

บทบาทของยาไรอะโซลิดีนไดโอนต่อความไวของอินสุลินและผลในการป้องกันเยื่อผนังช่องท้องเสื่อมในผู้ป่วย
ไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง



นาย รุ่งโรจน์ คุณประคัลภ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

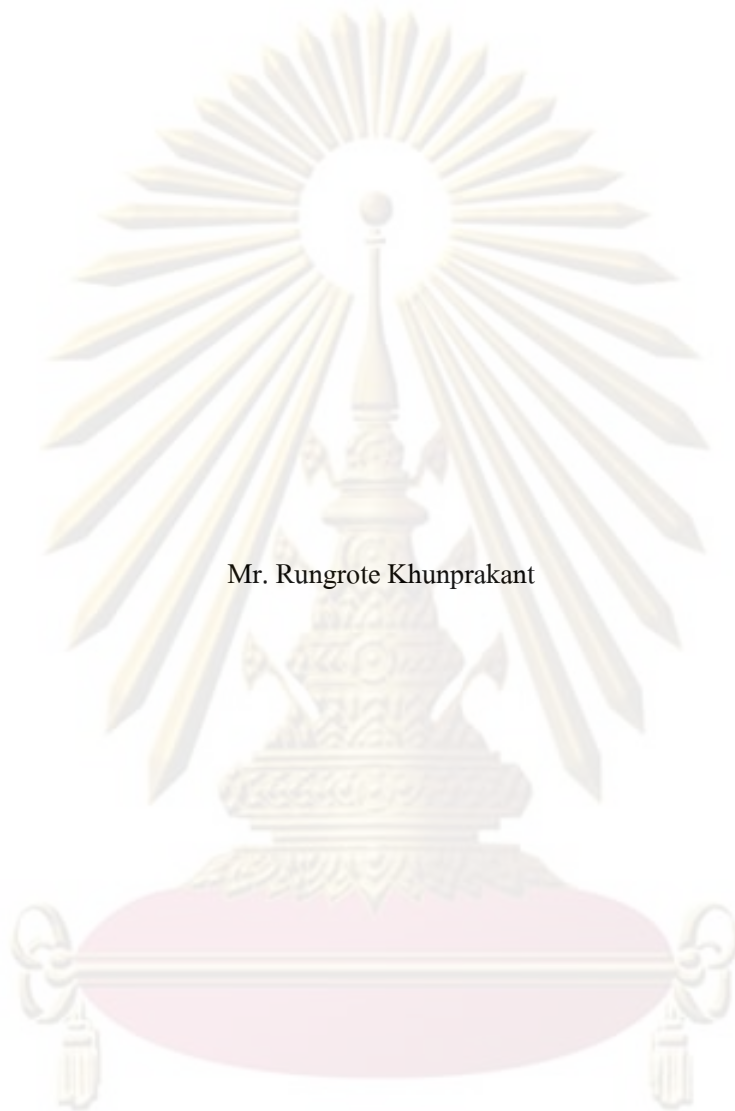
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ROLE OF THIAZOLIDINEDIONES TO INSULIN SENSITIVITY AND AGAINST PERITONEAL
MEMBRANE DYSFUNCTION IN CAPD PATIENTS



Mr. Rungrote Khunprakant

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 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ บทบาทของยาไรอะไซลิทินไดโอน ต่อความไวของอินสุลิน และ ผลในการ
ป้องกัน เยื่อผนังช่องท้องเสื่อม ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไต
ทางช่องท้อง

โดย นาย รุ่งโรจน์ คุณประคัลภ์

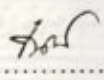
สาขาวิชา อายุรศาสตร์

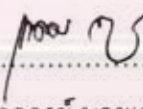
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นักวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

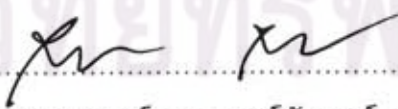

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุสย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ รณินทร์ อัครวิเชียรจินดา)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)


..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(แพทย์หญิง ปิยธิดา จิ่งสมาน)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

ศูนย์วิจัยทางการแพทย์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รุ่งโรจน์ คุณประคัลภ์ : บทบาทของยาไรอะโรลิดีนไดโอนต่อความไวของอินซูลินและผลในการป้องกันเยื่อผนังช่องท้องเสื่อมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (ROLE OF THIAZOLIDINEDIONES TO INSULIN SENSITIVITY AND AGAINST PERITONEAL MEMBRANE DYSFUNCTION IN CAPD PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, 86 หน้า.

ที่มา ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีภาวะดื้อต่ออินซูลินทั้งผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน ซึ่งภาวะดื้อต่ออินซูลินมีผลทำให้ผู้ป่วยมีหลอดเลือดแข็งและมีอัตราตายจากโรคหัวใจเพิ่มขึ้น การลดภาวะดื้อต่ออินซูลินอาจลดอัตราตายจากโรคหัวใจได้ ร่วมกับการที่เยื่อช่องท้องได้รับการสัมผัสกับน้ำยาล้างไตเป็นเวลานานโดยเฉพาะน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสสูง ซึ่งมีคุณสมบัติไม่เหมาะสมกับเซลล์เยื่อช่องท้อง (เซลล์มีโซทีเลียม) ทำให้เซลล์มีโซทีเลียมเสื่อมซึ่งมีผลทำให้เยื่อช่องท้องเสื่อม ส่งผลให้การดึงน้ำล้มเหลว การล้างไตไม่พอเพียง และผู้ป่วยอาจต้องเปลี่ยนไปฟอกเลือด วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อต้องการศึกษาผลของยาไพโอกลีธาโรนในการเพิ่มความไวต่ออินซูลินและป้องกันการเสื่อมของเยื่อช่องท้อง ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยใหม่ 30 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการล้างไตทางช่องท้องจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัคณาชน ทำการสุ่มผู้ป่วยเพื่อให้ได้รับยาไพโอกลีธาโรนทางปากวันละ 30 มิลลิกรัม และยาหลอก ทำการวัดภาวะดื้อต่ออินซูลินจากเลือด วัดเซลล์มีโซทีเลียมและเซลล์มีโซทีเลียมที่ตายในน้ำยาล้างไตโดยวิธีฟลูออโรไมตรี วัด CA-125 ในน้ำยาล้างไต วัดความพอเพียงของการล้างไต และวัดหน้าที่ของเยื่อช่องท้อง ก่อนและหลังได้รับยา

ผลการศึกษา ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยาไพโอกลีธาโรนสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (10.34 ± 13.48 vs 3.51 ± 2.72 ; $P < 0.05$) ลดจำนวนเซลล์มีโซทีเลียม (0.25 ± 0.26 vs 0.10 ± 0.11 million cells/bag; $P < 0.05$) เซลล์มีโซทีเลียมที่ตาย (0.09 ± 0.10 vs 0.02 ± 0.03 million cells/bag; $P < 0.05$) และเพิ่ม CA-125 (13.43 ± 10.58 vs 25.42 ± 19.34 U/ml; $P < 0.05$) มีแนวโน้มที่ว่ายยาไพโอกลีธาโรนสามารถเพิ่มโซเดียมดิฟฟิง การดึงน้ำ และความพอเพียงต่อการล้างไตทางเยื่อช่องท้อง ผู้ป่วยที่ได้รับยาไพโอกลีธาโรนมีน้ำหนักตัวมากขึ้น แต่ไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรง เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน ภาวะหัวใจวาย และน้ำตาลในเลือดต่ำ

สรุปผลการศึกษา ยาไพโอกลีธาโรนสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ลดจำนวนเซลล์มีโซทีเลียม เซลล์มีโซทีเลียมที่ตาย และเพิ่มค่า CA-125 ต้องการการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยนานขึ้นเพื่อดูผลในแง่การลดอัตราตายและการป้องกันเยื่อช่องท้องเสื่อม

ภาควิชา อายurvedศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ศิริโชค อรุณแสง

สาขาวิชา อายurvedศาสตร์

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2550

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4974766230 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEY WORDS : CAPD/MESOTHELIAL CELLS/HOMA: IR/PET

RUNGROTE KHUNPRAKANT : ROLE OF THIAZOLIDINEDIONES TO INSULIN SENSITIVITY AND AGAINST PERITONEAL MEMBRANE DYSFUNCTION IN CAPD PATIENTS. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. TELERNGSAK KANJANABUCH, M.D. 86 pp.

Background: Insulin resistance, a strong risk factor for atherosclerosis vascular disease, is present in uremic patients with or without diabetes on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) therapy. Amelioration of insulin resistance may reduce associated long term cardiovascular complications. Continuous exposure of peritoneal membrane to unphysiologic peritoneal dialysate solutions during long term dialysis result in injury of the mesothelial cells and thereby contributes to ultrafiltration failure, inadequate dialysis, and technical failure. The aim of study was to investigate the effects of pioglitazone, an insulin sensitizer, on insulin sensitivity and protected peritoneal membrane dysfunction in CAPD patients.

Methods: Thirty newly performed CAPD patients in two centers were enrolled and randomized (opened label) to receive either pioglitazone 30 mg oral daily or placebo. Insulin resistance was evaluated using the Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance (HOMA: IR). Overnight exfoliated mesothelial cells from dialysate effluents were assessed using flow cytometry. Adequacy, Peritoneal Equilibrium Test (PET), and CA-125 were simultaneously evaluated at the beginning and after 12 weeks of therapy.

Results: The baseline characteristics were similar between both groups. Pioglitazone group showed significantly decrease in HOMA: IR especially with diabetes (10.34 ± 13.48 vs 3.51 ± 2.72 ; $P < 0.05$), total exfoliated mesothelial cells (0.25 ± 0.26 vs 0.10 ± 0.11 million cells/bag; $P < 0.05$), apoptotic mesothelial cells (0.09 ± 0.10 vs 0.02 ± 0.03 million cells/bag; $P < 0.05$), and increase in CA-125 (13.43 ± 10.58 vs 25.42 ± 19.34 U/ml; $P < 0.05$). There are trend to improve Na dipping, ultrafiltration, and peritoneal Kt/V in pioglitazone group but no statistically significant. There were no significantly change in D/P creatinine and D/D0 glucose. A significant increased in body weight (61.41 ± 10.99 vs 63.41 ± 11.50 ; $P < 0.05$) without serious side effects was observed in pioglitazone group.

Conclusion: Pioglitazone improved insulin resistance and reduced mesothelial cells injury. This finding warrant further evaluation to determine whether long-term benefit exists.

Department Medicine

Field of study Medicine

Academic year 2007

Student's signature

Advisor's signature

Co-advisor's signature

Rungrote Khunprakant
Prof. Telerngsak Kanjanabuch

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย
รวมทั้งช่วยรวบรวมและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า, ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย
เดียมอ่อง และ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิงยศ อวิหิงสานนท์ ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ และอาจารย์ นาย
แพทย์ ธีญญพงษ์ ณ นคร ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางและช่วยแก้ไขปัญหาทางด้าน
ไฟล์ไตโมทรี ขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้านต๋อยอดสาขาวิชาโรคไตทุกท่านผู้ให้ความช่วยเหลือ
และร่วมดูแลรักษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่เข้าร่วมการวิจัย

ขอขอบคุณ คุณ สุปราณี บุรณะประดิษฐ์กุล เป็นผู้ให้ความช่วยเหลือด้านเทคนิคการทำ
ไฟล์ไตโมทรี

ขอขอบคุณ คุณ นันทา มหัทธนนท์ และพยาบาลหน่วยไตทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือ อำนวย
ความสะดวกในการทำวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไตทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการทดสอบ
และเก็บข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอขอบคุณ บิดา-มารดา และครอบครัวผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.5 วิธีดำเนินการวิจัย.....	4
1.6 ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	5
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและภาวะดื้ออินซูลิน.....	6
2.2 กายวิภาคของเยื่อช่องท้อง.....	10
2.3 Peritoneal transportation model.....	17
2.4 Peritoneal equilibrium test.....	24
2.5 Peritoneal anatomical changes during peritoneal dialysis.....	29
2.6 Peritoneal membrane function changes during peritoneal dialysis.....	32
2.7 Apoptosis of mesothelial cells.....	37
3.1 Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ).....	45
3.2 โครงสร้างและเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม thiazolidinediones (TZD).....	48

บทที่	หน้า
3 วิธีการวิจัย.....	53
3.1 ประชากร.....	53
3.2 วิธีการ.....	54
3.3 การสังเกตและวัด.....	55
3.4 การรวบรวมข้อมูล.....	61
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	61
4 ผลการวิจัย.....	62
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	62
4.2 ผลการศึกษาในแง่ glucose, insulin sensitivity, และ lipid profiles.....	63
4.3 ผลการศึกษาในแง่ Total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells, peritoneal equilibrium test, และ adequacy of dialysis.....	65
4.4 ผลการศึกษาในแง่ผลข้างเคียงของยา (adverse side effects).....	68
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	70
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	70
5.2 อภิปรายผล.....	70
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	71
รายการอ้างอิง.....	72
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	86

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงการแบ่งผู้ป่วยพอกไตทางช่องท้องเป็น 5 กลุ่มตามผลการทดสอบ PET.....	25
2	แสดงปริมาณเซลล์ตามระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อ.....	38
3	สรุปค่าความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเซลล์ และผลการทดสอบ PET.....	42
4	แสดงผลของยาในกลุ่ม thiazolidinediones ของเซลล์ต่างๆของไต.....	48
5	แสดงข้อมูล HOMA:IR, hs-CRP, Body weight, total body water, plasma volume ก่อนและหลังการรักษาด้วยยา rosiglitazone.....	50
6	แสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของยา thiazolidinediones.....	51
7	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone.....	62
8	แสดงผลการศึกษาของระดับน้ำตาล (fasting blood sugar), ระดับไขมันในเลือด (lipid profiles), ภาวะดื้ออินซูลิน (HOMA: IR).....	65
9	แสดงผลการศึกษาของ Total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells, peritoneal equilibrium test, และ adequacy of dialysis.....	68
10	แสดงผลการศึกษาในแง่ผลข้างเคียงของยา (adverse side effects).....	69



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl และ HOMA:IR.....	7
2 Kaplan-Meier curves แสดงความสัมพันธ์ ระหว่าง HOMA:IR และ outcome.....	8
3 แสดงการเปรียบเทียบภาวะ insulin sensitivity ก่อนและหลังได้รับการฟอกเลือด.....	8
4 แสดง capillary network.....	11
5 แสดงโครงสร้างของ post capillary venule.....	12
6 แสดง post capillary venule ที่ถูกล้อมด้วย pericyte.....	13
7 แสดงหลอดน้ำเหลืองและหลอดเลือดดำในชั้น interstitium.....	13
8 แสดง diaphragmatic stroma.....	14
9 แสดง submesothelial compact zone (1).....	15
10 แสดง submesothelial compact zone (2).....	15
11 แสดงลักษณะ mesothelium cells ที่บุอยู่บนเยื่อช่องท้อง.....	15
12 แสดงลักษณะ microvilli บนผิว mesothelium cells.....	15
13 แสดงลักษณะ microvilli บน visceral peritoneum.....	16
14 แสดงลักษณะ microvilli บน parietal peritoneum.....	16
15 แสดง pinocytotic vesicle ภายในเซลล์ mesothelium (1).....	17
16 แสดง pinocytotic vesicle ภายในเซลล์ mesothelium (2).....	17
17 แสดงลักษณะของ mesothelium cells จากน้ำในช่องท้อง.....	17
18 แสดงลักษณะของ mesothelium cells จากการเพาะเลี้ยงเซลล์.....	17
19 แสดง barrier model.....	19
20 แสดง distributive model.....	20
21 แสดง 3-pore model.....	22
22 แสดง capillary blood flow limit model ในภาวะ normal permeability.....	23
23 แสดง capillary blood flow limit model ในภาวะ hypopermeability.....	23
24 แสดง capillary blood flow limit model ในภาวะ hyperpermeability.....	24
25 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ PET.....	25
26 แสดงการเปลี่ยนแปลงสีของเยื่อผนังช่องท้อง.....	30

รูปที่	หน้า
27 แสดงเยื่อบุช่องท้องหลังล้างไต 40 วัน.....	31
28 แสดงให้เห็นถึงการหลุดลอกของ mesothelium cells.....	31
29 แสดง mesothelium cells ที่ตรวจพบในน้ำยาล้างไต.....	31
30 แสดงลักษณะของ mesothelium cells ชนิดต่างๆ.....	32
31 แสดง mesothelium cells ในเยื่อบุช่องท้องหลังล้างไต 25 วัน.....	32
32 แสดงลักษณะเยื่อบุช่องท้องหลังล้างไต 14 เดือน.....	32
33 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่า D/P creatinine ตามระยะเวลาของการล้างไตทางช่องท้อง.....	33
34 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการขจัดน้ำและค่า D/P creatinine.....	34
35 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า D/P creatinine และ D/D0 glucose ตามระยะเวลาที่ล้างไตทางช่องท้อง.....	35
36 แสดงระดับ VEGF จากน้ำที่ถ่ายจากผู้ป่วย CAPD.....	36
37 แสดงระดับ VEGF ในซีรัมของผู้ป่วย.....	36
38 แสดงการติดสี cytokeratins และ VEGF ในเยื่อบุช่องท้องจำแนกเป็นกลุ่มตามการทดสอบ PET.....	36
39 แสดงการแบ่งตัวของเซลล์ในน้ำยาฟอกไตชนิดต่างๆ.....	37
40 แสดงปริมาณ mesothelium cells ที่เกิด apoptosis ในน้ำยาล้างไตชนิดต่างๆ.....	38
41 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ total exfoliated mesothelium cells ต่อถุงและค่า D/P creatinine.....	40
42 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ apoptotic mesothelium cells ต่อถุงและค่า D/P creatinine.....	40
43 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ total exfoliated mesothelium cells ต่อถุงและค่า D/D0 glucose.....	40
44 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ apoptotic mesothelium cells ต่อถุงและค่า D/D0 glucose.....	41
45 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ total exfoliated mesothelium cells ต่อถุงและค่า Na dipping.....	41
46 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ apoptotic mesothelium cells ต่อถุงและค่า Na dipping.....	41
47 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณเซลล์ชนิดต่างๆ ในผู้ป่วย H/HA และ L/LA.....	42

รูปที่	หน้า
48 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณ total exfoliated mesothelial cells ในผู้ป่วยที่มีค่า Na dipping น้อยกว่า 5 และมากกว่าหรือเท่ากับ 5 mEq/L.....	43
49 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณ apoptotic mesothelium cells ในผู้ป่วยที่มีค่า Na dipping น้อยกว่า 5 และมากกว่าหรือเท่ากับ 5 mEq/L.....	43
50 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณ total exfoliated mesothelium cells ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานที่ทำ CAPD เป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี.....	44
51 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA-125 ตามระยะเวลาการทำ CAPD.....	45
52 แสดงโครงสร้างเปปไทด์ของทั้ง 3 isoforms ของ PPARs.....	46
53 แสดงกลไกการควบคุมยีนของ PPAR โดยผ่านกระบวนการ transactivation และ transrepression.....	47
54 แสดงค่า HOMA:IR ก่อนรักษาและที่ 12 สัปดาห์ หลังให้ rosiglitazone.....	49
55 แสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงของปริมาณอินซูลิน ในกลุ่ม rosiglitazone เทียบกับกลุ่มควบคุม.....	50
56 แสดงผล flow cytometry ของเซลล์ที่ย้อมด้วย isotype IgG (negative control).....	59
57 แสดงผล flow cytometry ของเซลล์น้ำยาฟอกไตที่ย้อม anti-cytokeratin และTUNEL....	60
58 เปรียบเทียบระดับน้ำตาล (FBS) ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo.....	64
59 เปรียบเทียบระดับ HOMA: IR ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo.....	64
60 เปรียบเทียบค่า total exfoliated mesothelial cells ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo.....	67
61 เปรียบเทียบค่า apoptotic mesothelial cells ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo.....	67
62 เปรียบเทียบค่า CA-125 ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo.....	67

ศูนย์วิจัยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

HOMA: IR	=	Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance
PET	=	Peritoneal Equilibrium Test
CBC	=	Complete Blood Count
LFT	=	Liver Function Test
FBS	=	Fasting Blood Sugar
CCr	=	Creatinine Clearance
ACEI	=	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ARB	=	Angiotensin II Receptor Blocker
PPARs	=	Peroxisome Proliferator Activated Receptors
CAPD	=	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
AQP	=	Aquaporin
SPA	=	Standard Permeability Analysis
PDC	=	Peritoneal Dialysis Capacity
L	=	Low
LA	=	Low Average
H	=	High
HA	=	High Average
UF	=	Ultrafiltration
SEP	=	Sclerosing Encapsulated Peritonitis
VEGF	=	Vascular Endothelial Growth Factor
TZDs	=	Thiazolidinediones
RXR	=	Retinoid X Receptor
PPRE	=	PPAR response elements
NF-KB	=	Nuclear Factor-Kappa B
ISGF-RE	=	Interferon Stimulated Gene Factor-Responsive Element

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทยและทั่วโลก ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเป็นภาวะที่ไตเสื่อมหน้าที่อย่างถาวร ก่อให้เกิดการคั่งของน้ำและของเสียในร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ อากาการแสดงต่าง ๆ เช่น บวม เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ซึม ซึ่งมีผลกระทบต่อร่างกายและจิตใจผู้ป่วยอย่างมาก วิธีการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีได้หลายวิธี เช่น การฟอกเลือด การล้างไตทางช่องท้อง การผ่าตัดเปลี่ยนไต และการรักษาประคับประคอง การฟอกเลือดเป็นการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีค่าใช้จ่ายสูง ต้องใช้ทรัพยากรมาก และผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเท่านั้น ขณะที่การปลูกถ่ายไตมีข้อจำกัดเนื่องจากปริมาณไตที่ได้รับบริจาคมีจำนวนไม่เพียงพอเมื่อเทียบกับปริมาณผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เพิ่มอย่างมากในปัจจุบัน การล้างไตทางช่องท้องจึงเป็นอีกทางเลือกของการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เหมาะสม เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี ไม่ต้องอาศัยเครื่องมือเทคโนโลยีราคาแพง สามารถทำการฟอกไตได้เอง ทั้งที่บ้านหรือที่ทำงาน โดยไม่ต้องเสียเวลามารักษาในโรงพยาบาล อีกทั้งผู้ป่วยสามารถเลือกเวลาในการทำให้เหมาะสมกับรูปแบบการดำเนินชีวิตประจำวัน รวมทั้งยังเกิดภาวะทุพโภชนาการน้อยกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องยังสามารถรักษาสภาวะการทำงานของไตที่เหลืออยู่ได้ดีกว่า ควบคุมความดันโลหิตได้ดีกว่า เกิดภาวะโลหิตจางที่รุนแรงน้อยกว่า รวมถึงมีความปลอดภัยและรบกวนภาวะ hemodynamic ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองน้อยกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือด อนึ่งสำนักงานหลักประกันสุขภาพจะได้ผลักดันให้การล้างไตทางช่องท้องเป็นการรักษาหลัก ดังนั้นในอนาคตจะมีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้รับการล้างไตทางช่องท้องมากขึ้น

พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้องมีอัตราตายสูง สาเหตุเกิดจากหลายปัจจัย เช่น ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง เบาหวาน แคลเซียมในเลือดสูง ฟอสฟอรัสในเลือดสูง และภาวะดื้อต่ออินซูลิน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีภาวะดื้อต่ออินซูลินทั้งผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน [1] กลไกการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น สารยูรีเมีย (uremic toxin), ความเป็นกรดในเลือด (metabolic acidosis), ภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism), ภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) ซึ่งมีผลทำให้เนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายมีความไวต่ออินซูลินลดลง

มีการศึกษาพบภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ได้รับล้างไตทางช่องท้อง [2] เนื่องจากผู้ป่วย จะได้รับการสัมผัสกลูโคสในน้ำยาล้างไตเป็นเวลานาน มีผลทำให้เกิดการหลั่งอินซูลินมากขึ้น ร่วมกับตัวรับอินซูลิน (insulin receptor) ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ลดลง ทำให้ยังพบภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่ได้รับล้างไตทางช่องท้อง [3] ซึ่งภาวะดื้อต่ออินซูลินมีผลทำให้ผู้ป่วยมีหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) และมีอัตราการตายจากโรคหัวใจมากขึ้น (cardiovascular mortality) [4] มี การศึกษาของ Kayo Shinohara และคณะ ติดตามผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะดื้อต่อ อินซูลิน ($\text{HOMA:IR} > 1.39$) พบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็น 4.6 เท่าของ กลุ่มที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินต่ำ ($\text{HOMA:IR} < 1.39$) [5] จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นทำให้อัตรารอด ชีวิตของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องลดลง

การล้างไตทางช่องท้อง เป็นการรักษาทดแทนไตโดยอาศัยหลักการซึมผ่าน (diffusion) ใน การขจัดเกลือแร่และของเสีย ออกจากร่างกายผ่านทางเยื่อช่องท้องและอาศัยน้ำตาลกลูโคสซึ่งเป็น osmotic agent ในการกำจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย การที่เยื่อช่องท้องได้รับการสัมผัสกับ น้ำยาที่ใช้ในการล้างไตเป็นระยะเวลาาน โดยเฉพาะน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาล กลูโคส ซึ่งมีคุณสมบัติไม่เหมาะสมกับสภาพของเซลล์เยื่อช่องท้อง (bioincompatibility) [6,7] หรือ มี การติดเชื้อที่เยื่อช่องท้อง [8] ทำให้เกิดการกระตุ้นการอักเสบและบาดเจ็บต่อเซลล์เยื่อช่องท้อง โดยเฉพาะเซลล์มีโซทีเลียม (mesothelial cells) [9,10] ซึ่งเป็นเซลล์ที่อยู่ชั้นนอกสุดของเยื่อช่อง ท้อง มีส่วนสำคัญในการแลกเปลี่ยนเกลือแร่ ของเสียและสารน้ำ อีกทั้งเป็นเซลล์ที่สัมผัสกับน้ำยา ล้างไตโดยตรง เมื่อทำการวิเคราะห์ลักษณะทางพยาธิวิทยาเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่อง ท้อง พบมีการหลุดลอกของ mesothelial cells เป็นบริเวณกว้าง, มีการหนาตัวขึ้นของชั้น submesothelium, ผนังของหลอดเลือดแดงและดำหนาตัว ก่อให้เกิดการอุดตันการไหลเวียนของ เลือด [11] ซึ่งมีผลทำให้การล้างไตทางช่องท้องลดประสิทธิภาพลง [12] ทำให้ค่าความพอเพียงใน การล้างไตลดลง ซึ่งจะมีผลเสียต่อผู้ป่วย บางรายอาจต้องเปลี่ยนวิธีการรักษาทดแทนไต ปัจจุบัน แนวทางในการชะลอการเสื่อมของเยื่อช่องท้อง คือ การไม่ให้อุบัติการติดเชื้อที่เยื่อช่องท้องและ หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของกลูโคสสูง อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มี การรักษาใดที่ได้ผลในการป้องกันการเสื่อมของเยื่อช่องท้อง ด้วยเหตุผลนี้จึงเป็นที่มาของการศึกษา เพื่อหาวิธีการรักษาเพื่อลดภาวะ insulin resistance และป้องกันเยื่อช่องท้องเสื่อม

1.2 คำถามของการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (primary research question)

ยา Pioglitazone ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความไวต่ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง โดยวัดจากค่า Homeostasis Model Assessment : Insulin Resistance (HOMA: IR) เมื่อเทียบกับยาหลอก 30% หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

ยา Pioglitazone มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเสื่อมของเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง โดยวัดจากค่า total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells, CA-125, modified PET test เมื่อเทียบกับยาหลอก 30% หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

เพื่อศึกษาผลของการบริหารยา Pioglitazone ทางปากต่อการเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัดมหาชน โดยการวัดค่า Homeostasis Model Assessment : Insulin Resistance (HOMA: IR)

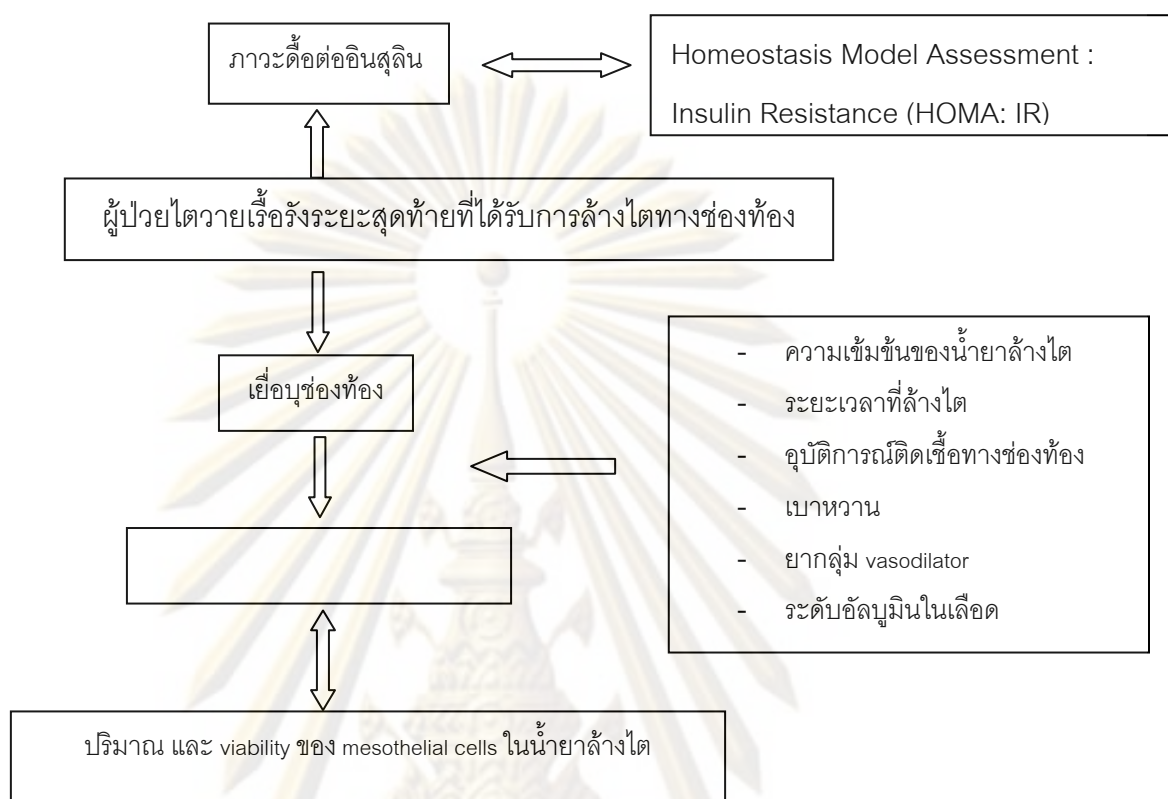
วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objective)

