T, A W. The adipose tissue as an endocrine organ-a nephrologist's perspective. Contrib Nephrol 2006;151:70-90.

48. Zoccali C, Mallamaci F. Metabolism adiponectin and leptin in chronic kidney disease: causal factors or mere risk markers? J Ren Nutri 2011;21:87-91.

49. Axelssson J, Heimburger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. J Ren Nutri 2005;15:131-6.

50. Sahin-Efe A., Katsikeris F., Mantzoros C. Advances in adipokines. Metabolism clinical and experimental 2012;61:1659-65.

51. Ahima RS. Linking adiponectin to proteinuria. J Clin Invest 2008;118:1619-22.

52. Harada K, Akai Y, Kurumatani N, Iwano M, Saito Y. Prognostic value of urinary interleukin 6 in patients with IgA nephropathy: an 8-year follow-up study. Nephron 2002;92:824-6.

53. Ihm CG, Jeong KW, Lee SH, Lee TW, Park JK. Effects of therapeutic agents on the inflammatory and fibrogenic factors in IgA nephropathy. Nephrology (Carlton) 2007;12 Suppl 3:S25-6.

54. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2005;19:525-46.

55. Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J, Puerta M, Cachofeiro V, Lahera V, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade. J Am Soc Nephrol 2006;17:S206-12.

56. Remuzzi G, Chiurchiu C, Ruggenenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). Kidney Int 2004;66:S90-6.

57. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Roa SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: A commentary. J Am Soc Nephrol 2003;14:3217-32.

58. Schwab SJ., Christensen R.L., Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 1987;147:943-4.

59. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP., Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985;28:830-8.

60. Praditpornsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T, Tiranathanakul K, Katavetin P, Susantitaphong P, et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. Nephrol Dial Transplant 2011;26:2780-5.

61. Holloszy JO., Fontana L. Caloric restriction in humans. Experimental Gerontology 2007;42:709-12.

62. Pieper C, Redman L, Racette S, Bhapkar M, Rochon J, Martin C, et al. Development of adherence metrics for caloric restriction interventions. Clinical Trials 2011;8:155-64.

63. Thomas MC. Weight reduction in obese patients with chronic kidney disease. Nephrology 2007;12:s49-s51.

64. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Berthoux F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. Am J Kidney Dis 2001;37:720-7.

65. Morales E, Valero A, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. Am J Kidney Dis 2003;41:319-27.

66. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effectes of weight loss on renal function in patients with severe obesity. J Am Soc Nephrol 2003;14:1480-6.

67. Vasquez B, Flock EV, Savage PV. Sustained reduction of proteinuria in type 2 (non insulin dependent) diabetes following diet -induced reduction of hyperglycemia. Diabetologia 1984;26:127-33.

68. Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. Int J Obes 1989;13:203-11.

69. Cook SA, MacLaughlin H, Macdougall IC. A structured weight management programme can achieve improved functional ability and significant weight loss in obese patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2008;23:263-8.

70. Maclaughlin HL, Cook SA, Kariyawasam D. Non randomized trial of weight loss with orlistat, nutrition education, diet and exercise in obese pateintes with CKD: 2-year follow-up. Am J Kidney Dis 2010;55:69-76.

71. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber M, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss intervention in chronic kidney disease: A systematic review and meta analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1565-74.

72. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1173-83.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ข้อมูลและคำชี้แจงสำหรับอาสาสมัครและหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	**เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย** (Information sheet for research participants)

ชื่อโครงการ "การศึกษาประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ"

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่ตรวจพบว่ามีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักต่อปริมาณการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะและการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่อาสาสมัครได้รับการวินิจฉัย

โรคไตอักเสบชนิดไอจีเอเป็นโรคไตอักเสบที่พบได้บ่อยทั่วโลกรวมถึงประเทศไทย เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงโรคนี้สามารถวินิจฉัยได้แน่นอนโดยการเจาะไต ปัจจุบันกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบชัดเจน ทำให้ไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าปัจจัยที่ทำให้โรคนี้ดำเนินไปสู่ภาวะไตเรื้อรังได้เร็ว คือ การมีความดันโลหิตสูง ปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะมาก และค่าการทำงานของไตที่ไม่ดีตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรค หลักการรักษาในปัจจุบันจึงแบ่งออกเป็น 2 ประการคือ การ

รักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเพื่อหวังผลลดการอักเสบในไต ซึ่งมักทำในผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณมาก หรือมีการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็ว ส่วนการรักษาอีกทางหนึ่งคือการรักษาแบบประคับประคอง โดยวิธีการปฏิบัติที่เป็นที่ยอมรับทั่วไป ได้แก่ การควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ การจำกัดเกลือและอาหารจำพวกโปรตีน การหยุดสูบบุหรี่ เป็นต้น อย่างไรก็ตามยังมีการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอีกแบบหนึ่ง ซึ่งมีข้อมูลจากหลายการศึกษาว่าได้ผลดี คือ การควบคุมน้ำหนักตัวให้ลดลงอย่างน้อยเพียงร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัวตั้งต้น สามารถทำให้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงได้ เนื่องจากภาวะอ้วนเป็นสาเหตุของการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เพิ่มมากขึ้นได้ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยนี้ที่จะศึกษาผลดีของการลดน้ำหนักต่อปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่มโครงการวิจัยนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง เก็บปัสสาวะเพื่อดูปริมาณโปรตีนและสาร cytokine ซึ่งบ่งบอกถึงการดำเนินโรค รวมถึง ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือด โดยการเจาะเลือดจำนวน 10 ซีซี (2 ช้อนชา) เพื่อตรวจวัดระดับไขมันและน้ำตาลในเลือด กรณีเลือดที่เหลือจากการวิจัยนี้ หลังสิ้นสุดการดำเนินการแล้วทั้งหมด จะถูกทำลายโดยกระบวนการของห้องปฏิบัติการต่อไป หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะถูกเลือกแบบสุ่ม โดยใช้ตารางเลขสุ่ม แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกท่านจะได้รับการรักษาโดยการลดน้ำหนัก ผู้วิจัยจะแนะนำให้ท่านลดน้ำหนักตัวลงโดยใช้วิธีออกกำลังกาย การรับประทานอาหารที่ถูกต้องและมีสมุดจดบันทึกอาหารที่ได้รับต่อวัน และมีการตรวจติดตามโดยแพทย์ผู้วิจัยและนักโภชนากรอย่างใกล้ชิด ส่วนอีกกลุ่มจะได้รับคำแนะนำด้านโภชนาการในครั้งแรกที่เข้าร่วมการศึกษา หลังจากนั้นจะนัดตรวจติดตามกับอายุรแพทย์ที่แผนกผู้ป่วยนอกตามนัดปกติ โดยรวมเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยคือ 6 เดือน และมีกำหนดมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 4 ครั้ง แต่ละครั้งใช้เวลานานประมาณ 1 ชั่วโมง โดยสิ่งที่จะปฏิบัติเมื่อท่านมาพบแพทย์ผู้ทำวิจัย ได้แก่ การชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง ตรวจเลือดและปัสสาวะช่วงเข้าร่วมการวิจัยครั้งแรก เดือนที่ 1,3 และเดือนที่ 6 เมื่อสิ้นสุดโครงการวิจัย รวมทั้งติดตามแก้ไขปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นตลอดเข้าร่วมโครงการวิจัย สำหรับการเจาะไตซ้ำจะทำก็ต่อเมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมาก หรือ ค่าการทำงานของไตมีค่าลดลงอย่างรวดเร็ว หรือ โดยความสมัครใจของท่านเองเมื่อสิ้นสุดการดำเนินการวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเหมาะสม และมาตรวจตามแพทย์นัดอย่างสม่ำเสมอ อีกทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ท่านอาจมีอาการข้างเคียงจากการควบคุมอาหาร อาทิเช่น หิว ใจสั่น หรือหน้ามืด กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดแต่พบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