เพื่อศึกษาผลของการบริหารยา Pioglitazone ทางปาก ในการป้องกันการเสื่อมของเยื่อช่องท้อง ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัดมหาชน โดยการตรวจหา total exfoliated mesothelial cells และ apoptotic mesothelial cells โดยวิธี flow cytometry, วัดระดับ CA-125 ในน้ำยาล้างไต และประเมินสภาพของผนังช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal equilibrium test (modified PET)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

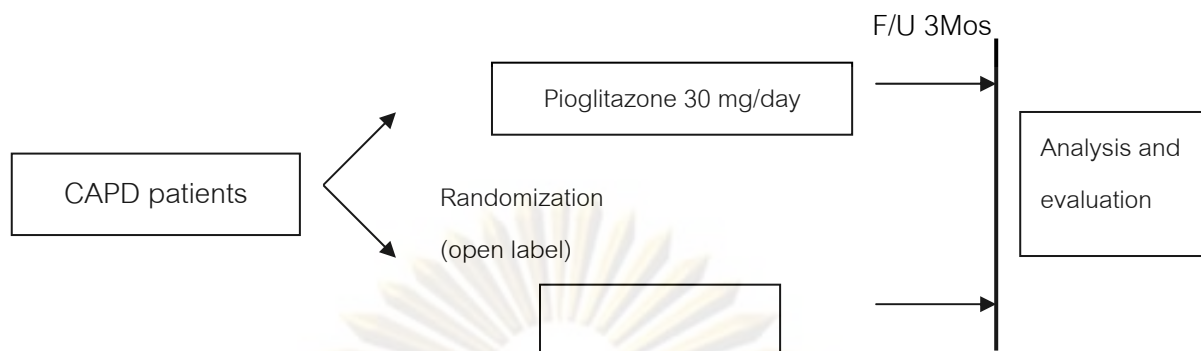
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



1.5 วิธีดำเนินการวิจัย

ทำการวิจัยแบบ randomized control trial ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้อง ในแผนกโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัดมหาชน ก่อนที่ผู้ป่วยเริ่มทำการศึกษาก็ได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัย และเซ็นใบยินยอมเข้าโครงการวิจัย หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือด (เพื่อหาค่า CBC, LFT, FBS, HbA1C, insulin เพื่อคำนวณ HOMA: IR), ตรวจ modified PET ผู้ป่วยได้รับการตรวจหา total exfoliated mesothelial cells และ apoptotic mesothelial cells โดยวิธี flow cytometry และวัดระดับ CA-125 ในน้ำยาล้างไต หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี randomization (open label) กลุ่มที่ 1 จะได้รับ pioglitazone 30 mg/day โดยการรับประทาน กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่ม control ติดตามผู้ป่วยนาน 3 เดือน เมื่อครบ 3 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อคำนวณ HOMA: IR, ตรวจ modified PET, ตรวจหา total exfoliated mesothelial cells และ apoptotic mesothelial cells โดยวิธี flow cytometry และวัดระดับ CA-125 ในน้ำยาล้างไตอีกครั้ง แล้วทำการเปรียบเทียบข้อมูลหลังการรักษาระหว่าง 2 กลุ่ม และเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังได้รับยา เพื่อตอบคำถามวิจัยหลักและคำถามวิจัยรอง



1.6 ปัญหาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการอธิบายถึงข้อดีและข้อเสียของการเข้าร่วมโครงการวิจัย เมื่อผู้ป่วยยินยอมและลงชื่อในใบยินยอมแล้ว จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มได้รับยาและกลุ่มควบคุม ยาที่ใช้ในการวิจัย (pioglitazone) ปัจจุบันเป็นยาที่ได้รับการรับรองในการใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ อาจพบระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดอินซูลินร่วมด้วย บวม ตับอักเสบ ซึ่งทางผู้วิจัยได้ป้องกันโดยการแนะนำถึงอาการและอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ถ้าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวให้รีบดื่มน้ำหวานและมาโรงพยาบาล ผู้วิจัยได้มีการตรวจการทำงานของตับ และประเมินภาวะ volume status ของผู้ป่วยเป็นระยะ ถ้ามีภาวะตับอักเสบโดยมีค่าการทำงานของตับเกิน 3 เท่าของค่าปกติ หรือมีภาวะบวมจนทำให้เกิดภาวะหัวใจวาย (NYHA class 3) ทางผู้วิจัยจะหยุดยาทันที ผลของการวิจัยไม่มีผลการเปลี่ยนแปลงการรักษาที่ผู้ป่วยกำลังได้รับอยู่

1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation)

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องในแผนกโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัดมหาชน มีจำนวนจำกัด ซึ่งอาจมีปัญหาในการรวบรวมจำนวนผู้ป่วย

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

- สามารถนำผลการศึกษานี้มาใช้กับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง เพื่อลดอัตราการตายและมีผลดีในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

- สามารถนำผลการศึกษานี้มาใช้กับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง เพื่อป้องกันการเสื่อมของเยื่อช่องท้อง ซึ่งช่วยผู้ป่วยประหยัดค่าใช้จ่ายโดยไม่ต้องเพิ่มปริมาณน้ำยาที่ใช้ในการล้างไตทางช่องท้องและเลี่ยงการใช้ยาละลายลิ่มเลือดที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลสูง

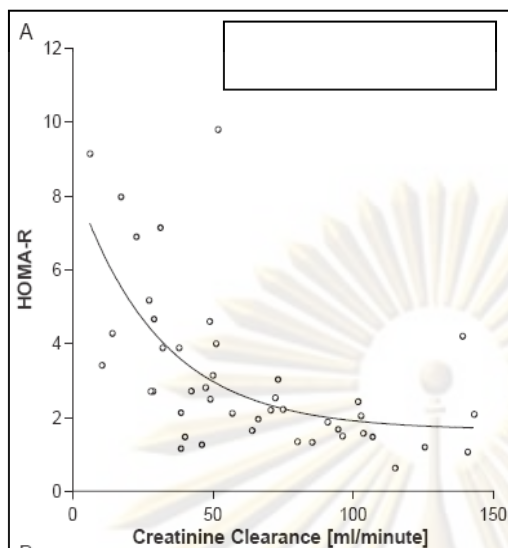
- เผยแพร่ผลงานวิจัยในวารสารต่าง ๆ

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและภาวะดื้อต่ออินซูลิน

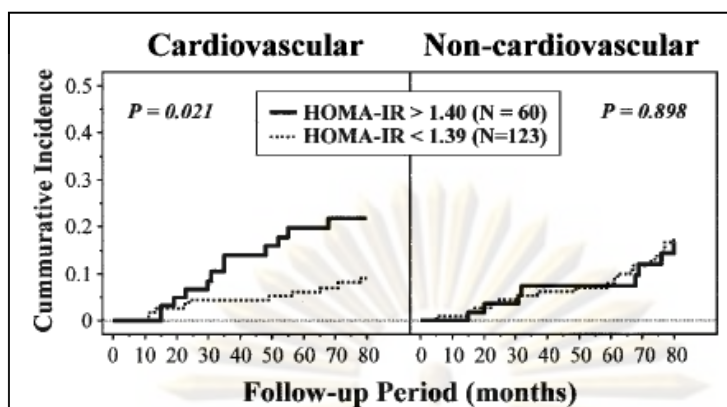
ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เป็นกลุ่มอาการที่มีการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเมตาบอลิซึมต่าง ๆ ในร่างกาย โดยที่ร่างกายเกิดภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน [13] โดยปกติในช่วงที่ร่างกายไม่ได้รับอาหาร ฮอร์โมนที่สร้างและปล่อยกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือดคือ ตับ ส่วนฮอร์โมนที่สำคัญที่มีการนำเอากลูโคสไปใช้ คือ สมอล เม็ดเลือดแดง ไต และกล้ามเนื้อ โดยการนำกลูโคสในสมอลและเม็ดเลือดแดง จะเกิดขึ้นโดยไม่ต้องอาศัยอินซูลิน ระดับกลูโคสในเลือดจะได้รับอิทธิพลโดยตรงจากการนำกลูโคสไปใช้โดยกล้ามเนื้อ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของกลูโคสในเลือดจึงขึ้นกับการสังเคราะห์ที่ตับ และการนำเอากลูโคสไปใช้โดยกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานจะมีความผิดปกติในเมตาบอลิซึมของกลูโคส ทำให้เกิด glucose intolerance เชื่อว่าความผิดปกติเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง [14] เช่น ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance), ความผิดปกติของการหลั่งอินซูลิน (impaired insulin secretion), ลดการขับออกของอินซูลิน (reduced clearance of insulin), ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition), เบาหวาน (diabetes mellitus) แต่จากข้อมูลในปัจจุบันระบุว่า insulin resistance เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด glucose intolerance โดยแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตที่ลดลงกับ insulin resistance ในรูปที่ 1 วิธีมาตรฐานที่ใช้ในการตรวจการออกฤทธิ์ของอินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์คือ intravenous insulin tolerance test หรือ euglycemic insulin clamp test แต่ด้วยข้อจำกัดในขั้นตอนการทดสอบทำให้การศึกษาภาวะ insulin resistance โดยทั่วไปใช้ดัชนี Homeostasis Model Assessment : Insulin Resistance (HOMA: IR) เนื่องจากขั้นตอนการตรวจวัดสะดวกรวดเร็ว และมีการศึกษายืนยันว่าสามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้เช่นเดียวกับวิธีมาตรฐาน [15, 16]



รูปที่ 1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง creatinine clearance และ HOMA: IR

คำจำกัดความของภาวะ insulin resistance คือ ภาวะที่ร่างกายตอบสนองต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลดลง หรืออีกนัยหนึ่งคือ ร่างกายต้องการปริมาณอินซูลิน (ทั้งจากภายในหรือภายนอกร่างกาย) สูงกว่าปกติเพื่อรักษาสมดุลเมตาบอลิซึมของร่างกาย พยาธิกำเนิดของการเกิด insulin resistance ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เชื่อว่าเกิดจากการคั่งสาร uremic toxin, ความเป็นกรดในเลือด (metabolic acidosis), ภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) และภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency)

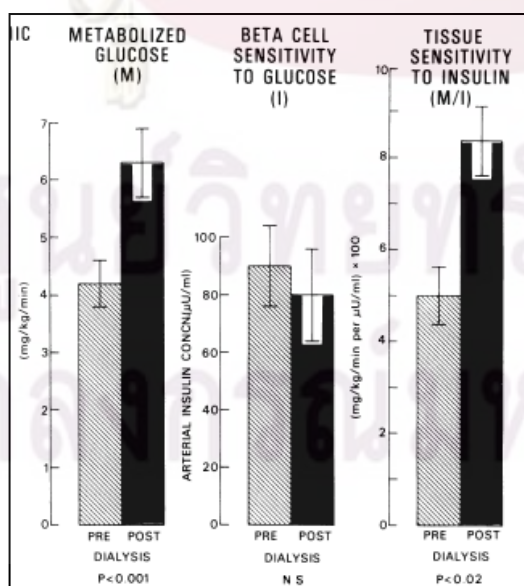
Insulin resistance ส่งผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดแดงที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น หลอดเลือดแดงที่หัวใจ หลอดเลือดสมอง ทำให้ผู้ป่วยมีหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) และมีอัตราการตายจากโรคหัวใจมากขึ้น (cardiovascular mortality) [4] มีการศึกษาของ Kayo Shinohara และคณะ ติดตามผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ($\text{HOMA:IR} > 1.40$) พบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินต่ำ ($\text{HOMA:IR} < 1.39$)⁽⁵⁾ ดังแสดงในรูปที่ 2 จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นทำให้อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องลดลง



รูปที่ 2 Kaplan-Meier curves แสดงความสัมพันธ์ ระหว่าง HOMA: IR และ outcome

จากข้อมูลข้างต้นแสดงความสำคัญของภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ทำให้เกิดคำถามว่าผู้ป่วยสมควรได้รับการรักษาอย่างไร มีข้อมูลสนับสนุนมากมายจากหลายการศึกษาที่พบว่าสามารถเพิ่ม insulin sensitivity ได้ดังนี้

1 การรักษาโดยวิธีบำบัดทดแทนไต : ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เมื่อได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลานาน 5-10 สัปดาห์ สามารถลดภาวะ insulin resistance ได้ ดังแสดงในรูปที่ 3 หรือได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องก็พบว่าสามารถลดภาวะ insulin resistance ได้ใกล้เคียงกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยเชื่อว่าเกิดจากการขจัด uremic toxin ได้แก่ guanidine substance, hippurate, pseudouridine, advanced glycation end products, creatinine, creatine และ glycoxyamine ซึ่งน่าจะเป็นปัจจัยที่รบกวนการออกฤทธิ์ของอินซูลิน [17, 18]



รูปที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบภาวะ insulin sensitivity ก่อนและหลังได้รับการฟอกเลือด

2 การควบคุมอาหาร : การจำกัดอาหารโปรตีนและทดแทนโปรตีนด้วย ketoamino acid เป็นเวลา 6 เดือน สามารถเพิ่มภาวะ insulin sensitivity ได้ ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการลด proteinolysis และลดภาวะ metabolic acidosis [19, 20]

3 การออกกำลังกาย (exercise training) : การออกกำลังกายสามารถเพิ่มภาวะ insulin sensitivity ได้ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด เนื่องจากการที่ผู้ป่วยไม่ได้ออกกำลังกายจะลดการเผาผลาญ non-esterified fatty acid จึงทำให้ระดับเพิ่มขึ้นในกล้ามเนื้อ แล้วมีผลรบกวนต่อ glucose oxidation และการออกฤทธิ์ของอินซูลิน [21]

4 การให้วิตามินดี : การศึกษาโดยการให้ intravenous calcitriol นาน 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยฟอกเลือดสามารถเพิ่มภาวะ insulin sensitivity ได้ [22] และการศึกษาโดยใช้ one alpha hydroxyl vitamin D3 ในผู้ป่วยฟอกเลือด 14 ราย สามารถลดภาวะ insulin resistance จนใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุม [23] แสดงให้เห็นว่าการควบคุม parathyroid/vitamin D axis มีบทบาทที่สำคัญต่อภาวะ insulin resistance เชื่อว่าน่าจะอธิบายจากการเพิ่มระดับ cytosolic calcium ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

5 การรักษาภาวะโลหิตจางด้วย erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย [24]

6 ยาลดความดันโลหิต : ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ angiotensin II receptor blockers (ARB) สามารถลดภาวะ insulin resistance ได้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง [25] กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม ACEI ผ่าน kinin antagonist ทำให้มีระดับ bradykinin เพิ่มขึ้นและลดระดับ angiotensin II ทำให้เพิ่มการไหลเวียนเลือด ซึ่งมีผลทำให้มีการนำกลูโคสและอินซูลินไปใช้ในเนื้อเยื่อส่วนปลายมากขึ้น และขณะเดียวกันมีการศึกษายากกลุ่ม ARB ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-4 ซึ่งพบว่านอกจากยาจะมีผลในการลดความดันโลหิต รวมทั้งระดับโปรตีนในปัสสาวะแล้ว ยายังสามารถลดภาวะ insulin resistance ได้เช่นกัน มีการศึกษาน้อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และผลการศึกษายังไม่ชัดเจนเกี่ยวกับการลดภาวะ insulin resistance [26]

7 ยากลุ่ม thiazolidinediones : ออกฤทธิ์กระตุ้นผ่าน peroxisome proliferators activated receptor gamma (PPAR- γ), ออกฤทธิ์ควบคุม lipid metabolism, fibrinolysis, coagulation, platelet aggregation, albuminuria, endothelial function และคุณสมบัติ antiinflammation ของยา ทำให้เป็นยารักษาเบาหวานที่ลดภาวะ insulin resistance ปัจจุบันมีการนำยากกลุ่มนี้มาใช้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่ได้เกิดจากเบาหวานพบว่าสามารถลดภาวะ insulin resistance ได้จะกล่าวโดยละเอียดในบทต่อไป

2.2 กายวิภาคของเยื่อช่องท้อง

เยื่อช่องท้อง เป็นเยื่อที่ปกคลุมช่องท้อง (parietal peritoneum) และอวัยวะภายในช่องท้อง (visceral peritoneum) โดยมีหน้าที่พื้นฐานคือ ทำให้อวัยวะภายในช่องท้องสามารถเคลื่อนที่ได้สะดวก ลดแรงเสียดสี [27] พบว่าระหว่างเยื่อช่องท้องทั้ง 2 ชนิด จะมีช่องที่เรียกว่า peritoneal cavity ซึ่งในภาวะปกติจะบรรจุน้ำอยู่ปริมาณน้อยกว่า 100 มิลลิลิตร ขณะที่สามารถขยายและบรรจุน้ำได้เพิ่มขึ้นถึง 20 เท่าโดยไม่ทำให้เกิดอาการ [28]

เยื่อช่องท้องชั้นนอกจะถูกปกคลุมด้วยกลุ่มเซลล์ที่เรียงตัวเป็นชั้นเดียววางตัวอยู่บนเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เรียกว่า mesothelial cells ประมาณกันว่าพื้นที่ผิวของเยื่อช่องท้องในผู้ใหญ่จะมีค่าเท่ากับขนาดพื้นที่ผิวของร่างกายหรือเฉลี่ยเท่ากับ 1-2 ตารางเมตร แต่ด้วยคุณสมบัติพิเศษของ mesothelial cells ที่มีลักษณะเป็น microvilli จำนวนมากงอกยื่นออกมาจากผนังเซลล์ ทำให้พื้นที่ผิวสัมผัสในการแลกเปลี่ยนสสารในช่องท้องเพิ่มขึ้นเป็น 40 ตารางเมตร [29] โดยส่วนใหญ่ของพื้นที่ผิวจะเป็นสัดส่วนของ visceral peritoneum [30, 31] อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ตัดเยื่อช่องท้องส่วนดังกล่าวออกไปกลับพบว่าการแลกเปลี่ยนสสาร เช่น น้ำตาลกลูโคส, creatinine, urea และ insulin ผ่านเยื่อช่องท้องลดลงเพียงเล็กน้อยหรือประมาณร้อยละ 10-30 เมื่อเทียบกับภาวะปกติ [32-37] แสดงให้เห็นว่า parietal peritoneum มีบทบาทสำคัญต่อการแลกเปลี่ยนสสารชนิด small solute มากกว่า visceral peritoneum ขณะเดียวกันก็สามารถเพิ่มการแลกเปลี่ยนสสารได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 10-30 ถ้าปรับให้สสารต่าง ๆ สัมผัสกับ visceral peritoneum มากขึ้น [38]

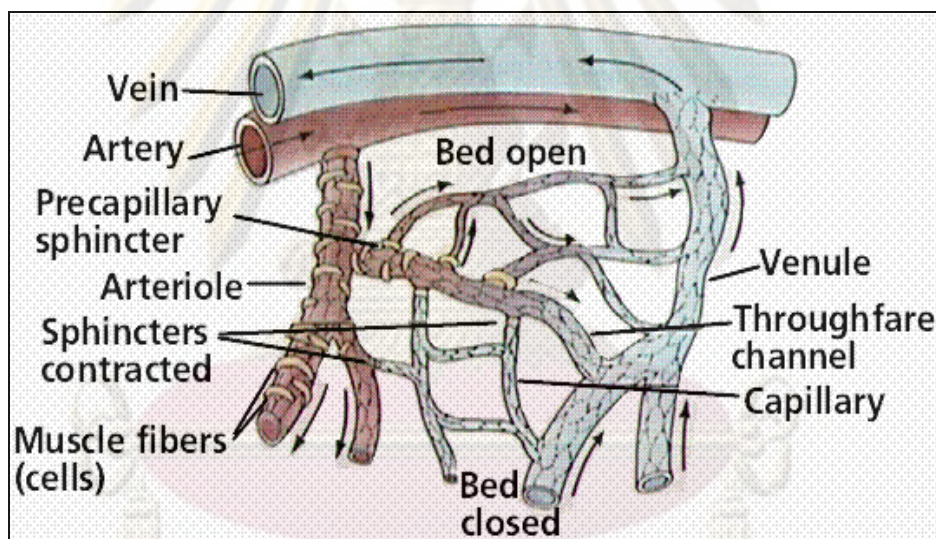
2.2.1 ระบบหลอดเลือดภายในเยื่อช่องท้อง

ระบบหลอดเลือดภายในช่องท้องประกอบด้วย 2 ระบบ คือ ระบบหลอดเลือด และระบบน้ำเหลือง ระบบหลอดเลือดที่หล่อเลี้ยง visceral peritoneum และอวัยวะภายในช่องท้อง ได้รับมาจาก celiac, superior mesenteric artery และ inferior mesenteric artery และระบายออกทาง portal vein ขณะที่ parietal peritoneum และชั้นกล้ามเนื้อด้านล่าง ถูกหล่อเลี้ยงด้วย circumflex, iliac, lumbar, intercostal และ epigastric arteries และระบายออกทาง systemic vein จากระบบหลอดเลือดดังกล่าวพบว่าการดูดซึมยาหรือสสารบางชนิดเช่น atropine, caffeine, glucose, glycerine, progesterone และ insulin ภายในช่องท้องผ่านทาง visceral peritoneum ซึ่งระบายเข้าสู่ portal system จะถูก metabolize ที่ตับก่อนจะเข้าสู่ systemic circulation [39-40]

ส่วนของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (arteriole) ที่รับเลือดจากหลอดเลือดแดง จะเชื่อมต่อกับร่างแหของหลอดเลือดฝอย (capillary network) [40-42] ซึ่งประกอบขึ้นจาก pre-capillary

2.2.1.1 Arteriole

เป็นหลอดเลือดแดงขนาดเล็กที่มีกล้ามเนื้อเรียบอยู่รอบผนังหลอดเลือด ทำให้สามารถหดตัวและส่งผลให้หลอดเลือดมีขนาดเล็กลง จึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาความต้านทานของระบบไหลเวียนของ capillary network เมื่อ pre-capillary sphincter arteriole หดตัวลงทำให้เลือดไหลผ่านระบบ capillary network น้อยลง เลือดไหลไปสู่หลอดเลือดดำโดยตรงผ่านทาง thoroughfare channel ไม่ผ่าน capillary network ทำให้การแลกเปลี่ยนสสารภายในหลอดเลือดกับน้ำยาล้างไตภายในช่องท้องลดลง ในภาวะปกติหลอดเลือดดังกล่าวในบริเวณ visceral peritoneum จะหดตัว ทำให้มีความสำคัญในการแลกเปลี่ยนสสารของส่วน visceral น้อยกว่าส่วน parietal



รูปที่ 4 แสดง capillary network

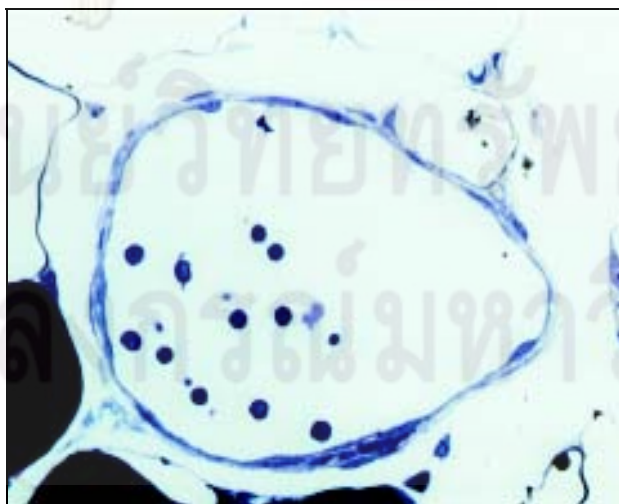
2.2.1.2 Capillary [42-44]

เป็นส่วนประกอบสำคัญสำหรับการแลกเปลี่ยนสสารและน้ำในผู้ป่วย CAPD ผนังของหลอดเลือดประกอบด้วยเซลล์ endothelium และ basal lamina มีขนาดประมาณ 5-8 ไมโครเมตร ซึ่งเพียงพอให้เม็ดเลือดแดงเคลื่อนที่ผ่านได้ (เม็ดเลือดแดงมีขนาด 7.5 ไมโครเมตร) และเนื่องจากไม่ได้ถูกบุด้วยเซลล์กล้ามเนื้อ จึงไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาด ในร่างกายมนุษย์ประกอบด้วย capillary 3 ชนิด คือ

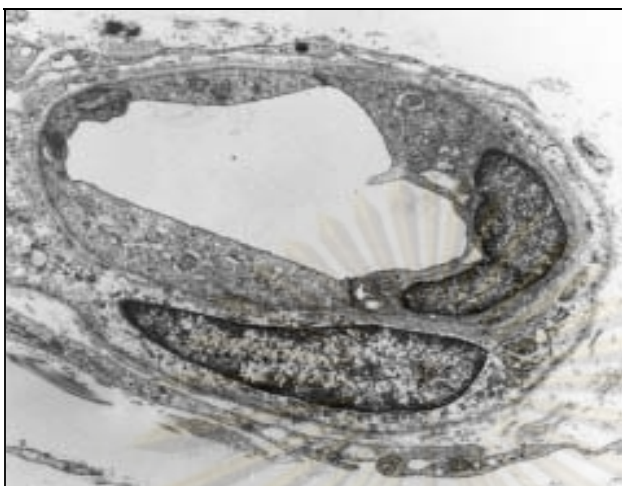
- 1.) **Continuous capillary** เป็นหลอดเลือดฝอยที่เซลล์ endothelium เชื่อมต่อเนื่องกันด้วย tight junction ทำให้สสารขนาดใหญ่ไม่สามารถผ่านเข้าออกได้ และเป็นส่วนประกอบหลักของหลอดเลือดฝอยในบริเวณเยื่อช่องท้อง
- 2.) **Fenestrated capillary** เป็นหลอดเลือดฝอยที่เซลล์ endothelium เชื่อมต่อกันด้วย fenestrated region เกิดเป็นช่องขนาด 600-900 อังสตรอม เรียกว่า fenestra ซึ่งสามารถขยายขนาดได้โดยเฉพาะภาวะการอักเสบติดเชื้ในช่องท้อง หลอดเลือดฝอยชนิดนี้พบได้ประมาณร้อยละ 1.7 ของหลอดเลือดฝอยทั้งหมดของเยื่อช่องท้อง ยกเว้นในบริเวณกระบังลมและบริเวณ milky spot (กลุ่มของเม็ดเลือดขาวที่เรียงตัวเป็นชั้น ๆ อยู่ได้ต่อชั้น mesothelial cells ในบริเวณที่ไม่มี basement membrane และพบกระจายตัวอยู่ที่ greater omentum) อาจพบได้มากถึงร้อยละ 30
- 3.) **Discontinuous capillary** เป็นหลอดเลือดฝอยที่เซลล์ endothelium ไม่เชื่อมต่อกัน เกิดเป็นช่องว่างระหว่างเซลล์ขนาดใหญ่ พบหลอดเลือดฝอยชนิดนี้เฉพาะบริเวณ liver sinusoid และม้าม แต่ไม่พบบริเวณเยื่อช่องท้อง

2.2.1.3 Post capillary venule (รูปที่ 5 และ 6)

เป็นหลอดเลือดดำที่รับเลือดต่อจากหลอดเลือดฝอย มีขนาดประมาณ 8-30 ไมครอน บริเวณผนังถูกบุด้วยเซลล์ pericyte และเซลล์ fibroblast ทำให้สามารถเปลี่ยนแปลงขนาดของช่องว่างระหว่างเซลล์ endothelium โดยจะมีขนาดใหญ่ขึ้นถ้ามีการหดตัวของเซลล์ pericyte ซึ่งพบได้ในภาวะอักเสบติดเชื้ในช่องท้องหรือได้รับสารบางชนิด เช่น histamine, bradykinin, หรือ nitroprusside ส่งผลให้มีการรั่วออกของสสารขนาดใหญ่และเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวสามารถเคลื่อนตัวออกจากหลอดเลือดมาในน้ำยาล้างไตในช่องท้องได้ถ้าเกิดการอักเสบติดเชื้ในช่องท้อง



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของ post capillary venule

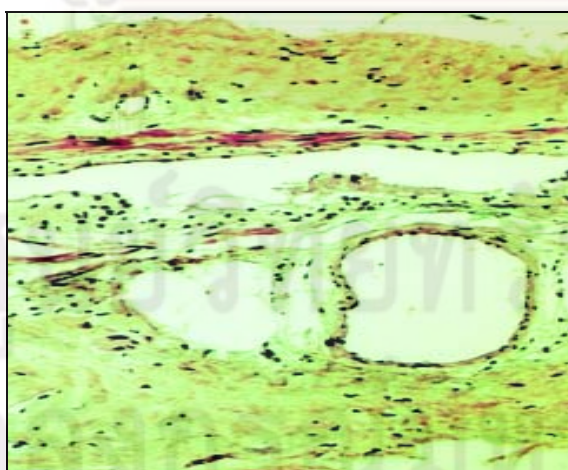


รูปที่ 6 แสดง post capillary venule ที่ถูกล้อมด้วย pericyte

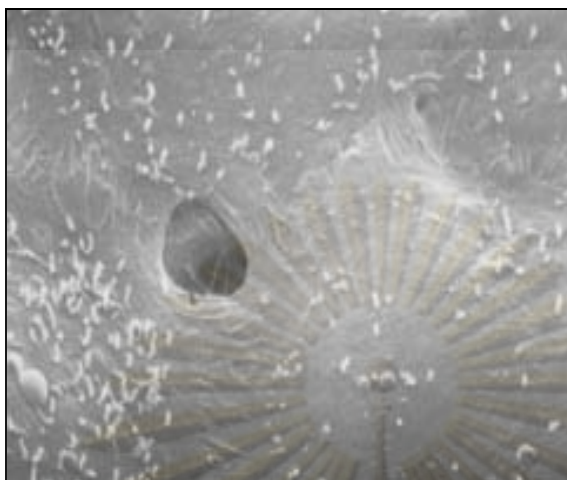
2.2.2 Lymphatic system [45] (รูปที่ 7)

ระบบน้ำเหลืองทำหน้าที่หลักในการลำเลียงน้ำและสสารต่าง ๆ จากบริเวณเนื้อเยื่อรอบข้าง (interstitium) และภายในช่องท้องกลับคืนสู่กระแสเลือด ประกอบด้วย 2 ระบบ คือ

- 1.) Omental route ลำเลียงน้ำเหลืองจากอวัยวะต่าง ๆ ภายในช่องท้องและลำเลียงน้ำหรือสสารต่าง ๆ จากเนื้อเยื่อ interstitium เข้าสู่ท่อน้ำเหลือง thoracic duct
- 2.) Diaphragmatic route ลำเลียงน้ำและสสารต่าง ๆ รวมถึงโปรตีนจากภายในช่องท้องผ่านช่องว่างระหว่าง mesothelial cells บริเวณผิวด้านล่างของกระบังลม (diaphragmatic stroma) กลับเข้าสู่ lymphatic duct ด้านขวา (รูปที่ 8)



รูปที่ 7 แสดงหลอดน้ำเหลืองและหลอดเลือดดำในชั้น interstitium



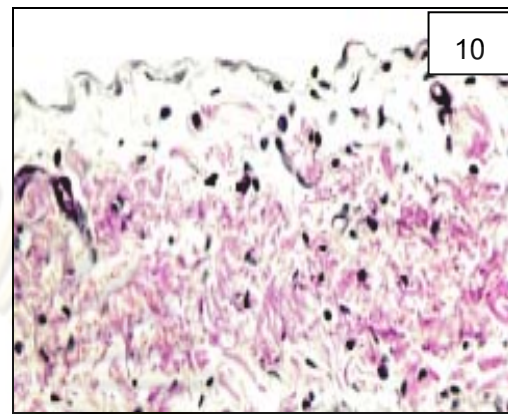
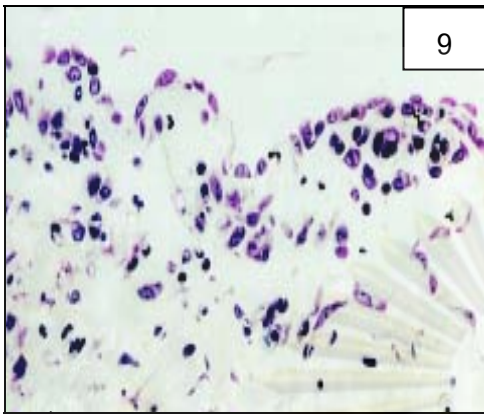
รูปที่ 8 แสดง diaphragmatic stroma

2.2.3 Interstitium [46,47] (รูปที่ 9 และ 10)

เป็นส่วนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ประกอบด้วยเซลล์ fibroblast และ fiber โดย fiber ที่พบส่วนใหญ่คือ collagen ทำหน้าที่เป็นส่วนที่ใช้ยึดเกาะของเซลล์ชั้น mesothelium ระบบหลอดเลือดและระบบน้ำเหลือง มีคุณสมบัติทางไฟฟ้าเป็นประจุลบ

ในแต่ละบริเวณของช่องท้องจะมีความหนาของส่วนนี้ไม่เท่ากัน มีความหนาได้ตั้งแต่ 1-2 ไมโครเมตร จนถึงมากกว่า 30 ไมโครเมตร พบว่าการเคลื่อนที่ของสสารจากภายในช่องท้องไปยังระบบหลอดเลือด ไม่ได้ขึ้นกับเฉพาะน้ำหนักโมเลกุล รูปร่างของสสาร หรือลักษณะทางประจุไฟฟ้าเท่านั้น แต่ยังขึ้นกับระยะห่างระหว่างหลอดเลือดในบริเวณนั้น ๆ กับน้ำยาล้างไตที่อยู่ในช่องท้องซึ่งเท่ากับความหนาของชั้น interstitium ด้วย [48,49]

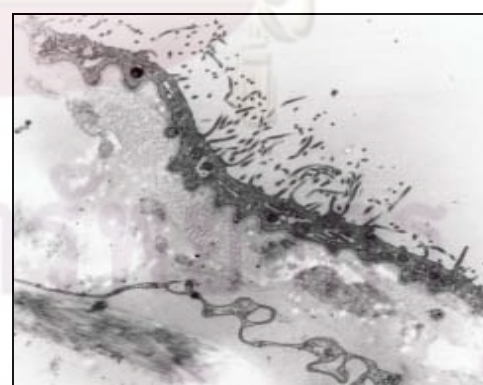
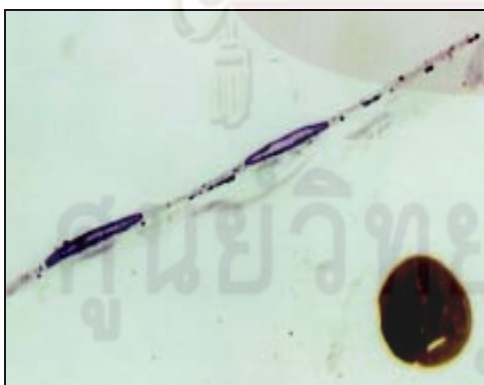
การเคลื่อนที่ของสสารขนาดเล็กผ่านเนื้อเยื่อบริเวณนี้อาศัยกระบวนการแพร่ (diffusion) เป็นหลัก จากการศึกษาพบว่าความดันภายในเนื้อเยื่อบริเวณนี้มีค่าน้อยมาก วัดได้ประมาณ 0 มิลลิเมตรปรอท [50-52] ซึ่งเป็นผลรวมของความดันระบบไหลเวียนของหลอดเลือดฝอยและระบบน้ำเหลือง ในผู้ป่วย CAPD พบว่าความดันภายในช่องท้องหลังใส่น้ำยาล้างไตจะสูงขึ้นประมาณ 4-10 มิลลิเมตรน้ำ [53,54] ผลของความดันที่ต่างกันข้างต้น ทำให้สสารและน้ำมีแนวโน้มที่จะเคลื่อนที่จากภายในช่องท้องเข้ามายังเนื้อเยื่อบริเวณนี้



รูปที่ 9 และ 10 แสดง submesothelial compact zone ประกอบด้วย collagens, elastin และเซลล์ชนิดต่าง ๆ เช่น fibroblasts, mast cells และเซลล์เม็ดเลือดขาว

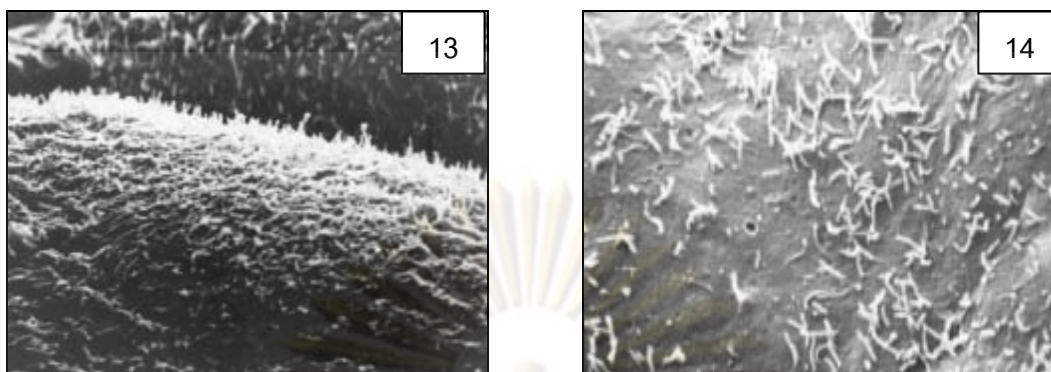
2.2.4 mesothelial cells

เป็นเซลล์ที่บุอยู่บนผิวของเยื่อช่องท้อง ผลการศึกษาภายใต้กล้อง electron microscopy พบว่า mesothelial cells พัฒนามาจากเซลล์ mesenchymal โดยมีลักษณะแบนและวางตัวอยู่บน basement membrane (รูปที่ 11) ในส่วนที่ติดต่อกับภายในช่องท้อง mesothelial cells จะมีการยื่นส่วนไซโตพลาสซึมออกและปรับให้มีลักษณะคล้ายนิ้วขนาดเล็กยื่นออกมา (microvilli) คล้ายกับที่พบในเยื่อทางเดินอาหาร (รูปที่ 12) โดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะพบใน visceral peritoneum มากกว่า parietal peritoneum [55,56] (รูปที่ 13 และ 14) ขณะเดียวกันพบว่าการกระจายตัวหรือปริมาณของ microvilli ในแต่ละพื้นที่ไม่เท่ากัน [57,58] การเปลี่ยนแปลงลักษณะดังกล่าวนี้จะบอบบาง เสียหายได้ง่ายและในผู้ป่วย CAPD พบว่าลักษณะ microvilli จะหายไป [59] ซึ่งเป็นลักษณะบ่งชี้ถึงภาวะที่ mesothelial cells กำลังเข้าสู่กระบวนการ apoptosis [60-62]



รูปที่ 11 แสดงลักษณะ mesothelial cells ที่บุอยู่บนเยื่อช่องท้อง

รูปที่ 12 แสดงลักษณะ microvilli บนผิว mesothelial cells

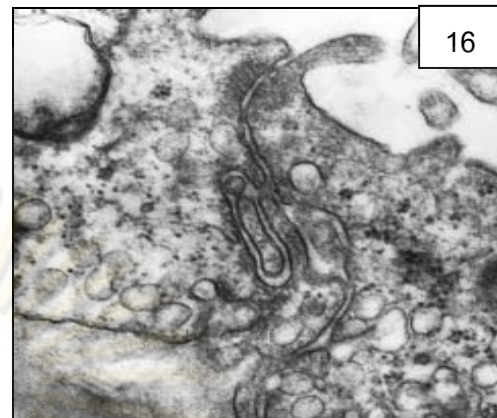
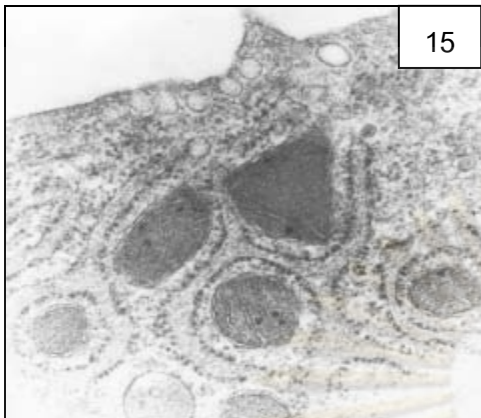


รูปที่ 13 และ 14 แสดงลักษณะ microvilli บน visceral peritoneum และ parietal peritoneum

ลักษณะการเรียงตัวของ mesothelial cells จะมีการเรียงตัวแบบต่อเนื่องกันเป็นชั้นเดี่ยว และมีรูปร่างเป็นแบบ polygonal mononuclear cell การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า microvilli มีคุณสมบัติทางไฟฟ้าเป็นประจุลบ ซึ่งน่าจะมีส่วนต่อการขนส่งสารที่มีประจุบวกที่มีขนาดใหญ่ เช่น plasma proteins [63] หรือขนาดเล็ก [64] และลักษณะความเป็นประจุไฟฟ้าจะลดลงเมื่อเซลล์เข้าสู่กระบวนการ apoptosis [65] นอกจากนี้คุณสมบัติทางประจุไฟฟ้า microvilli สามารถเพิ่มพื้นที่ผิวให้กับเยื่อช่องท้องได้มากถึง 40 ตารางเมตร

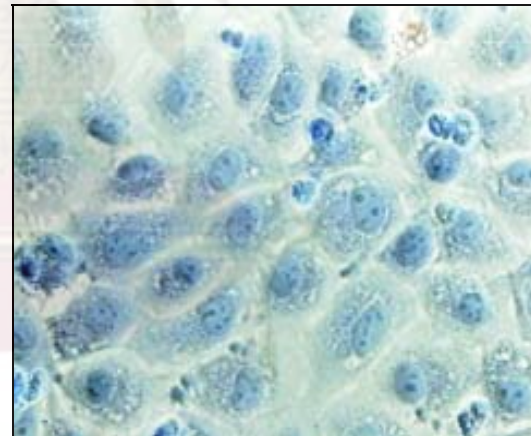
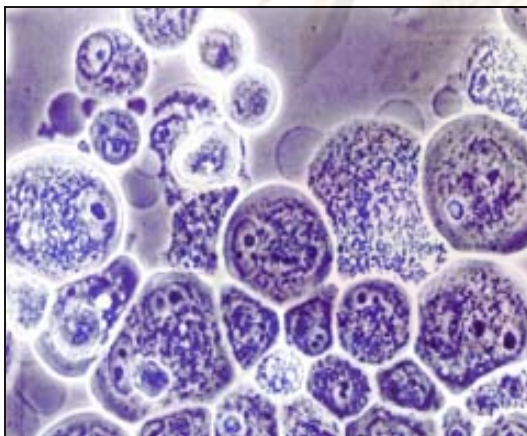
ภายใน mesothelial cells สามารถขนส่งสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ จากการศึกษโดยการฉีดสารดังกล่าวเข้าไปในช่องท้อง เช่น ferritin [66], iron dextran [67,68] และ melanin [69] การเคลื่อนที่ของสารเกิดผ่านกระบวนการ pinocytosis และพบว่าการเคลื่อนที่ของ pinocytotic vesicle ผ่าน mesothelial cells ใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 3-5 วินาที ซึ่งในช่วงระยะเวลานั้นประมาณร้อยละ 40 ของสารดังกล่าวข้างต้นสามารถเคลื่อนที่จากผนังด้านหนึ่งของเซลล์ไปยังผนังด้านตรงข้ามได้ [70]

จากข้อมูลดังกล่าว Palade's และคณะจึงตั้งสมมติฐานว่า การขนส่งแบบ pinocytosis คือรูขนาดใหญ่ในรูปแบบจำลองการแลกเปลี่ยนสารผ่านเยื่อช่องท้องแบบ 3 pore model [71] (รูปที่ 15 และ 16) รายละเอียดจะกล่าวต่อไปในหัวข้อ peritoneal transport models



รูปที่ 15 และ 16 แสดง pinocytotic vesicle ภายใน mesothelial cells

Mesothelial cells เป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียสอยู่ตรงกลางเซลล์ มีรูปร่างหลายแบบ เช่น กลม รี ขอบไม่เรียบและอาจมีรอยพับที่บริเวณผิวเซลล์ chromatin มีความละเอียดและอยู่บริเวณขอบของนิวเคลียส ในภาวะปกติอาจพบ 2 นิวเคลียสอยู่ภายในเซลล์เซลล์เดียวกันได้ประมาณร้อยละ 2 [72] และภายในนิวเคลียสอาจไม่พบ nucleoli โดยพบส่วนประกอบอื่น ๆ ภายในเซลล์ เช่น mitochondria และ golgi complex จะกระจายตัวอยู่รอบ ๆ นิวเคลียส ขณะที่ endoplasmic reticulum และ ribosome กระจายตัวอยู่ในไซโตพลาสซึม [73] (รูปที่ 17 และ 18)



รูปที่ 17 แสดงลักษณะของ mesothelial cells จากน้ำในช่องท้อง

รูปที่ 18 แสดงลักษณะของ mesothelial cells จากการเพาะเลี้ยงเซลล์

2.3 Peritoneal transportation models

การลำเลียงทางช่องท้องอาศัยกระบวนการแลกเปลี่ยนน้ำและสารผ่านเยื่อช่องท้อง ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นเยื่อเลือกผ่าน (semipermeable membrane) ที่แบ่งสารละลายออกเป็น 2 ฝ่าย และอาศัย 2 กลไกหลัก คือ

- 1.) **Diffusion** เป็นกลไกการเคลื่อนที่ของสสารจากสารละลายฝั่งที่มีความเข้มข้นสูงกว่าไปยังฝั่งที่มีความเข้มข้นของสสารนั้น ๆ ต่ำกว่า สิ่งที่ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของสสารคือ ค่าความแตกต่างของความเข้มข้นของสสารในสารละลายทั้ง 2 ฝั่ง การเคลื่อนที่ด้วยกลไกนี้จะหยุดลงถ้าความเข้มข้นของสสารนั้น ๆ ระหว่าง 2 ฝั่งเท่ากัน และด้วยกลไกนี้จะมีการเคลื่อนที่เฉพาะสสารเท่านั้น ไม่มีการเคลื่อนที่ของน้ำเข้ามาเกี่ยวข้อง
- 2.) **Convection** เป็นกลไกการเคลื่อนที่ของสสารและน้ำหรือตัวทำละลาย โดยอาศัยแรงดัน 2 ชนิดระหว่าง 2 ฝั่ง คือ แรงดันน้ำ hydrostatic pressure และแรงดึงน้ำ osmotic pressure เริ่มต้นจากความแตกต่างของแรงดันทั้ง 2 ชนิดใน 2 ฝั่งที่แตกต่างกัน ทำให้มีการเคลื่อนที่ของน้ำผ่านผนังกันเกิดเป็น ultrafiltration ขณะที่มีการเคลื่อนที่ของน้ำ ผลของแรงดึงดูดระหว่างน้ำและสสารจะทำให้สสารนั้น ๆ เคลื่อนที่ตามน้ำออกมาด้วย (solvent drag) โดยสสารที่สามารถเคลื่อนที่ตามน้ำออกมาได้นั้นต้องเป็นสสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่ารูของเยื่อเลือกผ่าน ในที่นี้คือ เยื่อช่องท้อง กลไกการเคลื่อนที่ของน้ำและสสารจะหยุดลงเมื่อแรงดันทั้ง 2 ชนิดระหว่าง 2 ฝั่งเท่ากัน

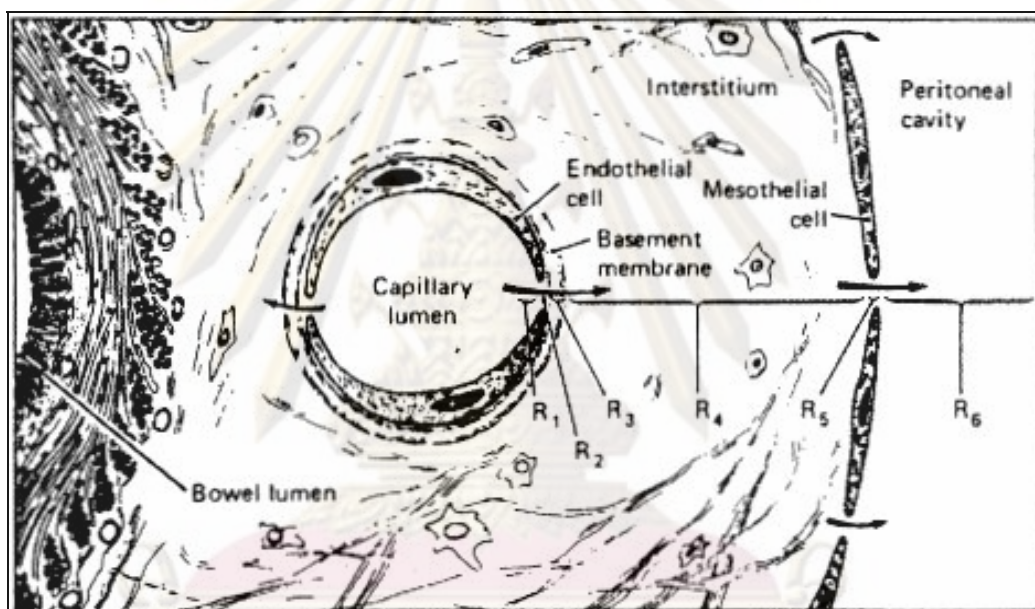
การลำเลียงทางช่องท้องอาศัยเยื่อช่องท้องกันระหว่างสารละลาย 2 ฝั่ง คือฝั่งน้ำยาลำเลียงไตที่อยู่ในช่องท้องและอีกฝั่ง คือพลาสมาใน capillary และ post capillary venule การเคลื่อนที่ของน้ำเกลือแร่และของเสียต่าง ๆ จะเคลื่อนที่จากพลาสมาไปยังน้ำยาลำเลียงไตในช่องท้อง ขณะเดียวกัน น้ำตาลกลูโคสและ lactate ในน้ำยาลำเลียงไตจะเคลื่อนที่ไปยังพลาสมา แต่ในความเป็นจริงเยื่อช่องท้องไม่ได้มีคุณสมบัติเหมือนกับ semipermeable membrane ดังที่กล่าวมา ข้างต้นเนื่องจากเยื่อช่องท้องประกอบด้วยส่วนประกอบต่าง ๆ หลายส่วน โดยเฉพาะ peritoneal microcirculation ที่มีบทบาทสำคัญต่อการแลกเปลี่ยนของสสารและเป็นเนื้อเยื่อที่มีคุณสมบัติเป็นเนื้อเยื่อขวางกัน (restrict) การแลกเปลี่ยนของสสารและน้ำผ่านเยื่อช่องท้องจึงผู้คิดค้นและพยายามอธิบายกลไกการแลกเปลี่ยนผ่านรูปแบบจำลองหลายรูปแบบ

2.3.1 Barrier model

Nolph และคณะได้อธิบายรูปแบบจำลองการแลกเปลี่ยนของสสารและน้ำตามลักษณะทางกายวิภาค [74] โดยแบ่งเป็นชั้นต่าง ๆ ทั้งหมด 6 ชั้นเรียงลำดับจากชั้นในสุดคือพลาสมาภายในหลอดเลือดฝอยจนถึงชั้นนอกสุดคือน้ำยาลำเลียงไตภายในช่องท้อง และแบ่งเป็น 6 ชั้นดังนี้ (รูปที่ 19)

- 1.) R1 คือ ชั้นของเลือดหรือพลาสมาที่ไม่มีการเคลื่อนที่และอยู่ชิดติดกับผนังของหลอดเลือดฝอย เนื่องจากในภาวะปกติของเหลวในหลอดเลือดจะมีอัตราเร็วของการไหลมากที่สุด

- 2.) R2 คือ ชั้นของเซลล์ endothelium
- 3.) R3 คือ ชั้นของ endothelial basement membrane
- 4.) R4 คือ ชั้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน interstitium
- 5.) R5 คือ ชั้นของ mesothelial cells
- 6.) R6 คือ ชั้นของน้ำยาล้างไตภายในช่องท้องที่อยู่ติดกับชั้นของ mesothelial cells เป็น ส่วนของน้ำยาล้างไตที่ไม่มีการเคลื่อนที่คล้ายกับชั้น R1



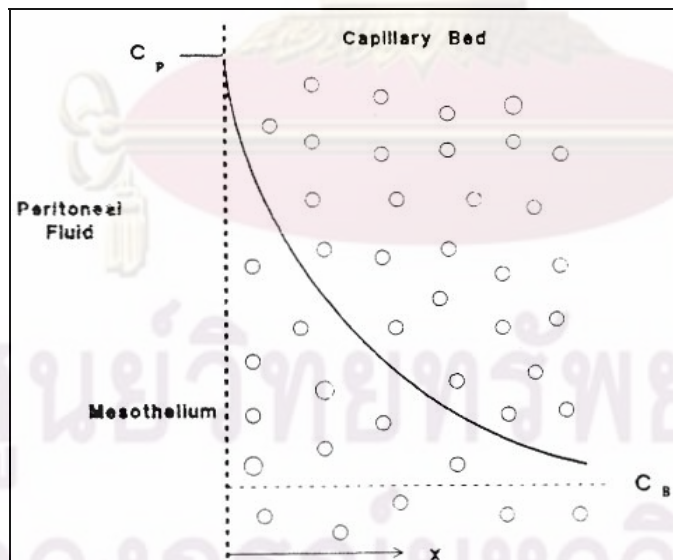
รูปที่ 19 แสดง barrier model

ในรูปแบบจำลองนี้เชื่อว่าชั้นที่มีความต้านทานต่อการเคลื่อนที่ของสารมากที่สุดคือบริเวณของหลอดเลือดฝอย เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงขนาดและลักษณะของหลอดเลือดฝอย เช่นได้รับสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหดหรือขยายตัวของหลอดเลือด (vasoactive substance) หรือเกิดกระบวนการอักเสบ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงในชั้นเซลล์ endothelium (R2) ทำให้ความต้านทานลดลงและยินยอมให้สารนั้น ๆ สามารถเคลื่อนที่ผ่านไปได้ ขณะที่ชั้น R1 เกิดการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยร่วมกับชั้น R3 ซึ่งเป็นชั้นที่เซลล์ endothelium เกาะอยู่และมีคุณสมบัติไม่ยอมให้สารโมเลกุลใหญ่ เช่น plasma protein ไหลผ่าน แต่ยินยอมให้สารละลายส่วนใหญ่ไหลผ่านได้อย่างอิสระก็มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในภาวะต่าง ๆ

อย่างไรก็ตามรูปแบบจำลองการแลกเปลี่ยนของสสารแบบนี้ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อประโยชน์ในการคำนวณปริมาตรสสารที่เคลื่อนที่ผ่านเยื่อช่องท้องที่เกิดขึ้นจริงในแต่ละชั้น

2.3.2 Distributive model (รูปที่ 20)

Flessner และคณะได้เสนอรูปแบบจำลองการเคลื่อนที่ของสสาร [75-77] โดยมีพื้นฐานจากลักษณะทางกายวิภาคคือ หลอดเลือดฝอยในเยื่อผนังช่องท้องจะกระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน interstitium และหลอดเลือดแต่ละเส้นก็จะมีระยะห่างระหว่างหลอดเลือดนั้น ๆ กับน้ำยาล้างไตภายในช่องท้องแตกต่างกัน โดยรูปแบบนี้ให้ความสำคัญกับความต้านทานที่เกิดขึ้นในชั้น interstitium ว่าเป็นส่วนสำคัญต่อการเคลื่อนที่ของสสาร เนื่องจากพบว่าเมื่อสสารเคลื่อนที่ผ่านเนื้อเยื่อนี้จะมีความเร็วในการเคลื่อนที่ลดลงเมื่อเทียบกับการเคลื่อนที่ของสสารผ่านน้ำบริสุทธิ์ และถ้ากำหนดให้หลอดเลือดฝอยภายในเยื่อช่องท้องมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในชั้น interstitium ความเข้มข้นของสสารในน้ำยาล้างไตจะค่อย ๆ ลดลงตามระยะทางที่ถัดมาจากเยื่อช่องท้องที่สัมผัสกับน้ำยาล้างไตจนกระทั่งถึงบริเวณของหลอดเลือดฝอย จากแบบจำลองนี้สามารถคำนวณหาความหนาโดยเฉลี่ยของชั้น interstitium ได้เท่ากับ 400-600 ไมโครเมตร ไม่ว่าจะคำนวณการเคลื่อนที่ของสสารจากน้ำยาล้างไตไปยังหลอดเลือดฝอย หรือจากหลอดเลือดฝอยไปยังน้ำยาล้างไต



รูปที่ 20 แสดง distributive model

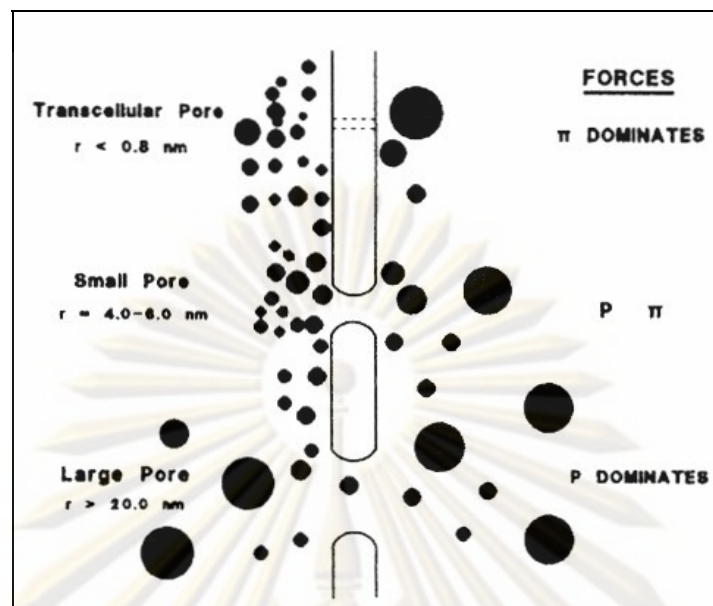
2.3.3 Pore model [78-81] (รูปที่ 21)

เป็นรูปแบบจำลองที่คิดค้นโดย 2 กลุ่มคณะคือ Imholz และ Rippe โดยเสนอรูปแบบจำลองว่าหลอดเลือดฝอยบริเวณเยื่อช่องท้องประกอบด้วยรู 3 ขนาด คือ