ท่านอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ เช่น จากผลของการลดน้ำหนักที่รวดเร็วหรือหักโหมจนเกินไป เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบหากเกิดอาการแทรกซ้อนจากการศึกษาวิจัย หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อท่านสามารถลดน้ำหนักลงได้ตามเป้าหมายที่กำหนด อาจจะทำให้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลง หรือ ค่าการทำงานของไตไม่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง รวมถึงอาจช่วยชะลอการเกิดเป็นโรคไตเรื้อรังได้ในอนาคต แต่ไม่ได้รับรองผลอย่างแน่นอน และท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์จากการศึกษาในครั้งนี้ก็ได้

เป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินต่อไปในอนาคต เนื่องจากโรคนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาที่แน่นอน

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และค่าตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยและผู้ดำเนินการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามที่ท่านได้มาพบแพทย์ตามนัดทุกครั้ง ครั้งละ 250 บาท รวมทั้งหมด 4 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุน การวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีที่ท่านไม่ปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัย ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่นๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ. ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม หน่วยโรคไต ตึกกสิกรชั้น 2 รพ.จุฬาลงกรณ์ ถ.พระราม 4 แขวงคลองเตย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมรับเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง “การศึกษาประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอที่มีน้ำหนักเกินและมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ”

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....
ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....
ที่อยู่.....
ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ ..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยไม่ได้รับการชดเชยอื่นนอกเหนือจากการรักษาพยาบาล

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผลและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าพึงได้รับ

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ค

<u>แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว</u> GROUP A / B

เลขที่…….

1. อายุ……..ปี
2. เพศ .....ชาย .....หญิง
3. อาชีพ.....
4. ท่านสูบบุหรี่หรือไม่ ..... สูบ …… ไม่สูบ ……. เคยสูบ
5. ชนิดของยา ACEI/ARB …… ขนาดที่รับประทาน (มิลลิกรัมต่อวัน) .....
   …….. ……
6. ท่านเคยได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ก่อนหน้านี้หรือไม่ เคย ..... ไม่เคย.....
7. ท่านเคยได้รับยากดภูมิก่อนหน้านี้หรือไม่ เคย ..... ไม่เคย.....
8. ท่านเป็นโรคเบาหวานหรือไม่ เป็น ..... ไม่เป็น .....
9. โรคประจำตัวอื่น
   .....
   .....
   .....
   .....
   .....
10. น้ำหนักตัว .....กิโลกรัม
11. ส่วนสูง .....เซนติเมตร
12. BMI …….. Kg/m2
13. วันที่เจาะชิ้นเนื่อไต (kidney biopsy) ……..
14. Diagnosis

……..

……..

……..

……..

15. ยาอื่นที่ท่านรับประทานในปัจจุบัน .....

.....

.....

.....

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

	ข้อมูลพื้นฐาน	เดือนที่ 1	เดือนที่ 3	เดือนที่ 6
วันที่บันทึกข้อมูล				
Body weight (Kg)				
Height (cm)				
BMI (kg/m^2)				
Waist circumference (cm)				
Blood pressure (mmHg)				
24 hours urine protein (g/day)				
Urine protein creatinine ratio (UPCR)				
Serum creatinine (mg/dL)				
Estimated GFR (ml/min/1.73m^2)				
Urine red blood cells (cells/low power field)				
Urine cytokine level (pg/ml)				
Body Composition analyzer (%fat)				
Body Composition analyzer (%muscle)				
Body Composition analyzer (%water)				
Fasting blood sugar (mg/dL)				
Totol cholesterol (mg/dL)				
LDL (mg/dL)				
Triglyceride (mg/dL)				
HDL (mg/dL)				
nPNA (g/Kg/day)				
24-hour urine sodium (mg/day)				
Serum albumin (mg/dl)				
Serum uric acid (mg/dl)				
Adverse effects of steroids				

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวปิยวรรณ กิตติสกุลนาม จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2548

เข้ารับการฝึกเพื่อเพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลสมุทรปราการ จังหวัดสมุทรปราการ หลังจากนั้นได้รับการบรรจุเป็นอาจารย์ที่ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2549 ถึง 2551

เข้ารับการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระหว่างปีพุทธศักราช 2551 ถึง 2554 และได้รับวุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2554 จนถึงปัจจุบัน