- 1.) **Ultrapore** มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-5 อังสตรอม เป็นรูที่อยู่บนผิวเซลล์ endothelium มีหน้าที่รับผิดชอบการผ่านเข้าออกของน้ำเท่านั้น โดยพบกระจายตัวอยู่บนหลอดเลือดฝอยชนิด continuous capillary และมีปริมาณเพียงร้อยละ 2 เมื่อเทียบกับจำนวนรูทั้งหมด แต่เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการ ultrafiltration ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญต่อการขจัดน้ำ ในปัจจุบันพบว่าช่องทางที่ให้น้ำผ่านเข้าออก (water channel) ดังกล่าวคือ aquaporins (AQP) และตรวจพบอยู่ในบริเวณผิวของเซลล์ endothelium [82,83] ขณะเดียวกันมีหลักฐานการตรวจพบ mRNA ของ AQP ในน้ำยาฟอกไตที่ปล่อยจากช่องท้องของผู้ป่วย CAPD [84]
- 2.) **Small pore** มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 40-50 อังสตรอม เชื่อว่าเป็นรูที่อยู่ที่ intercellular pore บริเวณ tight junction หรือ inter-endothelial cleft ของหลอดเลือดฝอยชนิด continuous capillary และมีปริมาณมากที่สุดโดยมีปริมาณร้อยละ 98 เมื่อเทียบกับจำนวนรูทั้งหมด มีหน้าที่รับผิดชอบการผ่านเข้าออกของน้ำและสสารที่ละลายน้ำได้ดีที่มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่าขนาดของ β_2 microglobulin เป็นรูที่มีบทบาทต่อกระบวนการ ultrafiltration ร้อยละ 60 และแลกเปลี่ยนสสารโดยอาศัยกระบวนการ diffusion
- 3.) **Large pore** มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 150-250 อังสตรอม เชื่อว่าเป็นรูที่อยู่ที่ venular endothelial gaps หรือ transcellular channel (vesicular-vacuolar organelles) ที่เกิดจากการเชื่อมต่อกันของ vesicle และ vacuole หลายอันภายในเซลล์ มีปริมาณน้อยที่สุดคือ ร้อยละ 0.01 เมื่อเทียบกับจำนวนรูทั้งหมด และมีบทบาทต่อการผ่านเข้าออกของสสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า β_2 microglobulin จากโครงสร้างของเส้นเลือดฝอยที่กล่าวข้างต้น การให้ยาหรือสารที่มีผลต่อการหดหรือขยายตัวของหลอดเลือดชนิด venule ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแลกเปลี่ยนของสสารได้ แต่รูขนาดนี้ไม่มีผลต่อกระบวนการ ultrafiltration

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 21 แสดง 3-pore model

รูปแบบจำลองการแลกเปลี่ยนสารแบบนี้สามารถนำมาคำนวณการเคลื่อนที่ของสารผ่านเยื่อช่องท้องออกมาเป็นสมการทางคณิตศาสตร์ และสามารถอธิบายผลการเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนที่ของสารในกรณีที่เกิดการอักเสบหรือได้รับสารที่มีผลต่อการหดหรือขยายตัวของหลอดเลือดได้

2.3.4 Capillary blood flow limit model (รูปที่ 22-24)

อัตราการไหลเวียนของเลือดที่มาเลี้ยงผนังช่องท้องมีค่าประมาณ 68-82 มิลลิลิตรต่อนาที สูงกว่าอัตราการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตอยู่ 10-15 เท่า เมื่อเพิ่มอัตราการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตโดยวิธี rapid cycling automated peritoneal dialysis ร่วมกับ large bore catheter พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการแลกเปลี่ยนยูเรียสูงสุดได้เพียง 30-40 มิลลิลิตรต่อนาที น้อยกว่าปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงอยู่ครึ่งหนึ่งจึงเชื่อว่าอัตราการไหลเวียนของเลือดที่มีผลต่อการแลกเปลี่ยนสารผ่านเยื่อช่องท้องจึงน้อยกว่าอัตราไหลเวียนของเลือดที่มาเลี้ยงผนังช่องท้องทั้งหมด (effective blood flow) มีผู้อธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวอยู่ 2 คนะ

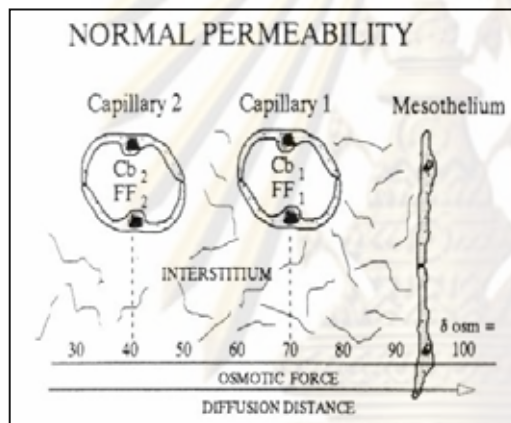
1.) Nearest capillary model [42-44,85]

Ronco และคณะอธิบายการกระจายตัวของหลอดเลือดฝอยในชั้น interstitium คล้ายกับ distributive model แต่หลอดเลือดฝอยที่รับผิดชอบต่อการแลกเปลี่ยนของสารคือหลอดเลือดที่อยู่ใกล้กับ mesothelial cells เนื่องจากมีความเข้มข้นของ osmotic agent

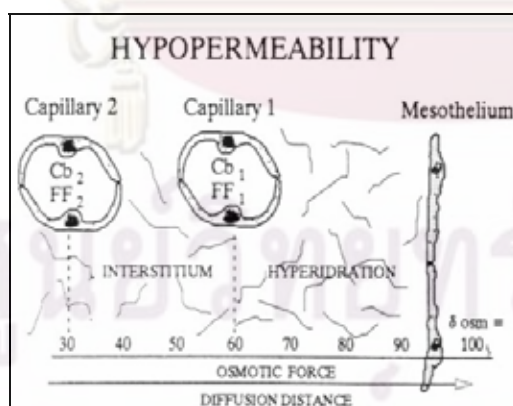
2.) Flessner model [49,86]

Flessner และคณะอธิบายว่าเลือดที่มาเลี้ยงเยื่อของท้องส่วนใหญ่มิได้กระจายในส่วนที่รับผิดชอบกับการแลกเปลี่ยนสาร เช่นบริเวณที่ไม่ได้สัมผัสกับน้ำยาล้างไตหรือตำแหน่งที่ไกลจากน้ำยาล้างไตมาก

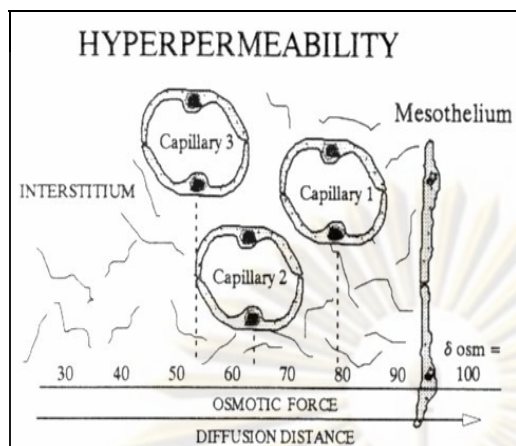
จากแบบจำลองทั้ง 2 คณะมีความคล้ายคลึงกันแต่จุดที่ต่างกันคือ Ronco กล่าวถึงการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงส่วนที่สัมผัสกับน้ำยาล้างไตน้อย (dead space) ส่วน Flessner อธิบายการไหลเวียนของเลือดส่วนใหญ่ไปเลี้ยงส่วนที่ไม่ได้สัมผัสกับน้ำยาล้างไต (shunt)



รูปที่ 22 แสดง capillary blood flow limit model ในภาวะ normal permeability



รูปที่ 23 แสดง capillary blood flow limit model ในภาวะ hypopermeability



รูปที่ 24 แสดง capillary blood flow limit model ในภาวะ hyperpermeability

ปัจจุบันจากรูปแบบจำลองการขนส่งทั้ง 4 แบบ เชื่อว่ารูปแบบ 3 pore model และ capillary blood flow limit model เป็นแบบการจำลองที่สามารถอธิบายปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย CAPD และสอดคล้องกับการทดสอบประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องของห้องดังกล่าวต่อไป

2.4 Peritoneal equilibrium test [24, 25]

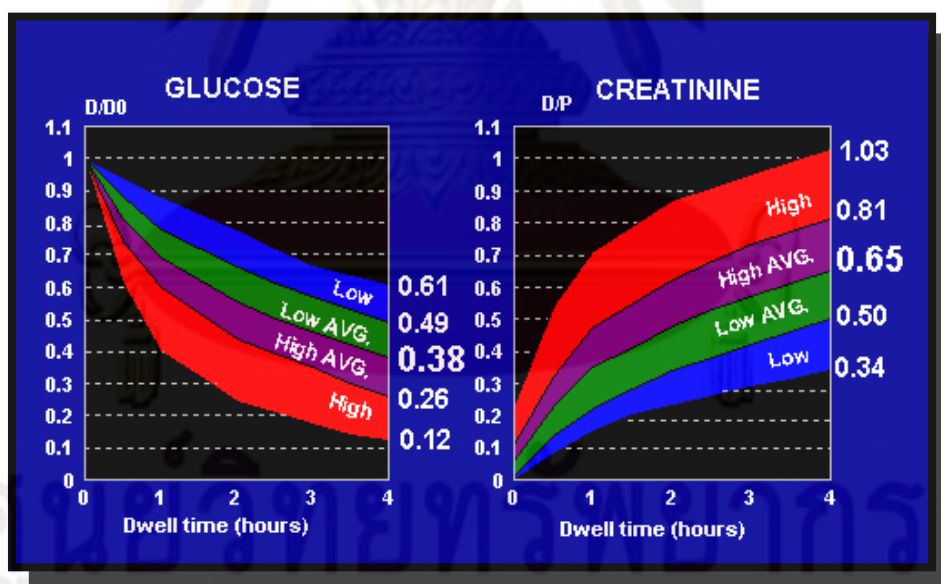
การทดสอบประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องมีหลายวิธี เช่น peritoneal equilibrium test (PET), standard permeability analysis (SPA), peritoneal dialysis capacity test (PDC), หรือ peritoneal function test โดยที่นิยมใช้มากทางคลินิกคือ PET เนื่องจากเป็นวิธีทดสอบมาตรฐาน มีความเที่ยงตรงเมื่อทำการทดสอบซ้ำ ง่ายต่อความเข้าใจ สามารถอธิบายผ่านรูปแบบจำลองการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้อง และสามารถนำมาปรับคำสั่งการรักษาและติดตามการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย CAPD ได้

หลักการทดสอบประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องวิธี PET

จะประเมินการแลกเปลี่ยนของน้ำตาลกลูโคส, creatinine, ultrafiltration volume โดยการทดสอบนี้จะใส่น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ปริมาตร 2 ลิตรในช่องท้องของผู้ป่วยและค้างไว้เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ในระหว่างที่ทดสอบจะถ่ายตัวอย่างน้ำยาล้างไตส่งตรวจดูปริมาณน้ำตาลกลูโคส creatinine ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง และเก็บตัวอย่างเลือด ณ เวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำมาคำนวณหาสัดส่วนความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในตัวอย่งน้ำยาล้างไต ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง กับความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในตัวอย่งน้ำยาล้างไตที่เวลา 0 ชั่วโมง (D/D0 glucose) และสัดส่วนความเข้มข้นของ creatinine ในตัวอย่างน้ำยาล้างไต ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง กับตัวอย่างเลือด ณ เวลา 2 ชั่วโมง (D/P creatinine) จากนั้นนำค่าดังกล่าว และมา

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้องเป็น 5 กลุ่มตามผลการทดสอบ PET

Transport classification	D/P creatinine	D/D0 glucose
High	0.82-1.03	0.12-0.26
High Average	0.66-0.81	0.27-0.37
Mean	0.65	0.38
Low Average	0.50-0.64	0.39-0.48
Low	0.34-0.49	0.49-0.61



รูปที่ 25 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ PET ออกโดยใช้ D/D0 glucose และ D/P creatinine ณ เวลาค้ำน้ำยาในช่องท้อง 0, 2 และ 4 ชั่วโมง

ค่าที่ได้จากการทดสอบนี้จะเป็นผลรวมของอัตราการขจัด solute ทั้ง convection และ diffusion ระยะเวลาหลังได้มีการตัดแปลงการทดสอบนี้โดยใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาล

การแปรผลการทดสอบ peritoneal equilibrium test

- ultrafiltration volume จะจัดว่าผู้ป่วยมีภาวะ UF failure เมื่อปริมาตร net UF ที่ได้จากการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ครบ 4 ชั่วโมง น้อยกว่า 100 มล.

- D/P creatinine ค่าเฉลี่ยปกติของอัตราส่วน D/P creatinine ณ เวลา 4 ชั่วโมง เท่ากับ 0.65 จะจัดผู้ป่วยเข้าอยู่ในกลุ่ม high transporter และ low transporter เมื่อผู้ป่วยมีค่า D/P creatinine มากกว่า +1 SD (0.82) และน้อยกว่า -1 SD (0.49) ตามลำดับ ด้วยค่าทั้งสาม (0.49, 0.65 และ 0.82) ทำให้สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วย CAPD ออกเป็น 5 กลุ่ม ตามตารางที่ 1 และ รูปที่ 25

- D/Do glucose ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน D/Do glucose ณ เวลา 4 ชั่วโมง เท่ากับ 0.38 ยิ่งประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนสสารของเยื่อช่องท้องดีขึ้นเท่าใด ระดับความเข้มข้นของกลูโคสในน้ำยาล้างไต และ D/Do glucose ณ เวลาต่าง ๆ ยิ่งลดลงเท่านั้น ส่งผลให้ transcapillary UF ลดลง แบ่ง high และ low transporter โดยใช้ค่า D/Do glucose ที่น้อยกว่า -1 SD (0.26) และมากกว่า +1 SD (0.48) ตามลำดับ ด้วยค่าทั้งสาม (0.26, 0.38 และ 0.49) ทำให้สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วย CAPD ออกเป็น 5 กลุ่ม ตามตารางที่ 1 และ รูปที่ 25

แม้ว่าผู้ป่วย high transporter มีอัตราการกำจัดของเสียสูง แต่ไม่ได้หมายความว่า ปริมาณการกำจัดของเสียสุทธิจะสูงตามไปด้วย เนื่องจากปริมาณการกำจัดของเสียสุทธิมีค่าเท่ากับผลคูณของ D/P solute (อัตราการกำจัดของเสีย) และ net UF ดังนั้นหาก net UF ลดลงอย่างมาก เช่น กรณีที่ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่ทำ CAPD มาเป็นระยะเวลานาน ปริมาณการกำจัดของเสียสุทธิอาจต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม average ได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีปัญหาในการควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน (volume overload) ได้ง่าย และมักมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ นำมาซึ่งอัตราการตายที่เพิ่มสูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตามอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นอาจเป็นผลสืบเนื่องตามมาจากสาเหตุของ high D/P เช่น ปฏิกริยาการอักเสบเรื้อรังในช่องท้อง หรือจากภาวะแทรกซ้อนของเบาหวาน ในทางกลับกันผู้ป่วย low transporter มีอัตราการกำจัดของเสียต่ำแสดงโดย low D/P creatinine แต่มี net UF มาก อย่างไรก็ตามหากการแลกเปลี่ยนของสารผ่าน peritoneal membrane เกิดขึ้นน้อยมากดังที่พบในภาวะ sclerosing encapsulating peritonitis (SEP) อาจพบ net UF น้อยกว่ากลุ่ม average ได้ เนื่องจากน้ำไม่สามารถเคลื่อนที่ผ่านเยื่อช่องท้องที่หนาออกมาได้

การแปรผลการทดสอบ modified peritoneal equilibrium test

- ปริมาตร net UF ที่ใช้วินิจฉัยภาวะ UF failure ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 น้อยกว่าน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ถึง 4 เท่า หรือเท่ากับ 100 มิลลิลิตร เทียบกับ 400 มิลลิลิตร ตามลำดับ ดังนั้นความผิดพลาดเพียงเล็กน้อยของปริมาตรน้ำยาที่ถ่ายออกหรือการเพิ่มปริมาตรเพียงเล็กน้อยของ residual peritoneal volume จาก catheter malfunction อาจทำให้ค่า net UF ที่น้อยของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ผิดพลาดได้มากกว่าค่า net UF ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86

- ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ AQP deficiency โดยการตรวจ Na^+ dipping จะเห็นความเข้มข้นของโซเดียมที่ลดลงในน้ำยาล้างไต ได้ชัดเจนขึ้นหาก crystalloid osmotic pressure gradient (ΔP) ระหว่างน้ำยาล้างไตและเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ที่ให้ ΔP มากกว่าน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 จึงเห็นการลดลงของโซเดียมได้ชัดเจนกว่า

- เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะ UF failure ถูกต้อง ควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 เปลี่ยนถ่ายก่อนทำการทดสอบ standard PET เนื่องจากจะทำให้ residual peritoneal volume ก่อนการทำ standard PET ลดต่ำลง ยังผลให้ net UF ที่ได้จากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ทดสอบ standard PET ผิดพลาด แต่เหตุการณ์เช่นนี้จะไม่เกิดหากใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ทำการทดสอบแทน

- หลายการศึกษาพบว่า D/P solute ที่ได้จากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 และน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ไม่มีความแตกต่างกัน แม้ในทางทฤษฎีการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ทดสอบจะได้ solute convection เพิ่มขึ้นในน้ำยาล้างไต มากกว่าการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ก็ตาม

ขั้นตอนในการทดสอบ modified PET จะเหมือนการทดสอบ standard PET เว้นแต่ เปลี่ยนใช้ความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตจากความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 เป็น 3.86, วัดความเข้มข้นของโซเดียมทั้งในน้ำยาล้างไตและพลาสมาเพิ่มขึ้น, เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างไตเพิ่มขึ้นอีก 1 ครั้ง คือ เวลาที่ 1 ชั่วโมง เพื่อใช้คำนวณ Na^+ dipping

ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม high transporter หรือ D/P Cr มากกว่า 0.81 (type 1 UF failure) สาเหตุของ UF failure ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากน้ำตาลกลูโคสที่ใช้เป็น osmotic agent ถูกดูดซึมกลับ

ก) กลุ่มผู้ป่วยที่ทำ CAPD ต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลานานเฉลี่ยมากกว่า 2 ปี พบความสัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อภายในช่องท้อง, การได้รับน้ำยาล้างไตที่มี acetate เป็นสารละลาย buffer และการใช้สารละลายกลูโคสความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง เชื่อว่ากลไกเกิดจากปฏิกิริยา glycosylation ระหว่างโปรตีนของเยื่อช่องท้องและอนุพันธ์ของน้ำตาลกลูโคส ก่อให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือดใหม่บริเวณเยื่อช่องท้องจำนวนมาก (angiogenesis) ทำให้ effective peritoneal vascular surface area เพิ่มขึ้น ดังนั้นบางรายของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงพบร่วมกับ AQP dysfunction จากการ glycosylation ของ AQP1

ข) กลุ่มผู้ป่วยขณะมีการอักเสบติดเชื้อภายในช่องท้องพบว่าภาวะการรั่วซึมติดเชื้อภายในช่องท้องจะทำให้ effective vascular surface area และ membrane permeability เพิ่มขึ้นชั่วคราว ส่งผลให้ทั้ง small solute transport และ protein loss เพิ่มขึ้น ในขณะที่เดียวกันก็จะเกิดภาวะ UF failure การเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องท้องดังกล่าวส่วนใหญ่จะกลับมาปกติหลังการติดเชื้อภายในช่องท้องหายไปเฉลี่ยไม่เกิน 1 เดือน

ค) กลุ่มผู้ป่วยใหม่ พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย CAPD มี type 1 UF failure ตั้งแต่วิธีแรก ไม่ทราบกลไกการเกิดแน่ชัด มักพบในผู้ป่วยที่มีโรคดั้งเดิมเป็นเบาหวาน

ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม low transporter หรือ D/P Cr น้อยกว่า 0.50 (type 2 UF failure) พบผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ไม่บ่อย สาเหตุส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดอย่างรุนแรงภายในช่องท้อง (sclerosing encapsulated peritonitis, SEP) ส่วนที่เหลือเกิดจากภาวะ catheter entrapment ซึ่งถ้าได้ซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยก็สามารถแยกสาเหตุ catheter entrapment ได้ตั้งแต่แรก ก่อนทำ PET

ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม low average และ high average (type 3 UF failure) หรือผลการทดสอบไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

ก) ภาวะ AQP deficiency สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วย AQP deficiency เกิดภาวะ UF failure เนื่องจากร้อยละ 40 ของน้ำที่ขจัดออกทางช่องท้อง รั่วซึมโดย AQP ที่เหลือร้อยละ 60 รั่วซึมโดย small pore ดังนั้นหากมีความผิดปกติในแง่ปริมาณหรือคุณภาพของ AQP จะทำให้ปริมาณ UF ที่ร่างกายกำจัดออกทางช่องท้องลดต่ำลง สามารถวินิจฉัยภาวะผิดปกติของ AQP โดย 1) ตรวจดูปริมาณ Na^+ dipping ณ เวลา 30-60 นาที หลังจากเริ่มทดสอบ modified PET เหตุที่น้ำยาล้างไตมีความเข้มข้นของโซเดียมลดต่ำลงได้โดย AQP ยอมให้โมเลกุลของน้ำผ่านเท่านั้น ต่าง

- ข) ภาวะการเพิ่มการดูดกลืนน้ำ ผ่านทาง lymphatic system และ post capillary venule
 ค) ภาวะอื่น ๆ เช่น catheter dysfunction, peritoneal leak, การทำงานของไตที่ลดลง และ การเพิ่มปริมาณ fluid intake

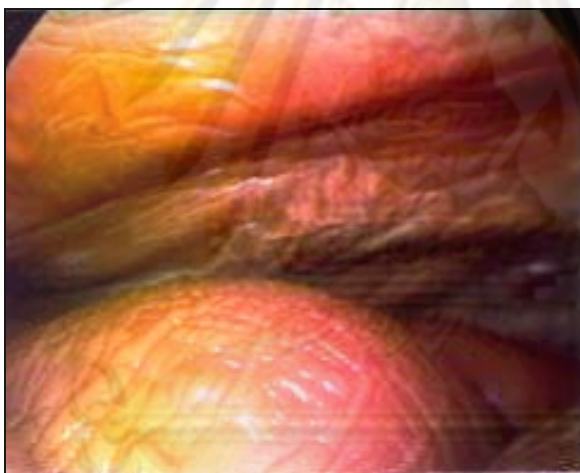
2.5 Peritoneal anatomical changes during peritoneal dialysis [91-93]

ในผู้ป่วย CAPD จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเยื่อช่องท้อง ซึ่งเป็นผลมาจาก ลักษณะของน้ำยาล้างไตในปัจจุบันที่ไม่เหมาะสมต่อเซลล์ (bioincompatibility) [21-23] เช่น มีความเป็นกรด ความเข้มข้นของน้ำตาลสูง มี osmolarity สูงกว่าในพลาสมา มีความเข้มข้นของแลคเตทสูง มีอนุพันธ์ที่เกิดจากการสลายตัวของน้ำตาลกลูโคส (reactive carbonyl compounds) และ อนุพันธ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างน้ำตาลกลูโคสกับกรดอะมิโนในช่องท้องของผู้ป่วย (advanced glycation end products) ปริมาณมาก ร่วมกับการเกิดการอักเสบติดเชื้ในช่องท้อง

Hjielle และคณะ [94] ศึกษาลักษณะเยื่อช่องท้อง เปรียบเทียบระหว่างคนปกติ 9 ราย ผู้ป่วยยูรีเมีย 25 ราย ผู้ป่วย CAPD 130 ราย และผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีฟอกเลือด 48 ราย พบว่าใน ผู้ป่วยกลุ่มยูรีเมียแต่ยังไม่ได้รับการบำบัดรักษาทดแทนไตและผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมีการหนาตัวของชั้น ใต้ต่อชั้น mesothelium (submesothelial compact zone) มากกว่าคนปกติ และพบว่า submesothelium compact zone นี้จะหนาตัวมากขึ้นอีกในผู้ป่วย CAPD และความหนาของชั้นนี้ สัมพันธ์กับระยะเวลาทำ CAPD ขณะเดียวกันพบว่ามีความผิดปกติของหลอดเลือดในบริเวณที่หนา

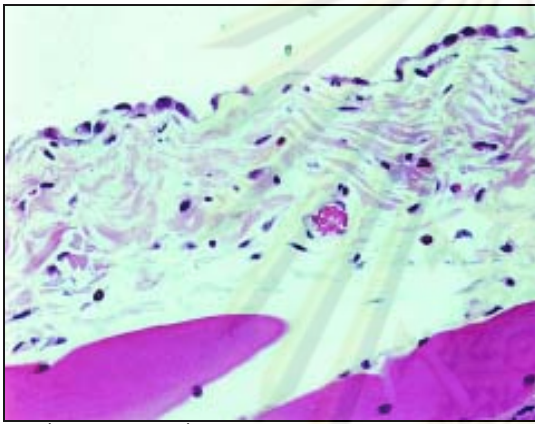
ในด้านการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับ mesothelial cells พบว่า ร้อยละ 49 ของผู้ป่วย CAPD จะเกิดการหลุดลอกของเซลล์ชนิดนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งพบเพียงร้อยละ 17 นอกจากนี้ผู้ป่วย CAPD จะพบปริมาณ mesothelial cells ที่บริเวณผิวของเยื่อช่องท้องลดลง โดยมีความสัมพันธ์กับความหนาของชั้น submesothelium compact zone และ ปริมาณหลอดเลือดที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อทำการผ่าตัดด้วยวิธีการส่องกล้องในผู้ป่วย CAPD พบการเปลี่ยนแปลงของผิวของเยื่อช่องท้อง (ชั้น mesothelium) โดยจะเห็นเป็นสีน้ำตาล (tanned [95] เป็นผลจาก oxidation products ของน้ำตาลกลูโคสที่เป็นส่วนประกอบหลักของน้ำยาล้างไต (รูปที่ 26)

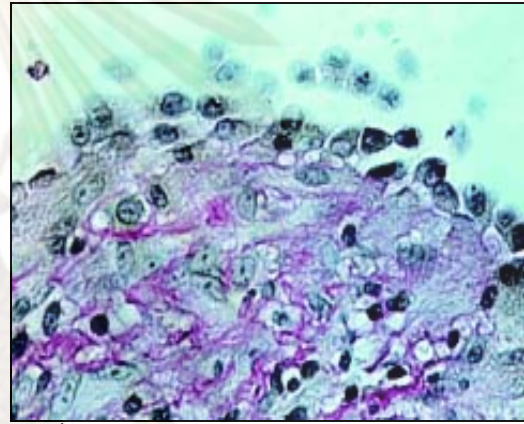


รูปที่ 26 แสดงการเปลี่ยนแปลงสีของเยื่อผนังช่องท้อง

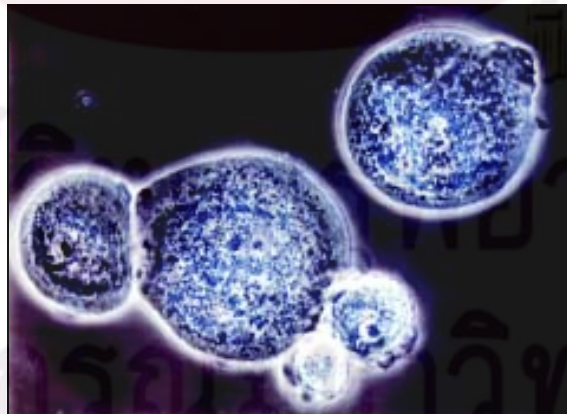
ในผู้ป่วย CAPD จะพบว่า mesothelial cells จะมีการเสื่อมลง มีการเรียงตัวของเซลล์ที่ผิดปกติ และพบเซลล์หลุดลอกออกจาก basement membrane ร่วมกับชั้น interstitium บวมขึ้น [96] เนื่องจากเซลล์ชนิดนี้ต้องสัมผัสกับน้ำยาล้างไตโดยตรงจึงเกิดการบาดเจ็บ และหลุดลอกออกมาในช่องท้อง ร่างกายจึงปรับตัวโดยการสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นมาทดแทน (remesothelization) ในอัตราที่สูงประกอบด้วยเซลล์ชนิดนี้มีหน้าที่ผลิตสารต่าง ๆ เช่น phospholipids, collagen, elastin, proteoglycans, fibronectin, interleukins, growth factors และ prostaglandins [97-104] ในปริมาณที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากสารดังกล่าวถูกเจือจางด้วยน้ำยาล้างไต จึงเกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเซลล์จากลักษณะแบน (epithelial-like) เป็นลักษณะกลม หรือเป็นสี่เหลี่ยมลูกบาศก์ (non-



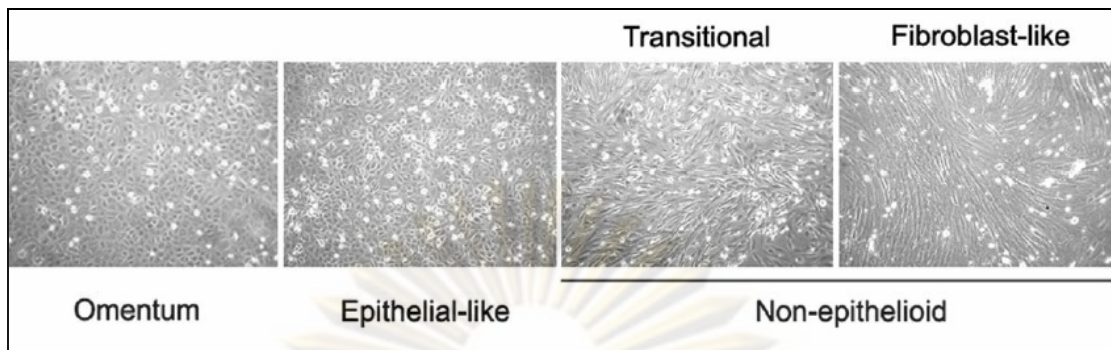
รูปที่ 27 แสดงเยื่อช่องท้องหลังล้างไต 40 วัน พบว่ามีบางบริเวณที่ไม่มีเซลล์ปกคลุม และมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเซลล์เป็นแบบลูกบาศก์



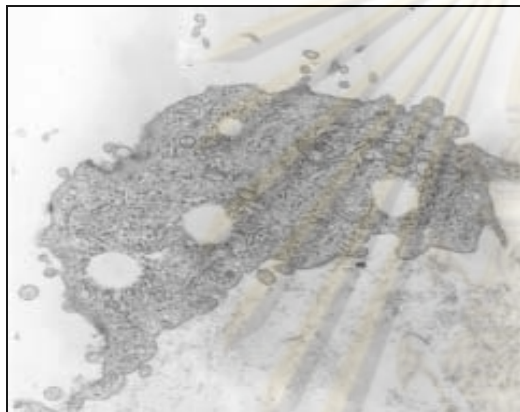
รูปที่ 28 แสดงให้เห็นถึงการหลุดลอกของ mesothelial cells ออกมาในช่องท้อง



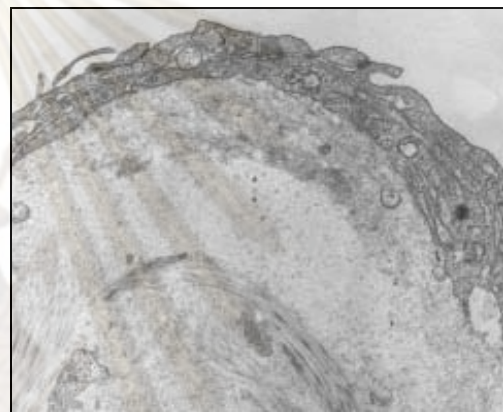
รูปที่ 29 แสดง mesothelial cells ที่ตรวจพบในน้ำยาล้างไต



รูปที่ 30 แสดงลักษณะของ mesothelial cells ชนิดต่าง ๆ



รูปที่ 31 แสดง mesothelial cells ในเยื่อช่องท้องหลังล้างไต 25 วัน พบว่า microvilli สั้นลง



รูปที่ 32 แสดงลักษณะเยื่อช่องท้อง หลังล้างไต 14 เดือน ไม่พบลักษณะของ microvilli

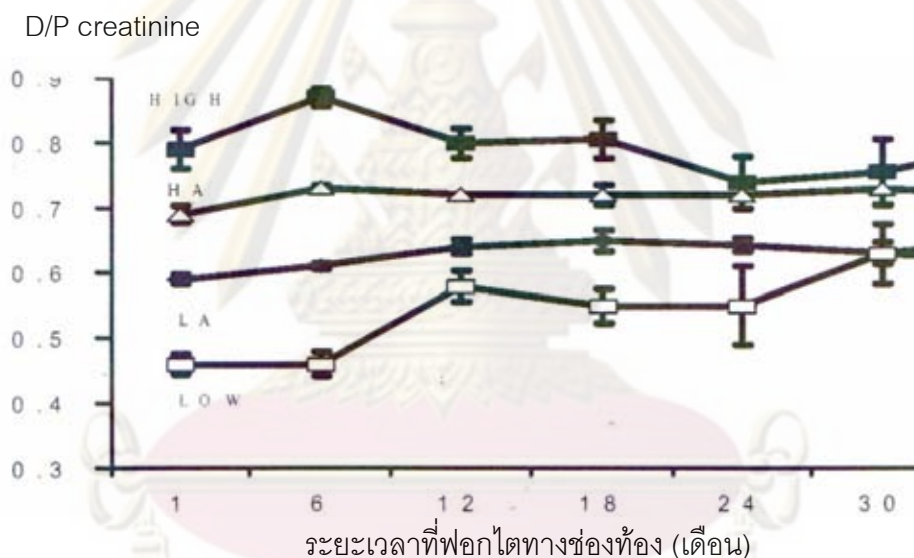
สรุปการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพในผู้ป่วย CAPD [26] คือ

- 1.) ส่วน submesothelial compact zone มีความหนามากขึ้น
- 2.) mesothelial cells หลุดลอกออกจาก basement membrane
- 3.) omental tissue เกิด interstitial fibrosis
- 4.) หลอดเลือดมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะเป็น subendothelial hyalinosis โดยเฉพาะ venules และ small veins
- 5.) หลอดเลือดมีปริมาณมากขึ้น

2.6 Peritoneal membrane function changes during peritoneal dialysis [109-113]

การประเมินประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องในผู้ป่วย CAPD ในทางคลินิกมักใช้วิธี modified PET เนื่องจากทำได้ง่าย ให้ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพการ

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญมี 2 ประการคือ ระยะเวลาที่ฟอกไตนานขึ้น ประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนสสารจะเพิ่มขึ้น รวมกับความสามารถในการขจัดน้ำลดลง (รูปที่ 33) โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสสารและน้ำเป็นแบบ low transport พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ solute transport ตามระยะเวลาที่ติดตาม ขณะที่ผู้ป่วยตรวจพบว่าผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม high และ high average transport ตั้งแต่เริ่มต้นจะไม่พบการเปลี่ยนแปลง แต่มีอัตราการล้มเหลวจากการฟอกไตเร็วและมากกว่ากลุ่ม low transport (รูปที่ 34) และพบความสัมพันธ์ระหว่างค่า solute transport และ ultrafiltration capacity ว่ามีความสัมพันธ์เป็นแบบลักษณะผกผัน คือ solute transport ที่เพิ่มขึ้นจะเกิดร่วมกับ ultrafiltration capacity ที่ลดลง

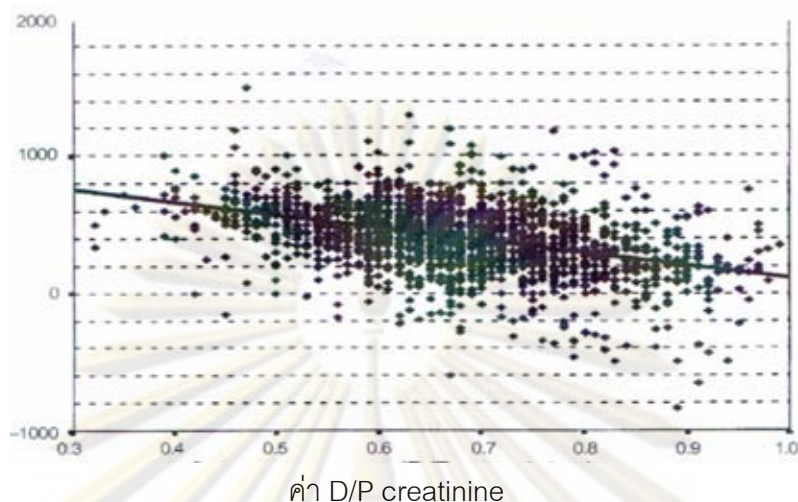


รูปที่ 33 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่า D/P creatinine ตามระยะเวลาของการล้างไตทางช่องท้อง จำแนกตามกลุ่มของประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสสาร

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

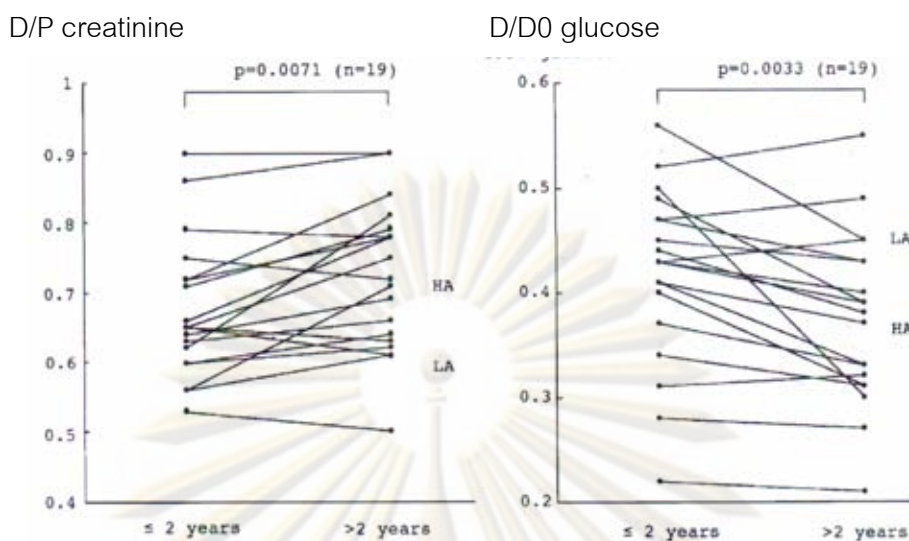
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Ultrafiltration (มิลลิลิตร)



รูปที่ 34 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการขจัดน้ำและค่า D/P creatinine

การเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำดังกล่าวเชื่อว่าเกิดจากสาเหตุสำคัญ 2 ประการ คือคุณสมบัติของน้ำยาล้างไตที่เป็นแบบ bioincompatibility และภาวะอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง โดยเฉพาะคุณสมบัติของน้ำยาล้างไต การศึกษาของ Atsunori yoshino และคณะ [114] คัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่ล้างไตเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 6-85 เดือน ไม่มีประวัติการติดเชื้อในช่องท้อง และได้รับการทดสอบ PET ทุก 6 เดือน พบว่าค่า solute transport (D/P creatinine และ D/D0 glucose) มีความแตกต่างจากผลการทดสอบ PET ขณะเริ่มต้นการรักษา เมื่อล้างไตเป็นเวลานานมากกว่า 24 เดือน (รูปที่ 35) การศึกษาของ Simon และคณะ [115] ยังแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของ solute transport มีความสัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสสูง

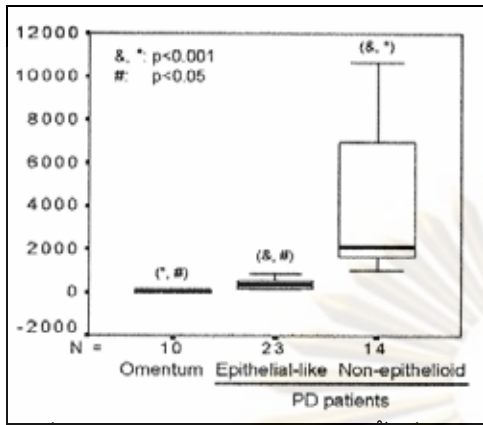


ระยะเวลาที่ฟอกไตทางช่องท้อง

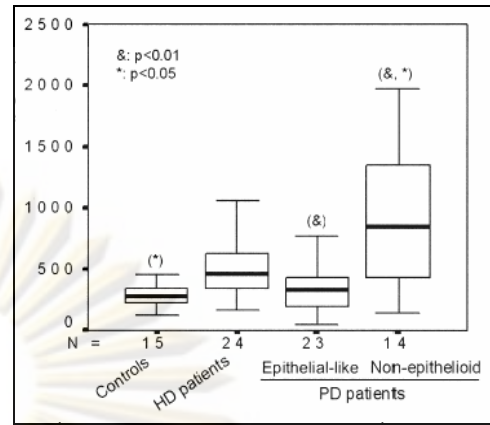
รูปที่ 35 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า D/P creatinine และ D/D0 glucose ตามระยะเวลาที่ล้างไตทางช่องท้อง

การเปลี่ยนแปลงผลการทดสอบ PET ดังกล่าวมักจะพบร่วมกับความล้มเหลวในการทำ CAPD และผู้ป่วยที่มีค่าการทดสอบที่อยู่ในกลุ่ม high หรือ high average จะมีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่ม low และ low average อย่างมีนัยสำคัญ [116]

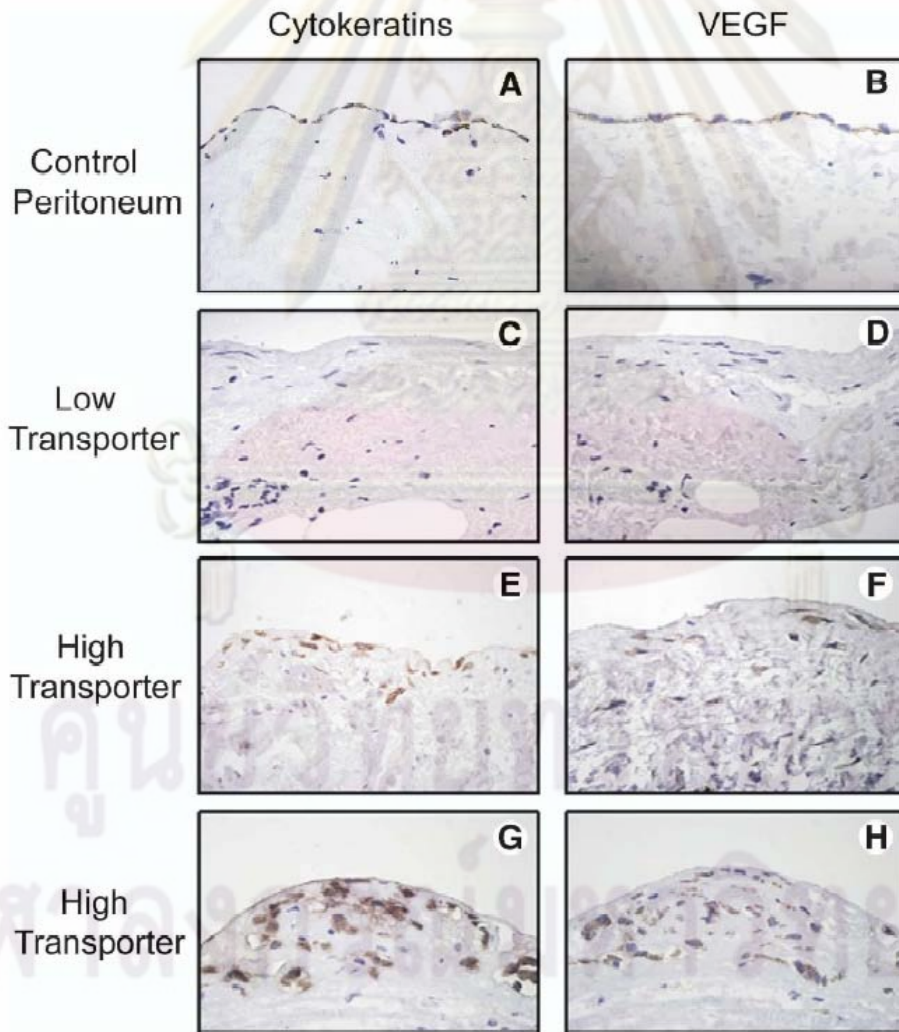
ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเยื่อช่องท้องในตำแหน่งใดเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดการเสื่อมสภาพในการแลกเปลี่ยนสารและน้ำ เช่นการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ endothelial lining peritoneal capillaries [117] หรือการเปลี่ยนแปลงของ mesothelial cells ที่เป็นเหตุทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องท้องเป็นลักษณะ fibrosis และ neoangiogenesis เนื่องจาก vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็น potent proangiogenic factor พบว่ามีปริมาณสูงขึ้นในผู้ป่วย CAPD และมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเยื่อช่องท้องดังกล่าว โดยเชื่อว่าเป็นหนึ่งในกลไกหลักที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ การศึกษาของ Azeira และคณะ [107] พบว่า mesothelial cells มีความสามารถสร้าง VEGF ได้ปริมาณมากถ้ามีการเปลี่ยนแปลงลักษณะจากเซลล์ epitheliod mesothelium เป็น non-epitheliod mesothelium (รูปที่ 30) โดยการเปลี่ยนแปลงนี้สามารถตรวจพบในผู้ป่วย CAPD ร่วมกับพบว่าน้ำยาล้างไตที่ถ่ายเทจากเซลล์ non-epitheliod mesothelium มีค่า VEGF มากกว่าระดับ VEGF ในพลาสมา (รูปที่ 36 และ 37) นอกจากนี้ในชั้น submesothelium compact zone ยังพบเซลล์ที่ย้อมติดสี cytokeratin ซึ่งเป็นสีที่บ่งชี้ว่าเป็น mesothelial cells (รูปที่ 38)



รูปที่ 36 แสดงระดับ VEGF จากน้ำที่ถ่ายจากผู้ป่วย CAPD ที่มีลักษณะ mesothelial cells ชนิดต่าง ๆ



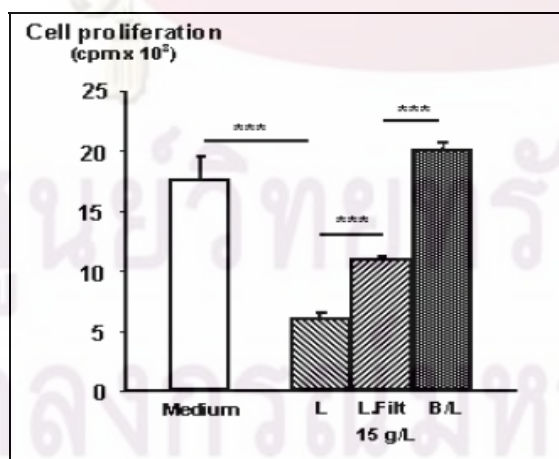
รูปที่ 37 แสดงระดับ VEGF ในซีรัมของผู้ป่วย



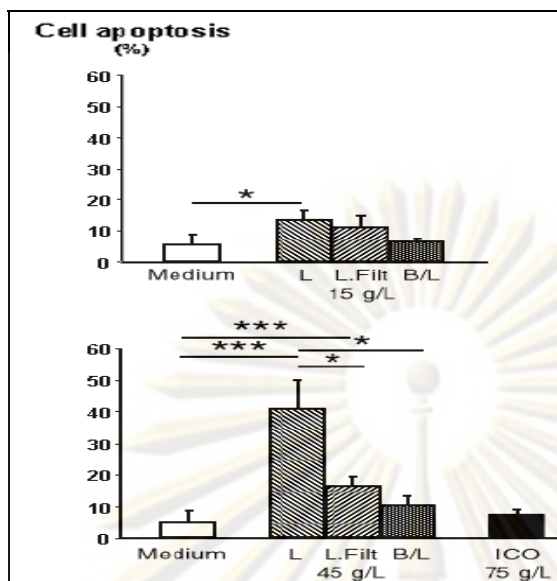
รูปที่ 38 แสดงการติดสี cytokeratins และ VEGF ในเยื่อช่องท้องจำแนกเป็นกลุ่มตามการทดสอบ PET

2.7 Apoptosis of mesothelial cell

ดังที่กล่าวมาแล้วว่า mesothelial cells เป็นเซลล์ที่สัมผัสโดยตรงกับน้ำยาล้างไตที่มีคุณสมบัติเป็น bioincompatibility ทำให้เซลล์เกิดการบาดเจ็บ Boulanger และคณะ^[118] ได้ศึกษาผลของน้ำยาล้างไตชนิดต่าง ๆ 4 ชนิด ประกอบด้วย heat sterilized dextrose lactate, filtered dextrose lactate, heat sterilized dextrose bicarbonate lactate และ heat sterilized icodextrin lactate ต่อการแบ่งตัวของ mesothelial cells ที่เพาะเลี้ยงไว้ โดยประเมินการแบ่งตัวของเซลล์ อัตราการเกิดกระบวนการ apoptosis และ necrosis พบว่าขณะที่ความเข้มข้นของน้ำตาลเท่ากับ 15 กรัมต่อลิตร การแบ่งตัวของ mesothelial cells ในน้ำยากลุ่ม heat sterilized dextrose bicarbonate lactate ดีกว่ากลุ่ม filtered dextrose lactate และ heat sterilized dextrose lactate ตามลำดับ ขณะเดียวกันที่ความเข้มข้นของน้ำตาลเท่ากับ 45 กรัมต่อลิตร การแบ่งตัวของเซลล์ในน้ำยากลุ่ม heat sterilized icodextrin lactate เท่ากับกลุ่ม heat sterilized dextrose bicarbonate lactate และทั้ง 2 กลุ่มมีการแบ่งตัวของเซลล์ดีกว่ากลุ่ม filtered dextrose lactate และ heat sterilized dextrose lactate ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างความเข้มข้นของน้ำตาลที่ 15 และ 45 กรัมต่อลิตร พบว่าที่ความเข้มข้น 15 กรัมต่อลิตรมีการแบ่งตัวดีกว่า ร่วมกับมีปริมาณเซลล์ที่ตายผ่านกระบวนการ apoptosis และ necrosis น้อยกว่าประมาณ 2 เท่า (รูปที่ 39 และ 40) จากการศึกษานี้ได้ข้อสรุปว่า ระดับความเข้มข้นของน้ำตาลที่สูงและสารประกอบประเภท advanced glycation end products ในน้ำยาล้างไตทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ mitochondria และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ apoptosis ของ mesothelial cells ยับยั้งการเติบโตของเซลล์และขัดขวางกระบวนการ remesothelialization



รูปที่ 39 แสดงการแบ่งตัวของเซลล์ในน้ำยาล้างไตชนิดต่าง ๆ



รูปที่ 40 แสดงปริมาณ mesothelial cells ที่เกิด apoptosis ในน้ำยาล้างไตชนิดต่าง ๆ (L; heat sterilized dextrose lactate, L.Filt; heat sterilized dextrose bicarbonate lactate, B/L; heat sterilized dextrose bicarbonate lactate, ICO; heat sterilized icodextrin lactate, 15 g/L; ความเข้มข้นของน้ำตาล 15 กรัมต่อลิตร, 45 g/L; ความเข้มข้นของน้ำตาล 45 กรัมต่อลิตร)

Chen และคณะ^[119] ศึกษาปริมาณ mesothelial cells ที่เกิดกระบวนการ apoptosis ในผู้ป่วยที่เกิดการอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง เปรียบเทียบกับผู้ป่วย CAPD พบว่า สัดส่วนของเซลล์ที่เกิด apoptosis มีปริมาณมากขึ้นตามระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อ ขณะที่ปริมาณเซลล์ทั้งหมดลดลง ดังตารางที่ 2 และผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เกิดการอักเสบติดเชื้อในช่องท้องสามารถตรวจพบ mesothelial cells ที่เกิด apoptosis ได้เช่นกันแต่มีปริมาณน้อยกว่าผู้ป่วยที่เกิดการอักเสบติดเชื้อในช่องท้องอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณเซลล์ตามระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อ

	Day 5	Day 15	Day 28	Non-infective control
Total cell count ($\times 10^6/l$)	0.16 \pm 0.048	0.04 \pm 0.02	0.014 \pm 0.0076	0.004 \pm 0.001
Mesothelial cells (%)	9.2 \pm 1.9	9.0 \pm 1.5	12.3 \pm 1.9	4.2 \pm 2.5
Percentage of M30 positive	9.5 \pm 3.2*	12.5 \pm 4.6*	16.1 \pm 6.3*	4.7 \pm 1.8

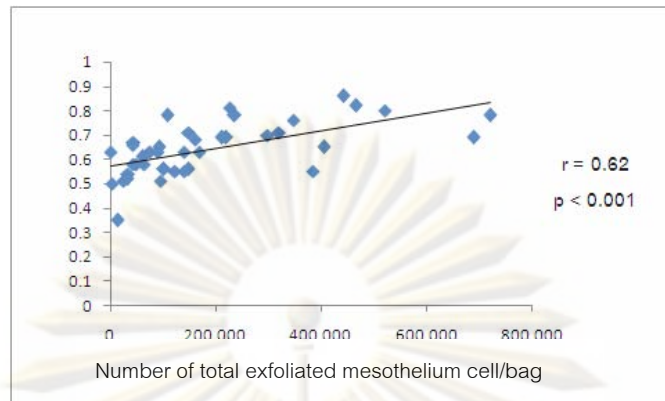
*P < 0.0001 compared with non-infective PDE.

Marina และคณะ [120] ศึกษาเกี่ยวกับ lethal cytokines ที่มีผลต่อการเกิด apoptosis ของ mesothelial cells โดยนำตัวอย่างจากน้ำยาล้างไตในผู้ป่วยที่เกิดการอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง และผู้ป่วย CAPD พบว่าระหว่างที่เกิดการอักเสบติดเชื้อ เซลล์ส่วนใหญ่ที่เกิดกระบวนการ apoptosis คือ เซลล์เม็ดเลือดขาว และมีเพียงร้อยละ 0.5-5 ที่เป็น mesothelial cells และสัดส่วนของเซลล์ที่เกิด apoptosis จะเพิ่มจำนวนมากขึ้นขณะที่จำนวนเซลล์ทั้งหมดลดลงในระหว่างการรักษา เช่นเดียวกับการศึกษาของ Chen และคณะ คือสามารถตรวจพบ mesothelial cells ที่เกิด apoptosis ในผู้ป่วย CAPD ซึ่งตามธรรมชาติเซลล์ที่เกิด apoptosis จะถูกกำจัดโดยเซลล์ข้างเคียงภายในระยะเวลาประมาณ 2-3 ชั่วโมง การที่สามารถตรวจพบเซลล์ดังกล่าวในน้ำยาล้างไตของผู้ป่วย บ่งถึงปริมาณ mesothelial cells ที่เกิด apoptosis น่าจะมีปริมาณมาก ส่วน cytokines ที่มีผลต่อการเกิด apoptosis ที่ตรวจพบในการศึกษานี้คือ FASL โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เกิดการอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง

สรุปจากการศึกษาข้างต้น แสดงให้เห็นว่าการอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง การบาดเจ็บต่อเยื่อช่องท้อง หรือการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยาล้างไตที่ใช้กันในปัจจุบัน ส่งผลให้ mesothelial cells เกิด apoptosis ซึ่งจะถูกรักษาโดยเซลล์ macrophages หากสามารถตรวจพบ mesothelial cells ที่เกิด apoptosis ในน้ำยาล้างไตบ่งชี้ถึงปริมาณเซลล์จำนวนมากที่เกิดกระบวนการนี้ ทำให้เยื่อช่องท้องไม่มี mesothelial cells ปกคลุม และเชื่อว่าเป็นกลไกที่สำคัญกลไกหนึ่งส่งผลต่อการเกิดการเสื่อมสภาพของเยื่อช่องท้อง

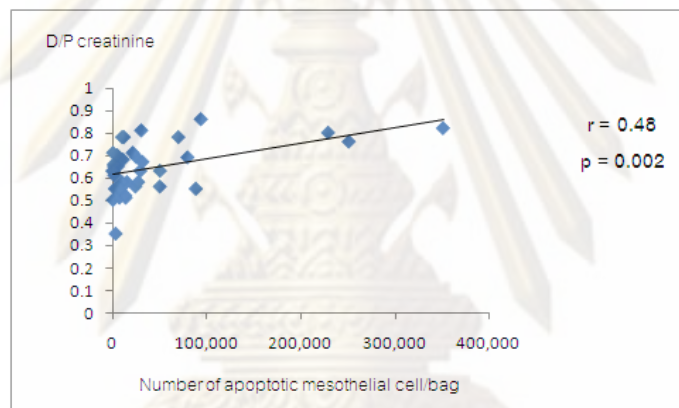
สามารถตรวจพบ total exfoliated mesothelial cells หลุดลอกออกมาในช่องท้องทั้งที่มีชีวิตและไม่มีชีวิตด้วยเทคนิค flow cytometry โดยปริมาณของเซลล์ที่หลุดลอกออกมานี้มีความสัมพันธ์กับ D/P Cr, D/D0 glucose จากการทดสอบ modified PET เป็นอย่างดี โดย ผศ. นพ. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ และคณะ⁽¹²¹⁾ ได้ทำการนับจำนวน total exfoliated mesothelial cells ที่หลุดออกมาในน้ำยาล้างไตค้างคืนในผู้ป่วยใหม่จำนวนรวมทั้งสิ้น 39 ราย พบว่ามีจำนวน total exfoliated mesothelial cells และ apoptotic mesothelial cells หลุดออกมาในน้ำยาล้างไตที่ทั้งค้างท้องเฉลี่ย 1.9 ± 0.18 ล้านเซลล์ต่อถุง (ร้อยละ 20.13 ของปริมาณเซลล์ที่นับได้ทั้งหมด) และ $41,000 \pm 74,978$ เซลล์ต่อถุง (ร้อยละ 4.5 ของปริมาณเซลล์ที่นับได้ทั้งหมด) ปริมาณเซลล์ที่หลุดลอกออกมามีความสัมพันธ์ที่ค่า $r = -0.54$ กับค่า D/D0 glucose ที่ $p < 0.001$ และที่ค่า $r = 0.62$ กับค่า D/P creatinine ที่ $p < 0.001$ (รูปที่ 41-46 และตารางที่ 3)

D/P creatinine



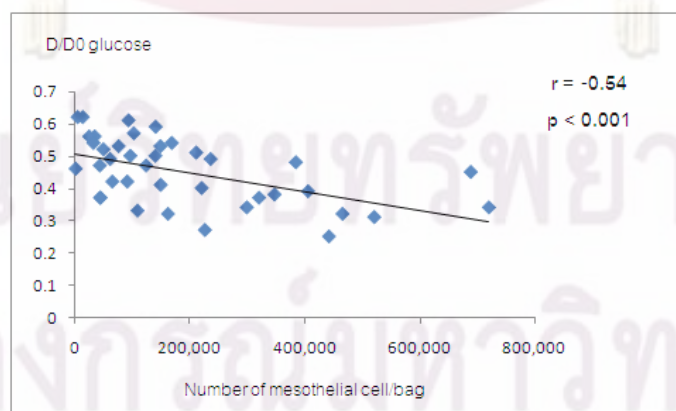
รูปที่ 41 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ total exfoliated mesothelial cells ต่อถุงและค่า D/P creatinine

D/P creatinine



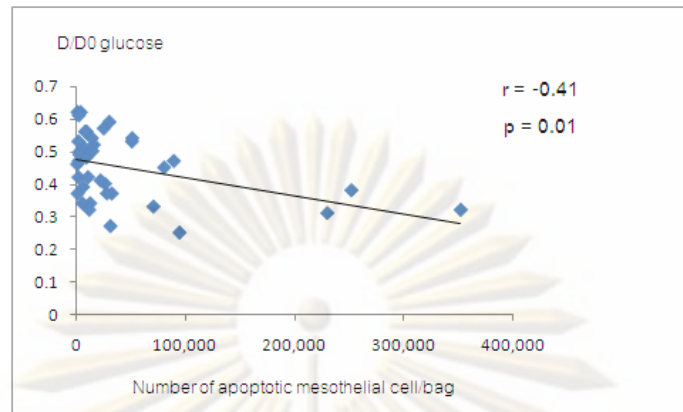
รูปที่ 42 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ apoptotic mesothelial cells ต่อถุงและค่า D/P creatinine

D/D0 glucose



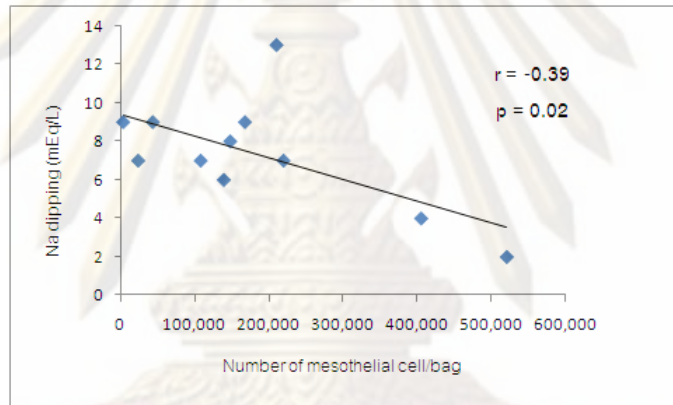
รูปที่ 43 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ total exfoliated mesothelial cells ต่อถุงและค่า D/D0 glucose

D/D0 glucose



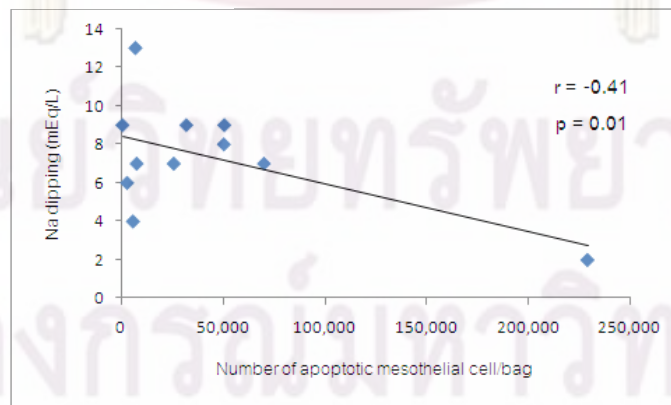
รูปที่ 44 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ apoptotic mesothelial cells ต่อถุงและค่า D/D0 glucose

Na dipping (mEq/L)



รูปที่ 45 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ total exfoliated mesothelial cells ต่อถุงและค่า Na dipping

Na dipping (mEq/L)

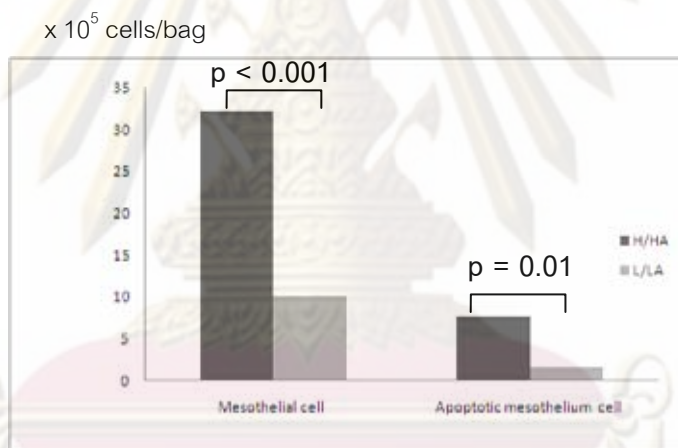


รูปที่ 46 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ apoptotic mesothelial cells ต่อถุงและค่า Na dipping

ตารางที่ 3 สรุปค่าความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเซลล์ และผลการทดสอบ PET

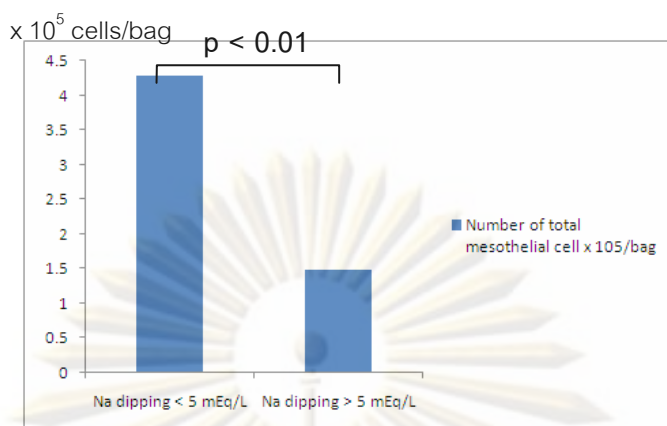
ผลการทดสอบ PET	Mesothelial cell number	Apoptotic mesothelial cell number
D/P creatinine	$r = 0.62$ ($p < 0.01$)	$r = 0.48$ ($p < 0.01$)
D/D0 glucose	$r = -0.54$ ($p < 0.01$)	$r = -0.41$ ($p = 0.01$)
Ultrafiltration	$r = -0.03$ ($p = 0.8$)	$r = -0.05$ ($p = 0.8$)
Na dipping	$r = -0.39$ ($p = 0.02$)	$r = -0.41$ ($p = 0.01$)

เมื่อจำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ H/HA และ L/LA พบว่าปริมาณ total exfoliated mesothelial cells และปริมาณ apoptotic mesothelial cells มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ 0.01 ตามลำดับ) (รูปที่ 47)

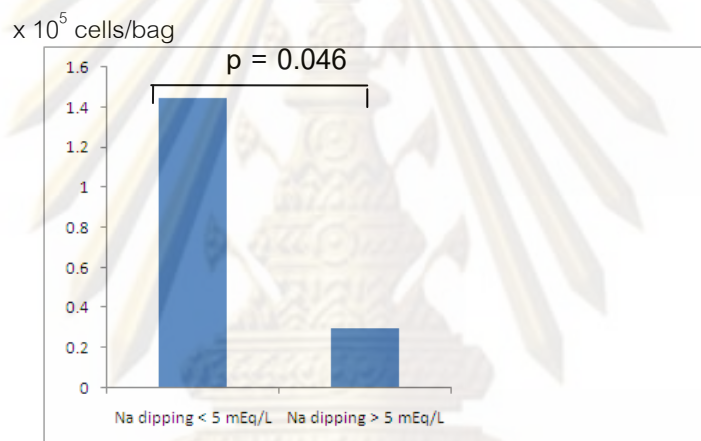


รูปที่ 47 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณเซลล์ชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วย H/HA และ L/LA

เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มี Na dipping น้อยกว่า 5 mEq/L และมากกว่าหรือเท่ากับ 5 mEq/L พบว่าปริมาณ total exfoliated mesothelial cells และ apoptotic mesothelial cells มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$ และ 0.046 ตามลำดับ) (รูปที่ 48-49)

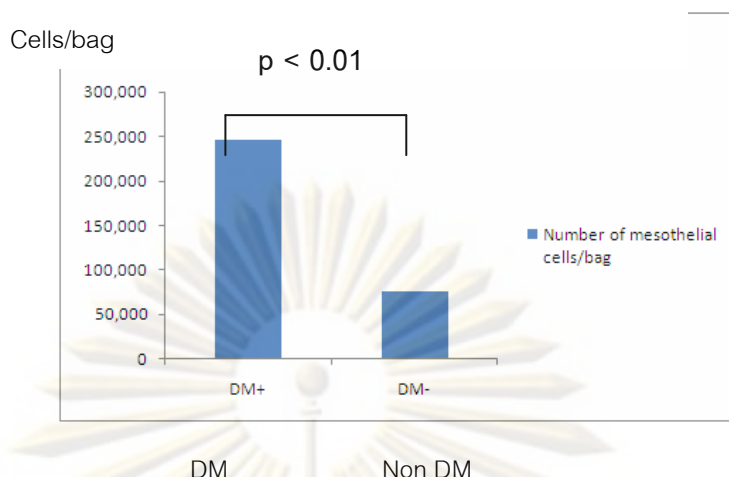


รูปที่ 48 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณ total exfoliated mesothelial cells ในผู้ป่วยที่มีค่า Na dipping น้อยกว่า 5 และมากกว่าหรือเท่ากับ 5 mEq/L



รูปที่ 49 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณ apoptotic mesothelial cells ในผู้ป่วยที่มีค่า Na dipping น้อยกว่า 5 และมากกว่าหรือเท่ากับ 5 mEq/L

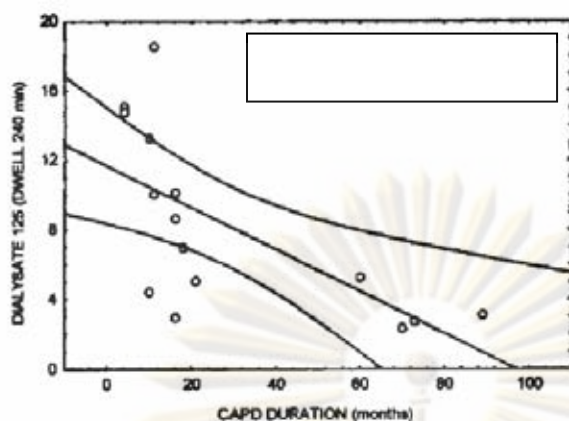
เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานไม่พบความแตกต่างของปริมาณ total exfoliated mesothelial cells แต่เมื่อศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ล้างไตเป็นระยะเวลา น้อยกว่า 2 ปีพบว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีปริมาณ total exfoliated mesothelial cells มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.004$) และไม่พบความแตกต่างดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่ล้างไตเป็นระยะเวลานานมากกว่า 2 ปี (รูปที่ 50)



รูปที่ 50 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณ total exfoliated mesothelial cells ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานที่ทำ CAPD เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 2 ปี

นอกจากนี้การตรวจสอบสารต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่หลั่งออกมาจาก mesothelial cells รวมทั้งเซลล์ต่าง ๆ ในกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นซึ่งเรียกว่า peritoneal biomarker เช่น phosphatidylcholine, cancer antigen-125 (CA-125), hyaluronan, coagulation, fibrinolytic factor รวมทั้ง pro และ anti-inflammatory agents ต่าง ๆ ทั้ง cytokines และ chemokines รวมไปถึง matrix metalloproteinase ต่าง ๆ ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ขององค์ประกอบของ basement membrane [122] โดยการศึกษาหาความเข้มข้นหรือการเปลี่ยนแปลงของสารต่าง ๆ เหล่านี้ที่หลั่งออกมาในน้ำยาล้างไต (peritoneal effluent) ทำให้สามารถทราบการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น ในปัจจุบัน peritoneal biomarker ที่มีการศึกษามากที่สุดคือ CA-125

CA-125 เป็น glycoprotein ที่ใช้ในทางคลินิก เป็นตัวบ่งบอกถึง tumor marker ของ ovarian tumor โดยพบว่า CA-125 สามารถบ่งบอกถึงจำนวนและหน้าที่ของ mesothelial cells mass รวมทั้งการหมุนเวียนของเซลล์ โดยพบ positive correlation ระหว่างจำนวนของ mesothelial cells และความเข้มข้นของ CA-125 ($P=0.03$) [123] รวมทั้งมีการศึกษาพบว่า CA-125 ลดลงตามระยะเวลาการทำ CAPD [124] ดังรูปที่ 51 โดยความเข้มข้นของ CA-125 ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของกลูโคส [125] รวมทั้งการศึกษาล่าสุดพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับ solute transport [126, 127] รวมทั้งการเกิด peritonitis [128]



รูปที่ 51 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA-125 ตามระยะเวลาการทำ CAPD

3.1 Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ)

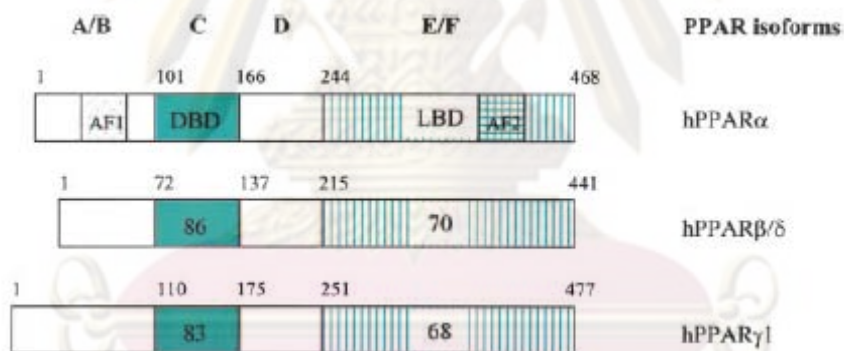
PPAR เป็นเป้าหมายสำคัญในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม thiazolidinediones (TZDs) ซึ่งเป็นยาลดน้ำตาลตัวใหม่ที่มีคุณสมบัติลดภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยเบาหวาน, ไตวายเรื้อรัง ระยะสุดท้าย อีกทั้งยังสามารถชะลอการเสื่อมหน้าที่ของไตจากภาวะเบาหวาน (diabetic nephropathy) และจากสาเหตุอื่น ๆ (non-diabetic nephropathy)

PPAR อยู่ในตระกูล nuclear hormone receptor กลุ่มเดียวกับ thyroid และ steroid hormones ในปัจจุบันสามารถแบ่ง PPAR เป็น 3 isoforms ได้แก่ PPAR- α , PPAR- β และ PPAR- γ ทั้ง 3 isoforms มีลักษณะพื้นฐานและการเรียงตัวของกรดอะมิโนคล้ายคลึงกันคือประกอบด้วยส่วนสำคัญ 4 ส่วน (รูปที่ 52) คือ 1) N-terminal ligand-independent transactivation domain (A/B domain) 2) DNA binding domain [DBD หรือ C domain] 3) cofactor docking domain (D domain) 4) C-terminal E/F domain ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วนสำคัญ คือ ligand binding domain (LBD) และ ligand-dependent transactivation domain (AF2 domain) พบความแตกต่างในการกระจายตัว ชนิดของตัวกระตุ้น และการแสดงออกของทั้ง 3 isoforms คือ

ก) PPAR- α พบได้แพร่หลายในอวัยวะที่มีปฏิกิริยา β -oxidation ในไมโทคอนเดรียสูง ได้แก่ ตับ, หัวใจ, ลำไส้เล็ก, brown fat และ renal cortex สร้างจากโครโมโซมคู่ที่ 22 ทำหน้าที่ในการควบคุมการเผาผลาญไขมันและเมตาบอลิซึมของร่างกาย สามารถจับได้อย่างจำเพาะเจาะจงกับกรดไขมันในร่างกาย ได้แก่ palmitic acid, oleic acid, linoleic acid และ arachnoidic acid และกับยาในกลุ่ม fibrates เช่น fenofibrate, bezafibrate และ gemfibrozil มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ สามารถป้องกันและยับยั้งกระบวนการ atherosclerosis ในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยได้

ข) PPAR- β พบกระจายตัวเกือบทุกอวัยวะแต่ในปริมาณน้อย ได้แก่ ผิวหนัง สมอง และเนื้อเยื่อไขมัน สร้างจากโครโมโซมคู่ที่ 6 ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของ embryo และการงอกของกระดูก

ค) PPAR- γ สร้างจากโครโมโซมคู่ที่ 3 พบว่าในมนุษย์มี PPAR- γ ทั้งหมด 3 subtypes คือ PPAR- γ 1, PPAR- γ 2 และ PPAR- γ 3 พบ PPAR- γ 1 ได้บ้างในเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ม้าม กล้ามเนื้อลาย เซลล์บุผนังหลอดเลือด และ macrophage นอกจากนี้ยังพบได้ในปริมาณต่ำ ๆ ในเนื้อเยื่อที่มี PPAR- α ปริมาณมาก เช่น ตับ, หัวใจ และกล้ามเนื้อลาย พบ PPAR- γ 2 ปริมาณสูงในเนื้อเยื่อไขมัน ไม่พบว่าทั้งสาม subtype ของ PPAR- γ มีความแตกต่างในหน้าที่การทำงาน เนื่องด้วยขนาดใหญ่ของ LBD บนโครงสร้างของ PPAR- γ ทำให้พบ ligand เป็นจำนวนมากที่สามารถจับได้จำเพาะกับ PPAR- γ ทั้งที่เป็นกรดไขมัน, สารสังเคราะห์ทั้งที่เป็นยาในกลุ่ม TZDs, phenylacetic acid และ NSAIDs พบว่ามีเพียงยาในกลุ่ม TZDs เท่านั้นที่สามารถจับได้อย่างจำเพาะกับ PPAR- γ โดยมีสัมประสิทธิ์ในการจับสูงกว่ากรดไขมัน 100-1,000 เท่า

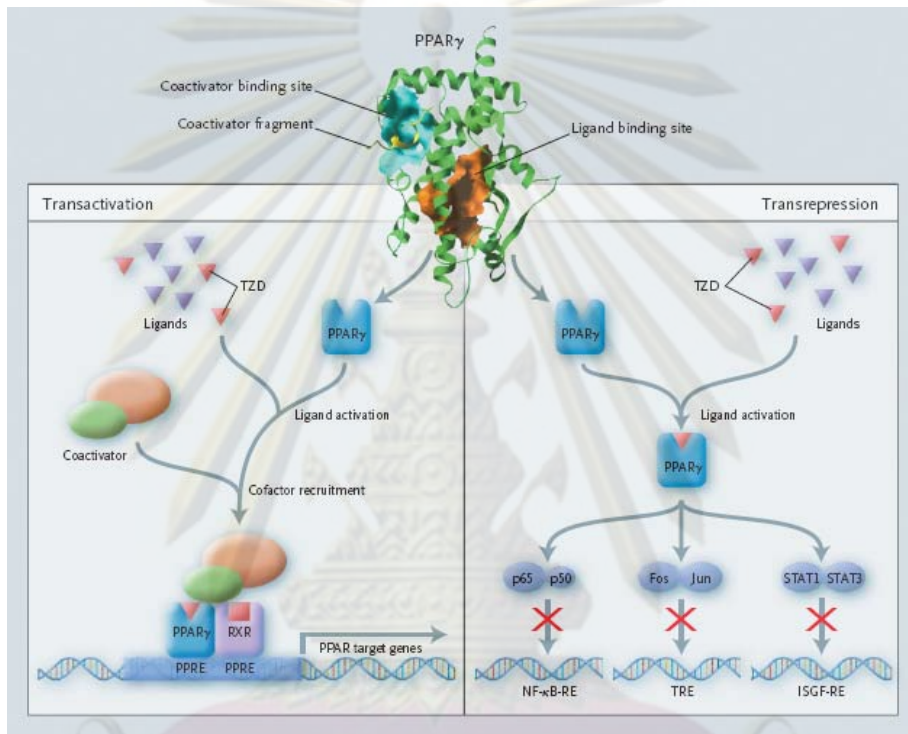


รูปที่ 52 แสดงโครงสร้างเปปไทด์ของทั้ง 3 isoforms ของ PPARs ซึ่งประกอบด้วย transactivation domains (AF1 และ AF2), DNA binding domain (DBD), cofactor docking domain (D) และ ligand binding domain (LBD) [129]

เมื่อ PPAR จับกับตัวกระตุ้น (ligand) จะกระตุ้นยีนให้เกิดการสร้างโปรตีนผ่านทาง 2 กลไก (รูปที่ 53)

1) transactivation เป็นกระบวนการสร้างโปรตีนและควบคุมเซลล์ของ PPAR โดยอาศัย DNA หลังจาก PPAR จับคู่กับ specific ligand แล้วจะเกิดการ heterodimerization กับ retinoid X receptor (RXR) ก่อนไปจับจำเพาะกับ DNA ในส่วนที่เป็น promoter region ของยีนเป้าหมายที่

2) transrepression เป็นกระบวนการยับยั้งการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับขบวนการการอักเสบของร่างกายโดยรบกวน signal-transduction pathway ของ nuclear factor (NF)-KB, phorbol ester responsive element (TRE) และ interferon-stimulated gene factor response element (ISGF-RE) โดยกระบวนการนี้ไม่ต้องพึ่ง DNA



รูปที่ 53 แสดงกลไกการควบคุมยีนของ PPAR โดยผ่านกระบวนการ transactivation และ transrepression⁽¹³⁰⁾

การแสดงออกและหน้าที่ของ PPAR ที่ไต ได้แสดงออกทั้ง 3 isoforms ของ PPAR โดยพบ PPAR- α มากที่ proximal tubules และ medullary thick ascending limbs ของ henle loop พบเป็นส่วนน้อยใน glomerular mesangial cells มีบทบาทสำคัญในการควบคุม fatty acid oxidation ภายในเซลล์ และการรักษาสมดุลพลังงานในไต ทั้งกระบวนการผลิตและการเผาผลาญพลังงาน โดยเป็นกลไกหนึ่งของไตในการปรับตัวกับภาวะขาดสารอาหาร ด้วยเหตุนี้จึงแสดงบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิด ischemic/reperfusion injury ของไตในบริเวณดังกล่าวได้ พบ PPAR- β ได้ทั่วไปในทุก ๆ segment ของ nephron ทั้งใน renal cortex และ medulla ในปริมาณที่ต่ำมาก และไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัดที่ไตในปัจจุบัน ต่างจาก PPAR- γ ที่พบได้มากบริเวณท่อไตส่วน medullary collecting ducts เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการดูดกลับของน้ำและเกลือแร่ ก่อให้เกิด

ตารางที่ 4 แสดงผลของยาในกลุ่ม thiazolidinediones ของเซลล์ต่าง ๆ ของไต⁽¹³¹⁾

PPAR subtype	mesangial cells	proximal tubular cells	Interstitial fibroblasts	vasculature
PPAR- α	antifibrotic	Energy utilization	unknown	Antiinflammation Anti-atherogenic
PPAR- β	Energy utilization	Energy utilization	cytoprotective	Anti-atherogenic
PPAR- γ	Antiproliferative Antifibrotic antiinflammation	Antiproliferative Antifibrotic antiinflammation	Antiproliferative Antifibrotic antiinflammation	Antiinflammation Anti-atherogenic

3.2 โครงสร้างและเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม thiazolidinediones (TZDs)

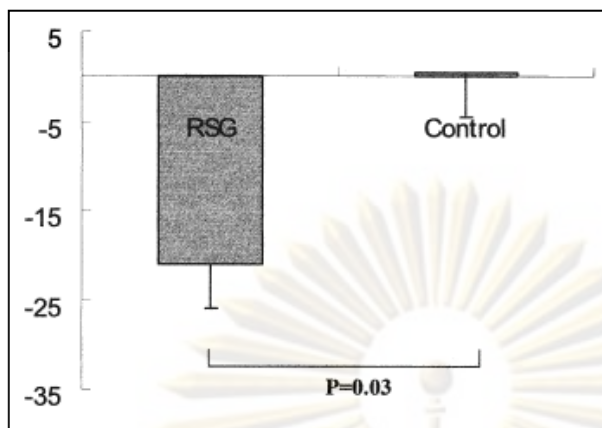
ยา TZDs เป็นยาลดน้ำตาลในเลือดออกฤทธิ์เพิ่มความไวของร่างกายต่ออินซูลิน (insulin sensitizer) ประกอบด้วยยา 5 ตัวคือ troglitazone (TGZ), rosiglitazone (RGZ), pioglitazone (PGZ), ciglitazone และ englitazone พบภาวะแทรกซ้อนจาก ciglitazone และ englitazone มากในสัตว์ทดลองจึงไม่มีการนำยามาใช้รักษาผู้ป่วย troglitazone เป็น TZD ตัวแรกที่ถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่น ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 ตามด้วย rosiglitazone และ pioglitazone ในปี พ.ศ. 2542 แต่ troglitazone ถูกถอดออกจากทะเบียนยาในปี พ.ศ. 2543 เนื่องจากพบภาวะแทรกซ้อนทางตับที่รุนแรง ปัจจุบันจึงเหลือยาในกลุ่มนี้ 2 ตัว คือ rosiglitazone (RGZ) และ pioglitazone (PGZ) สามารถบริหารยา rosiglitazone (RGZ) และ pioglitazone (PGZ) ได้ทางปากเนื่องจากถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีโดยไม่ถูกรบกวนด้วยอาหาร เกือบทั้งหมดของยาจะถูก

มีการศึกษาของ Shih-Hua Lin และคณะ [132] พบว่ายา rosiglitazone สามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน จำนวน 15 ราย เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยมีค่า HOMA:IR ลดลงจาก 3.2 ± 0.6 เป็น 2.1 ± 0.4 ($P < 0.05$) ในรูปที่ 54

	Controls	CAPD Patients		
		Baseline	4 wk	12 wk
Fasting glucose (mg/dL)	91.4 ± 1.7	92.6 ± 2.3	$89.1 \pm 1.5^*$	$87.3 \pm 1.2 \ddagger$
Fasting insulin ($\mu\text{IU/mL}$)	$8.0 \pm 1.2 \S$	13.5 ± 2.2	$9.5 \pm 1.7^*$	$9.1 \pm 1.2 \ddagger$
HOMA-IR	$1.8 \pm 0.3 \S$	3.2 ± 0.6	$2.2 \pm 0.4^*$	$2.1 \pm 0.4 \ddagger$
ISI	$6.2 \pm 0.5 \S$	3.5 ± 0.4	$5.0 \pm 0.7^*$	$5.3 \pm 0.7 \ddagger$
Insulinogenic index ($\mu\text{IU/mg}$)	134 ± 29	114 ± 15	127 ± 20	116 ± 16

รูปที่ 54 แสดงค่า HOMA:IR ก่อนรักษาและที่ 12 สัปดาห์ หลังให้ rosiglitazone

มีการศึกษา open-label randomized study ของ Teresa Yuk-Hwa Wong และคณะ [133] พบว่ายา rosiglitazone ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่เป็นเบาหวานจำนวน 52 ราย เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ สามารถลดความต้องการอินซูลิน (27.88 ± 17.6 เป็น 22.4 ± 15.21 U/d ; $P < 0.001$) และลดความต้องการอินซูลินเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-21.5% vs $+0.5\%$; $P=0.03$) ในรูปที่ 55, ลดระดับ C-reactive protein เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (2.21 vs 8.59 mg/dl; $P = 0.03$) โดยไม่พบผลข้างเคียง เช่น hypoglycemia, liver impairment และ fluid over load แตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม



รูปที่ 55 แสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงของปริมาณอินซูลิน ในกลุ่ม rosiglitazone เทียบกับกลุ่มควบคุม

ส่วนข้อมูลในคนไทยมีการศึกษาของ น.พ. อุบัติม์ปี ศุภสิทธิ์ และคณะ [134] พบว่ายา thiazolidinediones (rosiglitazone) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน จำนวน 12 ราย เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ายา thiazolidinediones (rosiglitazone) สามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลินได้ โดยมีค่า HOMA: IR ลดลงจาก 6.7 ± 5.23 เป็น 2.4 ± 1.15 ($P=0.003$) และมีค่า C-reactive protein ลดลงจาก 2.31 ± 3.06 เป็น 0.97 ± 0.98 ($P=0.01$) แต่พบค่า total body water และ plasma volume เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูล HOMA: IR, hs-CRP, Body weight, total body water, plasma volume ก่อนและหลังการรักษาด้วยยา rosiglitazone

parameters	baseline	week 12	P
HOMA:IR	6.7 ± 5.23	2.4 ± 1.15	0.003
hs-CRP (mg/L)	2.31 ± 3.06	0.97 ± 0.98	0.01
Body weight (Kg)	61.12 ± 6.30	62.83 ± 6.64	0.42
total body water (L)	38.03 ± 4.55	41.17 ± 4.47	0.04
plasma volume (L)	4.29 ± 0.80	5.08 ± 0.9	0.01

ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยากกลุ่ม thiazolidinediones พบได้บ่อย (ตารางที่ 6) ส่วนใหญ่เป็นผลสืบเนื่องมาจากการคั่งของเกลือและสารน้ำในร่างกายผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น, การบวมน้ำ และการลดลงของค่า hemoglobin โดยผู้ป่วยบางรายอาจมีระดับ hemoglobin ลดลง 1 gm/dl พบความรุนแรงดังกล่าวมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมกับการใช้อินซูลิน โดยมีอุบัติการณ์



ตารางที่ 6 แสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของยา thiazolidinediones [135]

Incidence	Adverse reaction
> 10%	weight gain Respiratory: upper respiratory tract infection (13%)
1-10%	Cardiovascular: edema (5%) (combination with sulfonylurea or insulin, the incidence of edema was as high as 15%) Central nervous system: headache (9%), fatigue (4%) Endocrine: hypoglycemia (2-15% when used in combination with sulfonylurea or insulin) Hematologic: anemia (1%) Neuromuscular and skeletal: myalgia (5%) Respiratory: sinusitis (6%), pharyngitis (5%)
< 1%	Congestive heart failure Elevated creatine phosphokinase Elevated transaminase, hepatic failure (very rare)

กระทั่งไม่นานมานี้ ได้มีรายงานถึงผลแทรกซ้อนที่สำคัญของการใช้ยานี้ [136] โดยรายงานนี้เป็น meta-analysis รวบรวมจาก clinical trial 42 ฉบับ ในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยา rosiglitazone (15,560 ราย) เทียบกับยาในกลุ่มอื่นหรือ placebo (12,283 ราย) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rosiglitazone มีความเสี่ยงต่อการเกิด myocardial infarction เพิ่มขึ้นถึง 1.43 เท่า (95% confidence interval 1.03-1.98, P=0.03) และ cardiovascular deaths 1.64 เท่า (95% confidence interval 0.98-2.74, P=0.06) รายงานการศึกษานี้ส่งผลกระทบต่อการใช้ยาดังกล่าวอย่างสูง ส่งผลให้มีรายงานฉบับที่ 2 [137] ซึ่งเป็น interim report ได้แสดงผลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rosiglitazone เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ดีจากยา sulfonylurea และ metformin กับกลุ่มควบคุม โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 4,447 ราย ศึกษานาน 3.75 ปี (จากกำหนดเดิม 6 ปี) โดย primary outcome เป็นผลรวมระหว่าง hospitalization และ death จากโรคหัวใจ ผลการศึกษาพบว่ายา rosiglitazone มีอัตราเสี่ยงต่อ primary outcome เพิ่มขึ้น 1.08 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95% confidence interval 0.89-1.31) รวมทั้งอัตราเสี่ยงต่อ myocardial infarction 1.16 (95% confidence interval 0.75-1.81) แต่พบว่ามีรายงานการเกิดภาวะหัวใจวายเพิ่มขึ้น 2.15 เท่า (95% confidence interval 1.30-3.57) แม้จะยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนถึงภาวะแทรกซ้อนทาง myocardial infarction ที่แน่นอน แต่ FDA ก็ได้ลงข้อความเตือน และแนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา rosiglitazone ต้องปรึกษาแพทย์ว่าควรได้รับยาดังกล่าวต่อไปหรือไม่ เพราะอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด heart attack เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ [138]

ปัจจุบันการศึกษาบทบาทของยา thiazolidinediones ต่อความไวของอินซูลินในประเทศไทยยังมีน้อยอยู่ร่วมกับยังไม่มีการศึกษาบทบาทของยา thiazolidinediones ในการป้องกันความเสี่ยงของเยื่อช่องท้องในมนุษย์ มีเฉพาะข้อมูลในห้องปฏิบัติการ (*in vitro*) และสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ว่าสามารถลดการตายของเซลล์มีโซทีเลียม (mesothelium apoptosis) [139-142] ได้ จึงเป็นที่มาของโครงการวิจัยนี้

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 ประชากร

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย (Target Population) คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้อง

3.1.2 ประชากรตัวอย่าง (Sampled Population) คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้อง ในแผนกโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัดมหาชน

3.1.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าศึกษา (Inclusion Criterion) ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องไม่เกิน 2 ปี ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี

3.1.4 เกณฑ์ในการคัดเลือกรับการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ได้รับยา pioglitazone ภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
2. มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม thiazolidinediones
3. มีการติดเชื้อภายในช่องท้องในขณะที่ทำการศึกษา หรือ ภายใน 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา
4. มีภาวะตับอักเสบ โดยมีระดับ SGPT or SGPT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ หรือ มีภาวะตับแข็ง
5. มีภาวะหัวใจล้มเหลว NYHA class 3 และ 4
6. ผู้ป่วยไม่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา

3.1.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size) ดังสมการข้างล่าง ค่าต่าง ๆ ที่ใช้แทนในสมการข้างล่างอ้างอิงจาก reference ที่ 134

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

$$\text{โดย } \sigma^2 = \frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{n_1+n_2-2}$$

$$\alpha = 0.05 : Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$\beta = 0.1 : Z_{\beta} = 1.28$$

$$\text{แทนค่า } n_1, n_2 = 12 \quad \mu_1 = 6.7 \quad \mu_2 = 2.4 \quad SD_1 = 5.23 \quad SD_2 = 1.15$$

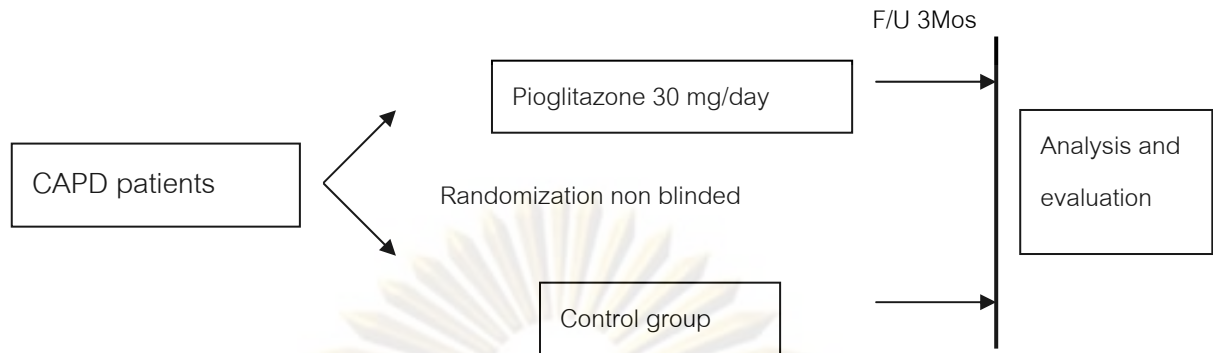
จากการแทนค่าดังกล่าว ได้ $n = 15$ (ใช้จำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 15 คน)

3.1.6 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

ประชากรตัวอย่าง : ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้อง ในแผนกโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัดมหาชน ทำการสุ่มตัวอย่างด้วยวิธี simple randomization

3.2 วิธีกร (Intervention)

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่อง ในแผนกโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัดมหาชน ก่อนที่ผู้ป่วยเริ่มทำการศึกษาค่าจะได้รับคำอธิบายถึงโครงการวิจัย และเห็นใบยินยอมเข้าโครงการวิจัย หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือด (เพื่อหาค่า CBC, LFT, FBS, HbA1C, insulin เพื่อคำนวณ HOMA: IR), ตรวจ modified PET, ตรวจหา total exfoliated mesothelial cells และ apoptotic mesothelial cells โดยวิธี flow cytometry และวัดระดับ CA-125 ในน้ำยาล้างท้อง หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มโดยวิธี randomization (open label) กลุ่มที่ 1 จะได้รับ pioglitazone 30 mg/day โดยการรับประทาน กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่ม control ติดตามผู้ป่วยนาน 3 เดือน เมื่อครบ 3 เดือนผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อคำนวณ HOMA: IR, ตรวจ modified PET, ตรวจหา total exfoliated mesothelial cells และ apoptotic mesothelial cells โดยวิธี flow cytometry และวัดระดับ CA-125 อีกครั้ง แล้วทำการเปรียบเทียบข้อมูลหลังการรักษาระหว่าง 2 กลุ่ม เพื่อตอบคำถามวิจัยหลักและคำถามวิจัยรอง



3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

3.3.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง สัญญาณชีพ ประวัติยา โรคประจำตัว วันที่เริ่มฟอกไตทางช่องท้อง ประวัติการติดเชื้อในช่องท้อง ปริมาณปัสสาวะคงเหลือ ปริมาณน้ำเข้าออกระหว่างการล้างไตทางช่องท้อง และความพอใจของการฟอกไต

3.3.2 ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่

- ก. ตรวจเลือดเพื่อหาค่า FBS, insulin เพื่อคำนวณ HOMA: IR
- ข. ปริมาณ total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells ในน้ำยาล้างไตค้ำท้องในช่องท้องผู้ป่วยก่อนทดสอบ modified PET
- ค. ปริมาณ CA-125 ในน้ำยาล้างไตค้ำท้องในช่องท้องผู้ป่วยก่อนทดสอบ modified PET
- ง. ผลการทดสอบ modified PET

3.3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

ก. การทดสอบ modified PET

- ก่อนเริ่มทำการทดสอบ ให้ถ่ายน้ำยาที่ค้ำอยู่ในช่องท้องให้หมดในท่านั่งหรือทำยืนแต่ไม่ควรเกิน 25 นาที
- จัดผู้ป่วยอยู่ในท่านอนราบ หลังจากนั้นปล่อยน้ำยาความเข้มข้น 4.25 % dextrose เข้าสู่ช่องท้องในอัตราเร็ว 200 มิลลิลิตรต่อนาที พลิกตัวผู้ป่วยทุก 2 นาทีหรือ 400 มิลลิลิตร จนครบ 2 ลิตรเฉลี่ยเวลารวมทั้งสิ้น 10 นาที
- ถ่ายน้ำยา 200 มิลลิลิตร ออกสู่ถุงน้ำยาเปล่า กลับถุงน้ำยา 2-3 ครั้ง เพื่อผสมน้ำยาให้เข้ากัน เก็บตัวอย่างน้ำยา 10 มิลลิลิตร แล้วปล่อยน้ำยาที่เหลือ (190 มิลลิลิตร) คืนสู่ช่องท้อง นับเป็นเวลา 0 นาที

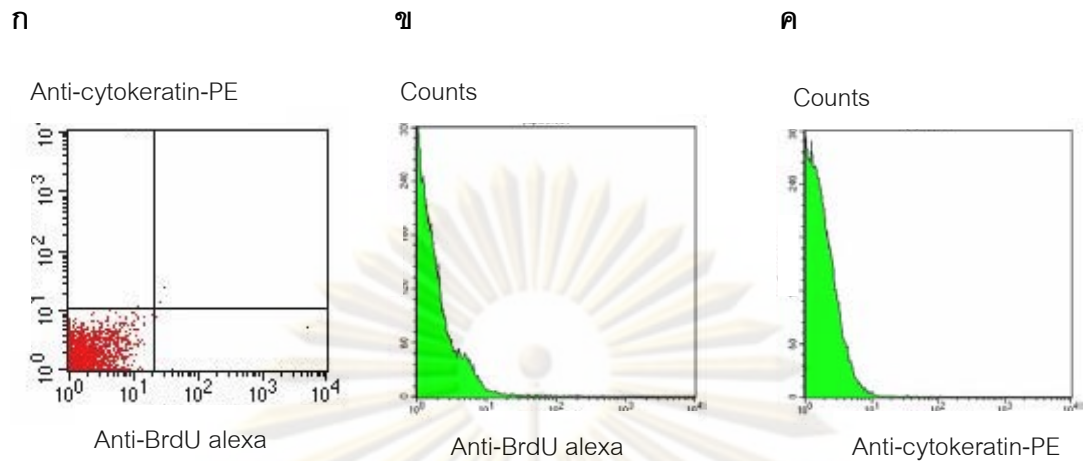
- ที่เวลา 2 ชั่วโมง ถ่ายน้ำยา 200 มิลลิลิตร ออกสู่ถุงน้ำยาเปล่า กลับถุงน้ำยา 2-3 ครั้ง เพื่อผสมน้ำยาให้เข้ากัน เก็บตัวอย่างน้ำยา 10 มิลลิลิตร แล้วปล่อยน้ำยาที่เหลือ (190 มิลลิลิตร) คืนสู่ช่อง นับเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ในขณะที่เดียวกันให้เจาะเลือด (clotted blood) จำนวน 5 มิลลิลิตร
- ที่เวลา 4 ชั่วโมง ถ่ายน้ำยาออกจากตัวผู้ป่วยให้หมดในเวลา 20 นาที กลับถุงน้ำยา 2-3 ครั้ง เพื่อผสมน้ำยาให้เข้ากัน เก็บตัวอย่างน้ำยา 10 มิลลิลิตร นับเป็นเวลา 4 ชั่วโมง บันทึกปริมาตรน้ำยาที่ออกมาทั้งหมด
- เปลี่ยนถุงน้ำยา ปล่อยน้ำยาความเข้มข้น 1.5% dextrose ถุงใหม่ปริมาตร 2 ลิตรเข้าช่องท้อง
- ส่งเลือดและตัวอย่างน้ำยาล้างไตทั้งหมดตรวจหาความเข้มข้นของน้ำตาล glucose, creatinine และ sodium
- ปรับค่าความเข้มข้นของ creatinine ในน้ำยาล้างไต เนื่องจากระดับความเข้มข้นของน้ำตาล glucose ที่สูงมากทำให้ผลการตรวจระดับ creatinine โดยวิธี Jaffe's method มีความคลาดเคลื่อน โดยปรับลดค่าความเข้มข้นของ creatinine 0.42 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ต่อความเข้มข้นของน้ำตาล glucose ที่เพิ่มขึ้น 1,000 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- คำนวณหา D/P creatinine และ D/D0 glucose ที่ระยะเวลาที่ 4 ชั่วโมง แล้วนำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐาน ดังตารางที่ 1
- คำนวณหาค่าความแตกต่างของความเข้มข้นของ sodium ในน้ำยาล้างไต (Na dipping) ที่ระยะเวลาที่ 1 ชั่วโมงเทียบกับ ณ เวลา 0 นาที
- คำนวณหาค่าความแตกต่างของปริมาตรของน้ำยาล้างไตก่อนที่จะทำการทดสอบและหลังการทดสอบโดยการชั่งน้ำหนัก (ultrafiltration)

ข. การวัดปริมาณ total exfoliated mesothelial cells และเซลล์ apoptotic mesothelial cells

- ให้ผู้ป่วยทำการค้างท้องในคืนก่อนที่จะทดสอบ PET โดยใช้น้ำยาความเข้มข้น 1.5 % dextrose เป็นเวลา 8-10 ชั่วโมง
- ปล่อยน้ำยาค้างท้องออกจนหมด วัดปริมาตรที่ได้เป็น มิลลิลิตร
- แขนงถุงน้ำยาที่ได้นาน 30 นาที

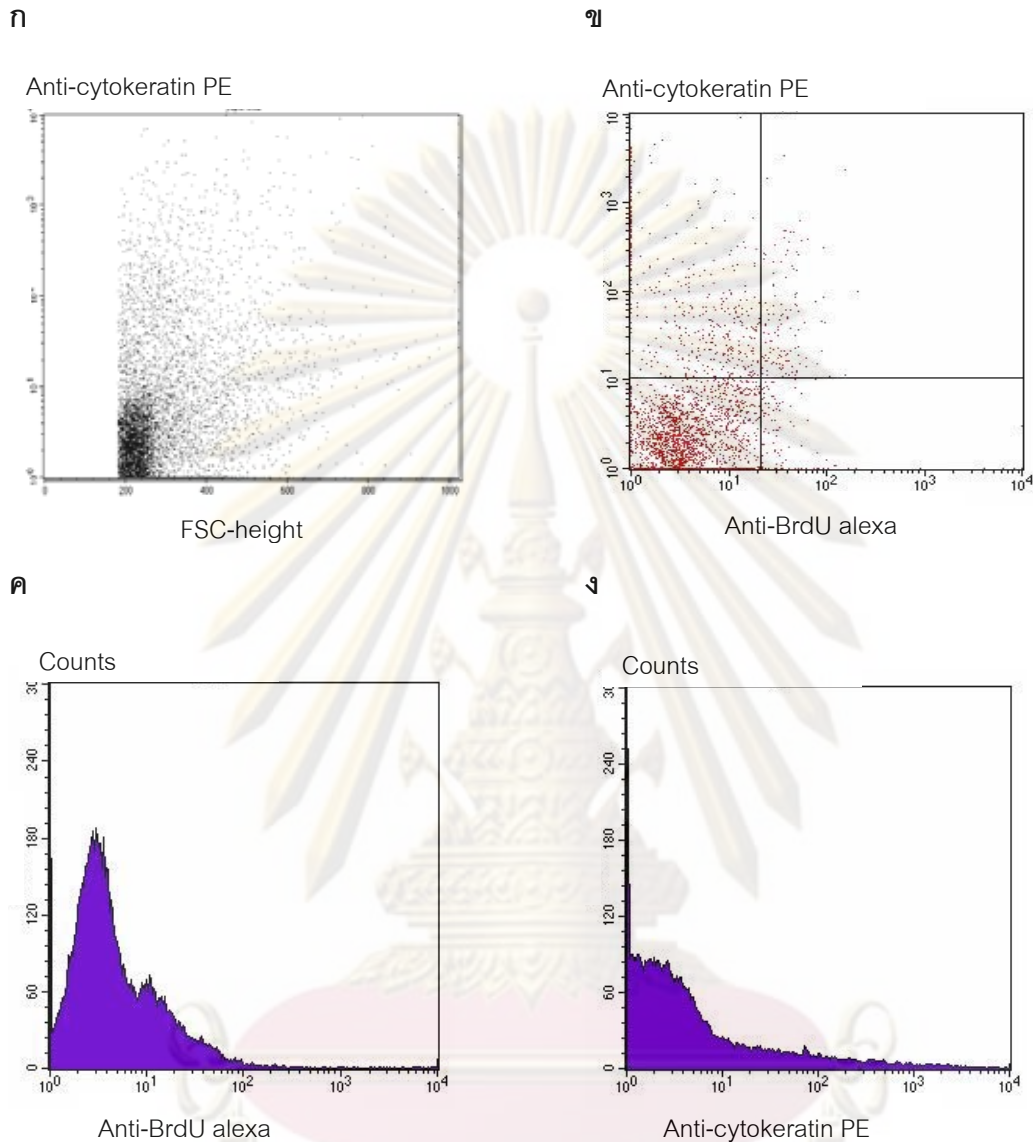
- ปล่อน้ำยาออกจากทางด้านบนจนเหลือน้ำยาในถุงเท่ากับ 1 ลิตร (1 กิโลกรัม)
- เขย่าน้ำยาส่วนที่เหลือให้เข้ากัน
- เก็บน้ำยาใส่ในหลอดทดลองปริมาตร 50 มิลลิลิตร (ประมาณ 20 หลอด)
- นำน้ำยาที่ได้ไปปั่นที่ความเร็วรอบ 300 g อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นาน 5 นาที
- เทน้ำยาส่วนบนของแต่ละหลอดทดลองทิ้ง จากนั้นรวบรวมน้ำยาส่วนที่เหลือใส่ในหลอดทดลองขนาด 15 มิลลิลิตร
- นำน้ำยาที่ได้ไปปั่นที่อุณหภูมิ รอบความเร็วและเวลาเดิม
- เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
- วัดปริมาตรน้ำยาที่เหลือเป็นมิลลิลิตร
- ดูดน้ำยา 20 ไมโครลิตร ใส่ใน counting chamber เพื่อนับปริมาณเซลล์ที่มีนิวเคลียส (9 ช่อง)
- นำน้ำยาส่วนที่เหลือแบ่ง 2 ส่วน ส่วนแรกย้อม isotype IgG เพื่อใช้เป็น negative control
- ทำการตรวจปริมาณ mesothelial cells โดยการย้อมฉลากที่จำเพาะกับ mesothelial cells (cytokeratin) ดังรายละเอียด
 - ก. นำน้ำยาส่วนที่ 2 มาย้อม โดยใส่ anti-cytokeratin biotin ปริมาณ 3 ไมโครลิตร ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 30 นาทีเติมน้ำยา PBS 5 มิลลิลิตร นำไปปั่นที่อุณหภูมิ รอบความเร็วและเวลาเดิม
 - ข. เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
 - ค. นำน้ำยาส่วนที่เหลือ ใส่ streptavidin PE ปริมาณ 2 ไมโครลิตร ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 30 นาที (โดยเก็บไม่ได้โดนแสง)
 - ง. เติมน้ำยา PBS 5 มิลลิลิตร นำไปปั่นที่อุณหภูมิ รอบความเร็วและเวลาเดิม
 - จ. เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
- ทำการตรวจปริมาณเซลล์ที่ apoptosis โดยวิธี TUNEL ดังรายละเอียด
 - ก. นำน้ำยาส่วนที่เหลือ มาใส่ 1% paraformaldehyde 5 มิลลิลิตร เก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นาน 15 นาที

- ข. นำน้ำยาที่ได้ไปปั่นที่อุณหภูมิต่ำ รอบความเร็วและเวลาเดิม
- ค. เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
- ง. เติมน้ำยา PBS 5 มิลลิลิตร นำไปปั่นที่อุณหภูมิต่ำ รอบความเร็วและเวลาเดิม
- จ. เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
- ฉ. นำน้ำยาส่วนที่เหลือ มาใส่ 70% alcohol 5 มิลลิลิตร เก็บที่อุณหภูมิต่ำ 4 องศาเซลเซียส นานอย่างน้อย 30 นาที
- ช. นำน้ำยาที่ได้ไปปั่นที่อุณหภูมิต่ำ รอบความเร็วและเวลาเดิม
- ซ. เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
- ฅ. นำน้ำยาส่วนที่เหลือ มาใส่ wash buffer 1 มิลลิลิตร
- ญ. นำน้ำยาที่ได้ไปปั่นที่อุณหภูมิต่ำ รอบความเร็วและเวลาเดิม
- ฎ. เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
- ฏ. ใส่ DNA label solution 50 ไมโครลิตร ในน้ำยาส่วนที่เหลือ เก็บที่อุณหภูมิต่ำ 37 องศาเซลเซียส นาน 60 นาที โดยเขย่าทุก 15 นาที (DNA label solution เตรียมจาก dH₂O 31.25 ไมโครลิตร + BrdU 8 ไมโครลิตร + TdT 0.75 ไมโครลิตร + reactant solution 10 ไมโครลิตร)
- ฐ. นำน้ำยามาใส่ rinse buffer 1 มิลลิลิตร
- ฑ. นำน้ำยาที่ได้ไปปั่นที่อุณหภูมิต่ำ รอบความเร็วและเวลาเดิม
- ฒ. เทน้ำยาส่วนบนทิ้ง
- ณ. ใส่ alexa solution 100 ไมโครลิตร ในน้ำยาส่วนที่เหลือ (alexa solution เตรียมจาก rinse buffer 95 ไมโครลิตร + alexa 5 ไมโครลิตร)
- นำน้ำยาที่ได้เข้าเครื่อง flow cytometry (BD-FACSCalibur) (รูปที่ 56-57)
 - นำผลที่ได้มาคำนวณเป็นปริมาณเซลล์ที่หลุดลอกออกมาในน้ำยาฟอกไต



รูปที่ 56 แสดงผล flow cytometry ของเซลล์ที่ย้อมด้วย isotype IgG (negative control)
 (ก แสดง dot plot เมื่อแกนนอนแสดงปริมาณเซลล์ที่ติดสี PE และแกนตั้งแสดงปริมาณเซลล์ที่ติดสี alexa ข และ ค แสดงภาพ histogram ของความเข้มของสีแต่ละชนิดและปริมาณเซลล์)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 57 แสดงผล flow cytometry ของเซลล์น้ำยาฟอกไตที่ย้อม anti-cytokeratin และ TUNEL (ก และ ข แสดง dot plot ระหว่าง anti-cytokeratin vs. FSC height และ anti-cytokeratin vs. anti BrdU ค และ ง แสดงภาพ histogram ระหว่างปริมาณเซลล์และความเข้มของสีแต่ละชนิด)

ค. ปริมาณ CA-125 ในน้ำยาล้างไตค้างท่อ โดยวิธี microparticle enzyme chemiluminescent immunoassay (Roche Diagnostic, IN) โดยใช้ monoclonal antibody against CA-125 วัดค่าได้ต่ำสุดที่ 0.61 U/ml และค่าสูงสุดที่ 5,000 U/ml โดยวิธีนี้มี intraassay coefficient <10%

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยที่มาเจาะติดตามการรักษาเพื่อตรวจ CBC, LFT, FBS, HbA1C, insulin (เพื่อคำนวณ HOMA: IR), เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างท้อง (เพื่อคำนวณ modified PET และหา total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells และ CA-125)

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. การสรุปข้อมูล :

ข้อมูลเชิงคุณภาพ วัดผลเป็นเปอร์เซ็นต์

ข้อมูลเชิงปริมาณ วัดผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. การนำเสนอข้อมูล : ตาราง, กราฟเปรียบเทียบ

3. การทดสอบสมมติฐาน :

ข้อมูล categorical data ใช้ chi-square test or fisher exact test

ข้อมูล continuous data เปรียบเทียบภายในกลุ่มใช้ Pair T-test เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ unpaired T-test ในกรณีข้อมูลมีการกระจายตัวแบบปกติ ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายตัวไม่ปกติ เปรียบเทียบภายในกลุ่มใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Mann Whitney U Test

ค่าความแตกต่างทางสถิติใช้ $P < 0.05$

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้ SPSS version 11.5

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 30 ราย โดยเป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 18 ราย และผู้ป่วยจากโรงพยาบาลบ้านแพ้ว จำกัด มหาชน 12 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คนโดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องโดยไม่ใช้เครื่องอัตโนมัติ ระยะเวลาในการล้างไตโดยเฉลี่ย 6-8 เดือน มีผู้ป่วยจำนวน 6 ราย ที่เคยติดเชื้อในช่องท้องก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาไม่พบภาวะ ultrafiltration failure, aquaporin deficiency และ inadequate dialysis ค่า PET test โดยเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone

ลักษณะข้อมูล	กลุ่มควบคุม (15 ราย)	กลุ่ม pioglitazone(15ราย)	P
อายุ (ปี)	60.7(20.5)	51.9(18.3)	NS
เพศชาย	6 (40%)	8 (53%)	NS
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	10 (67%)	8 (53%)	NS
Automated PD	4 (27%)	3 (20%)	NS
โรคประจำตัว			
-โรคเบาหวาน	10 (67%)	10 (67%)	NS
-โรคความดันโลหิตสูง	13 (87%)	15 (100%)	NS
-โรคไขมันในเลือดสูง	11 (73%)	9 (60%)	NS
-โรคหัวใจและหลอดเลือด	7 (47%)	3 (20%)	NS
ยาที่ผู้ป่วยได้รับ			
-ACEI/ARB	3 (20%)	4 (27%)	NS
-Calcium channel blocker	11 (73%)	13 (87%)	NS
-Alpha blocker	4 (27%)	6 (40%)	NS
-Nitrate	7 (47%)	2 (13%)	NS
-Hydralazine	4 (27%)	7 (47%)	NS
ระยะเวลาที่ฟอกไตทางช่องท้อง (Mo)	8.6(6.8)	6.1(5.2)	NS

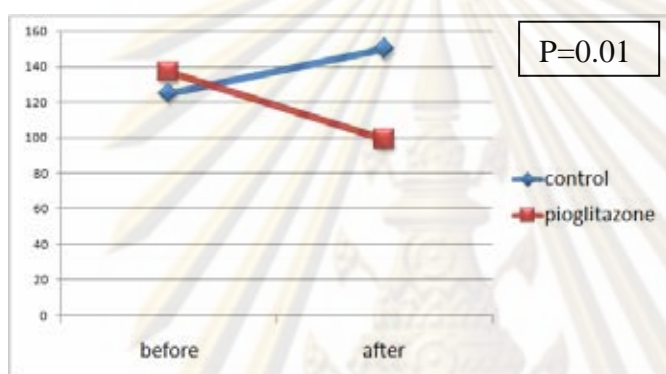
ตารางที่ 7 (ต่อ) แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone

ประวัติการอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง	1 (7%)	5 (33%)	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	137.0(20.0)	149.1(18.8)	NS
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.2(14.6)	84.7(13.9)	NS
น้ำหนักตัว (Kg)	63.1(17.6)	61.6(10.6)	NS
ค่าความเข้มข้นเลือด (Hct %)	30.6(6.3)	30.6(6.4)	NS
ระดับน้ำตาล (FBS, mg/dl) (เฉพาะผู้ป่วยเบาหวาน)	125.8(40.2)	137.2(39.8)	NS
ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c, gm/dl)	7.8(1.7)	7.1(1.5)	NS
HOMA: IR	5.7(6.4)	5.2(5.0)	NS
Cholesterol (mg/dl)	192.0(36.0)	196.7(39.6)	NS
Triglyceride (mg/dl)	175.2(80.2)	162.3(82.0)	NS
HDL (mg/dl)	50.6(21.1)	54.5(22.9)	NS
Albumin (gm/dl)	3.7(0.5)	3.5(0.5)	NS
SGOT (u/l)	23.6(7.4)	28.9(20.7)	NS
SGPT (u/l)	25.1(15.4)	24.3(15.7)	NS
Alkaline phosphatase (u/l)	107.3(52.3)	106.3(45.6)	NS
Total exfoliated mesothelial cells (million cells/bag)	0.2(0.2)	0.3(0.4)	NS
Apoptotic mesothelial cells (million cells/bag)	0.06(0.11)	0.13(0.28)	NS
Na dipping (mEq/l)	8.4(2.9)	7.8(3.7)	NS
D/P creatinine	0.6(0.1)	0.6(0.1)	NS
D/D0 glucose	0.4(0.1)	0.4(0.1)	NS
4 hours ultrafiltration (ml)	785.4(239.9)	748.5(377.8)	NS
ปริมาณบัสสาวะที่เหลือ (dl)	7.4(7.5)	5.9(5.8)	NS
Peritoneal Kt/V	1.6(0.6)	1.6(0.4)	NS
Renal Kt/V	0.4(0.4)	0.2(0.3)	NS
Total Kt/V	2.2(0.5)	1.9(0.4)	NS
Dietary protein intake (DPI) (gm/kg/day)	1.0(0.2)	1.0(0.2)	NS
CA-125	17.9(10.9)	15.9(10.3)	NS

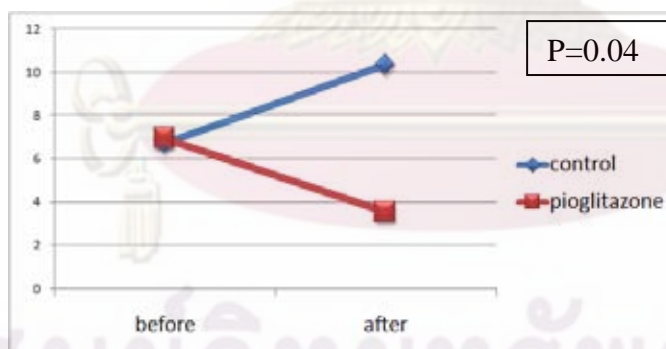
4.2 ผลการศึกษาในแง่ fasting blood sugar, insulin sensitivity และ lipid profiles

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone มีระดับน้ำตาล (fasting blood sugar) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (137.2 ± 39.8 vs 99.8 ± 23.6 ; $P=0.02$) มีระดับ HOMA: IR ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (6.9 ± 5.4 vs 3.5 ± 2.7 ; $P=0.03$) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา placebo มีระดับน้ำตาล (fasting blood sugar) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (125.8 ± 40.2 vs

เมื่อเปรียบเทียบระดับน้ำตาล (fasting blood sugar) หลังได้รับยาระหว่างกลุ่ม pioglitazone และ placebo พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (99.8 ± 23.6 vs 150.3 ± 44.5 ; $P=0.01$) ในรูปที่ 58, HOMA: IR (3.1 ± 2.3 vs 7.7 ± 11.5 ; $P=0.11$), HOMA: IR เฉพาะผู้ป่วยเบาหวานพบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.5 ± 2.7 vs 10.3 ± 13.5 ; $P=0.04$) ในรูปที่ 59



รูปที่ 58 เปรียบเทียบระดับน้ำตาล (FBS) ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo



รูปที่ 59 เปรียบเทียบระดับ HOMA: IR ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone มีระดับ HbA1C ไม่แตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (7.1 ± 1.5 vs 6.6 ± 0.5 ; $P=0.21$), ส่วนระดับ HDL ลดลงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (54.5 ± 22.9 vs 47.0 ± 17.7 ; $P=0.04$), ระดับ cholesterol ไม่แตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (196.7 ± 39.6 vs 201.1 ± 75.0 ; $P=0.78$), ระดับ triglyceride ไม่แตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (162.3 ± 82.0 vs 150.2 ± 77.1 ; $P=0.45$)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา placebo มีระดับ HbA1C ไม่แตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (7.8 ± 1.7 vs 7.4 ± 1.3 ; $P=0.07$), มีระดับ cholesterol ไม่แตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (192.0 ± 36.0 vs 208.6 ± 72.7 ; $P=0.37$), ระดับ triglyceride ไม่แตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (175.2 ± 80.2 vs 172.5 ± 68.6 ; $P=0.90$), ระดับ HDL ไม่แตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (50.6 ± 21.1 vs 48.1 ± 18.8 ; $P=0.40$) ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงผลการศึกษาของระดับน้ำตาล (fasting blood sugar), ระดับไขมันในเลือด (lipid profiles) และ ภาวะดื้ออินซูลิน (HOMA: IR)

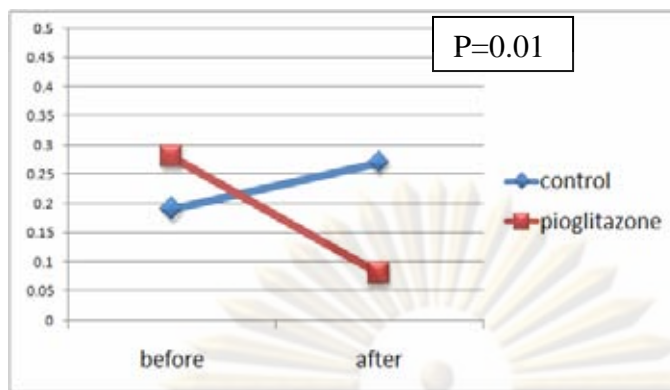
ลักษณะข้อมูล	กลุ่มควบคุม (15 ราย)			กลุ่ม pioglitazone (15 ราย)		
	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P
ระดับน้ำตาล (mg/dl)	125.8(40.2)	150.3(44.5)	0.04	137.2(39.8)	99.8(23.6)	0.02
ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c, gm/dl)	7.8(1.7)	7.4(1.3)	NS	7.1(1.5)	6.6(0.5)	NS
HOMA: IR	5.7(6.4)	7.7(11.5)	NS	5.2(5.0)	3.1(2.3)	0.07
HOMA: IR (DM)	6.7(7.3)	10.3(13.5)	NS	6.9(5.4)	3.5(2.7)	0.03
Cholesterol (mg/dl)	192.0(36.0)	208.6(72.7)	NS	196.7(39.6)	201.1(75.0)	NS
Triglyceride (mg/dl)	175.2(80.2)	172.5(68.6)	NS	162.3(82.0)	150.2(77.1)	NS
HDL (mg/dl)	50.6(21.1)	48.1(18.8)	NS	54.5(22.9)	47.0(17.7)	0.04

4.3 ผลการศึกษาในแง่ Total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells, peritoneal equilibrium test, และ adequacy of dialysis

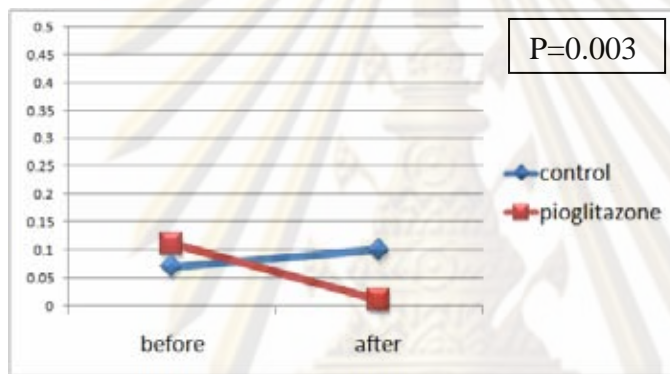
ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone มีจำนวน total exfoliated mesothelial cells ลดลงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.3 ± 0.4 vs 0.1 ± 0.1 ; $P=0.004$) จำนวน apoptotic mesothelial cells ลดลงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.13 ± 0.28 vs 0.02 ± 0.03 ; $P=0.008$) ค่า D/D0 glucose ลดลงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.43 ± 0.11 vs 0.35 ± 0.10 ; $P=0.01$) ค่า D/P creatinine ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.6 ± 0.1 vs 0.7 ± 0.1 ; $P=0.14$) ค่า Na dipping ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (7.8 ± 3.7 vs 8.7 ± 4.3 ; $P=0.38$), ค่า 4 hrs ultrafiltration ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (748.5 ± 377.8 vs 806.2 ± 259.2 ; $P=0.67$) ค่า peritoneal Kt/V ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (1.6 ± 0.4 vs 1.6 ± 0.4 ; $P=0.38$) ค่า renal Kt/V มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลัง

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา placebo จำนวน total exfoliated mesothelial cells ไม่มีความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.2 ± 0.2 vs 0.3 ± 0.3 ; $P=0.19$) จำนวน apoptotic mesothelial cells มีความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.06 ± 0.11 , 0.08 ± 0.10 ; $P=0.04$) ค่า D/D0 glucose ลดลงเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.44 ± 0.10 vs 0.35 ± 0.11 ; $P=0.001$) ค่า D/P creatinine ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.6 ± 0.1 vs 0.7 ± 0.1 ; $P=0.79$) ค่า Na dipping ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (8.4 ± 2.9 vs 8.3 ± 3.7 ; $P=0.92$) ค่า 4 hrs ultrafiltration ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (785.4 ± 239.9 vs 696.9 ± 273.5 ; $P=0.39$) ค่า peritoneal Kt/V ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (1.6 ± 0.6 vs 1.6 ± 0.5 ; $P=0.79$) ค่า renal Kt/V ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (0.41 ± 0.43 vs 0.27 ± 0.30 ; $P=0.16$) ค่า total Kt/V ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (2.2 ± 0.5 vs 2.0 ± 0.5 ; $P=0.19$) ดังแสดงในตารางที่ 9

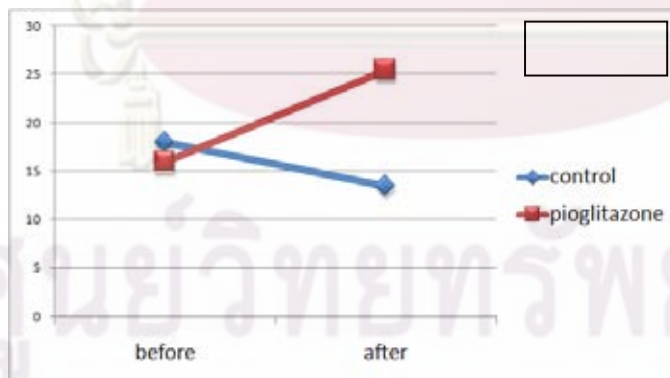
เปรียบเทียบจำนวน total exfoliated mesothelial cells หลังได้รับยาระหว่าง pioglitazone และ placebo (0.1 ± 0.1 vs 0.3 ± 0.3 ; $P=0.01$) ในรูปที่ 60 apoptotic mesothelial cells หลังได้รับยาระหว่าง pioglitazone และ placebo (0.02 ± 0.03 vs 0.08 ± 0.10 ; $P=0.003$) ในรูปที่ 61 CA-125 หลังได้รับยาระหว่าง pioglitazone และ placebo (13.4 ± 10.6 vs 25.4 ± 19.3 ; $P=0.04$) ในรูปที่ 62 ไม่พบความแตกต่างระหว่าง Na dipping, D/P creatinine, D/D0 glucose, 4 hrs ultrafiltration, peritoneal Kt/V, renal Kt/V, total Kt/V หลังได้รับยาระหว่าง pioglitazone และ placebo



รูปที่ 60 เปรียบเทียบค่า total exfoliated mesothelial cells ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo



รูปที่ 61 เปรียบเทียบค่า apoptotic mesothelial cells ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo



รูปที่ 62 เปรียบเทียบค่า CA-125 ก่อนและหลังได้รับยา pioglitazone และ placebo

ตารางที่ 9 แสดงผลการศึกษารวมของ Total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells, peritoneal equilibrium test, และ adequacy of dialysis

ลักษณะข้อมูล	กลุ่มควบคุม (15 ราย)			กลุ่ม pioglitazone (15 ราย)		
	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P
Total exfoliated mesothelial cells (million cells/bag)	0.2(0.2)	0.3(0.3)	NS	0.3(0.4)	0.1(0.1)	0.004
Apoptotic mesothelial cells (million cells/bag)	0.06(0.11)	0.08(0.10)	0.04	0.13(0.28)	0.02(0.03)	0.008
Na dipping (mEq/l)	8.4(2.9)	8.3(3.7)	NS	7.8(3.7)	8.7(4.3)	NS
D/P creatinine	0.6(0.1)	0.7(0.1)	NS	0.6(0.1)	0.7(0.1)	NS
D/D0 glucose	0.44(0.10)	0.35(0.11)	0.001	0.43(0.11)	0.35(0.10)	0.009
4 hours ultrafiltration	785.4(239.9)	696.9(273.5)	NS	748.5(377.8)	806.2(259.2)	NS
ปริมาณบัสสาวะที่เหลือ (dl)	7.4(7.5)	5.2(5.2)	0.05	5.9(5.8)	4.0(4.8)	0.02
Peritoneal Kt/V	1.6(0.6)	1.6(0.5)	NS	1.6(0.4)	1.6(0.4)	NS
Renal Kt/V	0.41(0.43)	0.27(0.30)	NS	0.23(0.25)	0.18(0.25)	0.03
Total Kt/V	2.2(0.5)	2.0(0.5)	NS	1.9(0.4)	1.9(0.5)	NS

4.4 ผลการศึกษาในแง่ผลข้างเคียงของยา (adverse side effects)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone มีน้ำหนักตัว (body weight) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (61.4 ± 11.0 vs 63.4 ± 11.5 ; $P=0.004$) ค่า hematocrit ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (30.6 ± 6.4 vs 29.8 ± 6.3 ; $P=0.64$) ค่า SGOT ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (29.0 ± 21.4 vs 23.0 ± 16.6 ; $P=0.34$) ค่า SGPT ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา (24.6 ± 16.2 vs 19.6 ± 14.2 ; $P=0.14$) ไม่พบผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง เช่น หัวใจวาย (congestive heart failure), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction), ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา placebo ไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงผลการศึกษาในแง่ผลข้างเคียงของยา (adverse side effects)

ลักษณะข้อมูล	กลุ่มควบคุม (15 ราย)			กลุ่ม pioglitazone (15 ราย)		
	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P
น้ำหนัก (kg)	63.1(17.6)	63.8(17.9)	NS	61.4(11.0)	63.4(11.5)	0.004
Hematocrit (%)	30.6(6.3)	30.9(9.5)	NS	30.6(6.4)	29.8(6.3)	NS
SGOT (IU/L)	22.9(7.0)	27.4(21.3)	NS	29.0(21.4)	23.0(16.6)	NS
SGPT (IU/L)	25.5(15.9)	33.8(44.0)	NS	24.6(16.2)	19.6(14.2)	NS
Alkaline phosphatase (IU/L)	108.4(54.8)	112.8(57.6)	NS	106.0(47.3)	86.7(39.0)	0.008



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปราย และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาพบว่ายา pioglitazone สามารถลดระดับน้ำตาล (fasting blood sugar), เพิ่มความไวของอินซูลิน (insulin sensitivity, โดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวาน), ลด total exfoliated mesothelial cells, ลด apoptotic mesothelial cells เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ยังพบว่ายา pioglitazone มีแนวโน้มที่สามารถเพิ่ม Na dipping, 4 hrs ultrafiltration, peritoneal Kt/V แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากค่า renal Kt/V มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับ pioglitazone สรุปโดยรวมค่า total Kt/V จึงไม่มีการเปลี่ยนแปลง, ส่วนค่า D/P creatinine และ D/D0 glucose ไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ส่วนค่า HDL ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ pioglitazone ซึ่งแตกต่างกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา pioglitazone มีน้ำหนักตัว (body weight) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา, ส่วนค่า hematocrit ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา, ค่า SGOT และ SGPT ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา ไม่พบผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง เช่น หัวใจวาย (congestive heart failure), กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction), ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)

5.2 อภิปรายผล

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดก่อนเข้าร่วมการศึกษามีภาวะ insulin resistance ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งตรงกับสมมุติฐานว่าการล้างไตทางช่องท้องไม่สามารถป้องกันภาวะ insulin resistance ได้ จากการศึกษานี้พบว่าภายหลังได้รับยา pioglitazone ภาวะ insulin resistance ลดลงซึ่งเห็นผลได้ชัดเจนในผู้ป่วยเบาหวาน สอดคล้องกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ เช่น การศึกษาของ Shih-Hua Lin และคณะ⁽¹²⁵⁾ พบว่ายา rosiglitazone สามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน การศึกษาของ Teresa Yuk-Hwa Wong และคณะ⁽¹²⁶⁾ พบว่ายา rosiglitazone ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่เป็นเบาหวาน สามารถลดความต้องการอินซูลิน ส่วนข้อมูลในคนไทยมีการศึกษาของ น.พ. อุบัติภูมิ ศุภสิทธิ์ และคณะ⁽¹²⁷⁾ พบว่ายา rosiglitazone ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน สามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลินได้ แต่จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ pioglitazone มี

การศึกษานี้ได้รวบรวมผู้ป่วยใหม่ที่เริ่มล้างไตทางช่องท้องไม่เกิน 2 ปี ทำให้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษาไม่มีภาวะ Aquaporin deficiency, ultrafiltration failure และมีผล PET Test อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่สังเกตได้ว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ก่อนเข้าร่วมการศึกษามีผล total exfoliated mesothelial cells มากกว่า 0.06 million cells/bag ซึ่งถ้าอ้างอิงการศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹²¹⁾ ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเกิด ultrafiltration failure และ high solute transport ในอนาคต ภายหลังได้รับยา pioglitazone พบว่า total exfoliated mesothelial cells, apoptotic mesothelial cells ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับค่า CA-125 ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลก่อนหน้านี้ว่า ยา thiazolidinediones ทั้ง pioglitazone และ rosiglitazone สามารถป้องกันการตายของ mesothelial cells ได้ทั้งในห้องปฏิบัติการ (*in vitro*) และสัตว์ทดลอง (*in vivo*)⁽¹³²⁻¹³⁵⁾ และยังสามารถป้องกันพังผืดของเยื่อช่องท้องได้ (peritoneal fibrosis) แต่การเปลี่ยนแปลงในค่า Na dipping, 4 hrs ultrafiltration, peritoneal Kt/V ต้องอาศัยระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลง ทำให้ค่า parameters ดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษานี้ แต่อย่างน้อยพบว่ายา pioglitazone มีแนวโน้มที่สามารถเพิ่ม Na dipping, 4 hrs ultrafiltration, peritoneal Kt/V ได้

5.3 ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยนานขึ้นเพื่อดูผลในการลดอัตราการตายจากโรคหัวใจ และดูผลในการป้องกันเยื่อช่องท้องเสื่อม

รายการอ้างอิง

- [1] DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Handler R, Hendler E, Wahren J, et al. Insulin resistance in uremia. **J Clin Invest** 1981; 67: 563-8.
- [2] Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15: 65-70.
- [3] Delarue J, Maingourd C. Acute metabolic effects of dialysis fluids during CAPD. **Am J Kidney Dis** 2001; 37(1): S103-7.
- [4] Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 2000; 20(2): S154-9.
- [5] Shinohara K, Tetsuo S, Masanori E, Hideki T, Hidenori K, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13: 1894-900.
- [6] Hendriks P, Marja M, Pannekeet H, Thomas M, Gulik V, Struijk D, et al. Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients: Analysis of clinical presentation, risk factor and peritoneal transport kinetics. **Perit Dial Int** 1996; 17: 136-43.
- [7] Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12: 1046-51.
- [8] Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. **Nephrol Dial Transplant** 1996; 11: 498-506.
- [9] Hjelle JT, Marcia AI, Hjelle M, Dobbies JW. The biology of the mesothelium during peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 1995; 15 (7): 896-907.

- [10] Guido G, Paolo ND. Pathophysiology and morphological clinical correlation in experimental and peritoneal dialysis –induced peritoneal sclerosis. **Adv Perit Dial** 2000; 16: 204-7.
- [11] Williams JD, Craig KJ, Ruhland CV, Topley N, Fallon M, Williams GT, et al. Biopsy registry study group. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. **Kidney Int** 2003; 88: S43-9.
- [12] Krediet RT, Esch SV, Smit W, Michels WM, Zweers MM, Marja M, et al. Peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients. **Blood Purif** 2002; 20: 489-93.
- [13] Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation** 2004; 109: 433-8.
- [14] Mujais SK, Fadda G. Carbohydrate metabolism in end stage renal disease. **Semi Dial** 1989; 2: 46-53.
- [15] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia** 1985; 28: 412-19.
- [16] Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. **Nephron** 2001; 89: 348-49.
- [17] Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end stage renal disease: Comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15: 65-70.
- [18] Heaton A, Taylor R, Johnston DG, Ward MK, Wilkinson R. Hepatic and peripheral insulin action in chronic renal failure before and during continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Clin Sci** 1989; 77: 383-88.
- [19] Gin H, Aparicio M, Potaux L. low protein and low phosphate diet in patients with chronic renal failure influence on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. **Metabolism** 1987; 36: 1080.

- [20] Mak R, Turner C, Thompson T, Haycock G, Chantler C. The effect of a low protein diet with amino acid/keto acid supplements on glucose metabolism in children with uremia. **J Clin Endocrinol Metabolism** 1987; 63: 985-89.
- [21] Goldberg AP. The metabolic and psychological effects of exercise training in hemodialysis patients. **Am J Clin Nutr** 1980; 33: 1620.
- [22] Kautzsky-Willer A, Pacini G, Barnas U. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. **Kidney Int** 1995; 47: 200-06.
- [23] Tomiyama H, Motobe K, Zaydun G. Insulin sensitivity and endothelial function in hypertension. **AJH** 2005; 18: 178-82.
- [24] Borissova AM, Djambazova A, Todorov K, Dakovska L, Tankova T. Effect of erythropoietin on metabolic state and peripheral insulin sensitivity in diabetic patients on hemodialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1993; 8: 93-5.
- [25] Kinoshita M, Nakaya Y, Harada N. Combination therapy of exercise and angiotensin converting enzyme inhibitor markedly improves insulin sensitivities in hypertensive patients with insulin resistance. **Circ J** 2002; 66: 655-58.
- [26] Fishman S, Rapoport MJ, Weissgarten J. The effect of losartan on insulin resistance and beta cell function in chronic hemodialysis patients. **Renal Failure** 2001; 23: 685-92.
- [27] Nolph KD, Twardowski Z. The peritoneal dialysis system. In: Nolph KD, ed. **Peritoneal Dialysis**. Boston, MA: Martinus Nijhoff, 1985; 23-50.
- [28] Verger C. Peritoneal ultrastructure. In: Nolph KD, ed. **Peritoneal Dialysis**. Boston, MA: Moartinus Nijhoff, 1985: 95-113.
- [29] Knapowski J, Feder E, Simon M, Zabel M. Evaluation of the participation of parietal peritoneum in dialysis: physiological, morphological and pharmacological data. **Proc Eur Dial Transplant Assoc** 1979; 16: 155-64.
- [30] Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. **Am J Med Sci** 1988; 295(5): 453-8.
- [31] Rubin J, Jones Q, Planch A, Stanek K. Systems of membranes involved in peritoneal dialysis. **J Clin Invest** 1987; 110: 448-53.

- [32] Rubin J, Jones Q, Andrew M. An analysis of ultrafiltration during acute peritoneal dialysis in rats. **Am J Med Sci** 1989; 298(6): 383-9.
- [33] Rubin J, Jones Q, Planch A, Rushton F, Bower J. The importance of the abdominal viscera to peritoneal transport during peritoneal dialysis in the dog. **Am J Med Sci** 1986; 292(4): 203-8.
- [34] Rubin J, Jones Q, Planch A, Bower JD. The minimal importance of the hollow viscera to peritoneal transport during peritoneal dialysis in the rat. **ASAIO Trans** 1988; 34(4): 912-5.
- [35] Zakaria el-R, Carlsson O, Rippe B. Limitation of small-solute exchange across the visceral peritoneum: effects of vibration. **Perit Dial Int** 1997; 17(1): 72-9.
- [36] Lukas G, Brindle SD, Greengard P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. **J Pharmacol Exp Ther** 1971; 178(3): 562-4.
- [37] Nolph KD, Ghods AJ, Van Stone J, Brown PA. The effects of intraperitoneal vasodilators on peritoneal clearances. **Trans Am Soc Artif Intern Organs** 1976; 22: 586-94.
- [38] Hirszel P, Lameire N, Bogaert M. Pharmacologic alterations of peritoneal transport rates and pharmacokinetics of the peritoneum. In: Gokal R, Nolph K, eds. **The Textbook of Peritoneal Dialysis**. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994: 161-232.
- [39] Wideroe TE, Dahl KJ, Smeby LC, Balstad T, Cruischan-Flakne S, Folling I, et al. Pharmacokinetics of transperitoneal insulin transport. **Nephron** 1996; 74(2): 283-90.
- [40] White R, Granger DN. The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, eds. **Textbook of peritoneal dialysis, 2nd edition**. Great Britain: Kluwer Academic Publishers 2000: 107-34.
- [41] Krediet RT. The physiology of peritoneal solute transport and ultrafiltration. In: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, eds. **Textbook of peritoneal dialysis, 2nd edition**. Great Britain: Kluwer Academic Publishers 2000: 135-72.
- [42] Ronco C. Limitations of peritoneal dialysis. **Kidney Int Suppl** 1996; 56: S69-74.

- [43] Ronco C, Brendolan A, La-Greca G. The peritoneal dialysis system. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13(6): 94-9.
- [44] Ronco C, Feriani M, Chiaramonte S, Brendolan A, Milan M, La Greca G. Peritoneal blood flow: does it matter? **Perit Dial Int** 1996; 16(1): S70-5.
- [45] Mactier RA, Khanna R. Peritoneal lymphatics. In: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, eds. **Textbook of peritoneal dialysis, 2nd edition**. Great Britain: **Kluwer Academic Publishers** 2000: 173-92.
- [46] Hruza Z. Connective tissue. In: Kaley G, Altura BM, eds. **Microcirculation**. Baltimore, MD: **University Park Press** 1977: 167-83.
- [47] Gotloib L, Shostack A, Jaichenko J. Ruthenium-red-stained anionic charges of rat and mice mesothelial cells and basal lamina: the peritoneum is a negatively charged dialyzing membrane. **Nephron** 1988; 48(1): 65-70.
- [48] Predescu D, Predescu S, McQuistan T, Palade GE. Transcytosis of alpha1-acidic glycoprotein in the continuous microvascular endothelium. **Proc Natl Acad Sci USA** 1998; 95(11): 6175-80.
- [49] Flessner MF. The importance of the interstitium in peritoneal transport. **Perit Dial Int** 1996; 16 (1): S76-9.
- [50] Guyton AC. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. **Circ Res** 1963; 12: 399-414.
- [51] Scholander PF, Hargens AR, Miller SL. Negative pressure in the interstitial fluid of animals. Fluid tensions are spectacular in plants; in animals they are elusively small, but just as vital. **Science** 1968; 161(839): 321-8.
- [52] Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. **Physiol Rev** 1993; 73(1):1-78.
- [53] Gotloib L, Mines M, Garmizo AL, Vaarka I. Hemodynamic effects of increasing intra-abdominal pressure in peritoneal dialysis. **Perit Dial Bull** 1981; 1: 41-2.
- [54] Flessner MF, Schwab A. Pressure threshold for fluid loss from the peritoneal cavity. **Am J Physiol** 1996; 270: F377-90.

- [55] Haar JL, Ackerman GA. A phase and electron microscopic study of vasculogenesis and erythropoiesis in the yolk sac of the mouse. **Anat Rec** 1971; 170(2): 199-223.
- [56] Baradi AF, Hope J. Observations on ultrastructure of rabbit mesothelium. **Exp Cell Res** 1964; 34: 33-44.
- [57] Baradi AF, Rao SN. A scanning electron microscope study of mouse peritoneal mesothelium. **Tissue Cell** 1976; 8(1): 159-62.
- [58] Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium and its reactions: a review. **Crit Rev Toxicol** 1982; 10(2): 81-144.
- [59] Di-Paolo N, Sacchi G, De-Mia M, Gaggiotti E, Capotondo L, Rossi P, et al. Morphology of the peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron** 1986; 44(3): 204-11.
- [60] Kondo T, Takeuchi K, Doi Y, Yonemura S, Nagata S, Tsukita S. ERM (ezrin/radixin/moesin)-based molecular mechanism of microvillar breakdown at an early stage of apoptosis. **J Cell Biol** 1997; 139(3): 749-58.
- [61] Bonelli G, Sacchi MC, Barbiero G, Duranti F, Goglio G, Verdun di Cantogno L, et al. Apoptosis of L929 cells by etoposide: a quantitative and kinetic approach. **Exp Cell Res** 1996; 228(2): 292-305.
- [62] Boe R, Gjertsen BT, Doskeland SO, Vintermyr OK. 8-Chloro-cAMP induces apoptotic cell death in a human mammary carcinoma cell (MCF-7) line. **Br J Cancer** 1995; 72(5): 1151-9.
- [63] Gotloib L, Bar Sella P, Jaichenko J, Shustack A. Ruthenium-red-stained polyanionic fixed charges in peritoneal microvessels. **Nephron** 1987; 47(1): 22-8.
- [64] Curry FE, Michel CC. A fiber matrix model of capillary permeability. **Microvasc Res** 1980; 20(1): 96-9.
- [65] Morris RG, Hargreaves AD, Duvall E, Wyllie AH. Hormone-induced cell death. 2. Surface changes in thymocytes undergoing apoptosis. **Am J Pathol** 1984; 115(3): 426-36.

- [66] Fedorko ME, Hirsch JG, Fried B. Studies on transport of macromolecules and small particles across mesothelial cells of the mouse omentum. II. Kinetic features and metabolic requirements. **Exp Cell Res** 1971; 69(2): 313-23.
- [67] Gotloib L, Digenis GE, Rabinovich S, Medline A, Oreopoulos DG. Ultrastructure of normal rabbit mesentery. **Nephron** 1983; 34(4): 248-55.
- [68] Fukata H. Electron microscopic study on normal rat peritoneal mesothelium and its changes in absorption of particulate iron dextran complex. **Acta Pathol Jpn** 1963; 13: 309-25.
- [69] Dalton AJ, Felix MD. A comparison of mesothelial cells and macrophages in mice after the intraperitoneal inoculation of melanin granules. **J Biophys Biochem Cytol** 1956; 2(4): 109-14.
- [70] Casley-Smith JR, Chin JC. The passage of cytoplasmic vesicles across endothelial and mesothelial cells. **J Microsc** 1971; 93(3): 167-89.
- [71] Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes; a contribution to the pore theory of capillary permeability. **Am J Physiol** 1951; 167(1): 13-46.
- [72] Gotloib L, Waisbrut V, Shostak A, Kushnier R. Acute and long-term changes observed in imprints of mouse mesothelium exposed to glucose-enriched, lactated, buffered dialysis solutions. **Nephron** 1995; 70(4): 466-77.
- [73] Todd RB, Bowman W. **The Physiological Anatomy and Physiology of Man, Vols I and II** London 1845 and 1846.
- [74] Nolph KD, Miller F, Rubin J, Popovich R. New directions in peritoneal dialysis concepts and applications. **Kidney Int Suppl** 1980; 10: S111-6.
- [75] Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. **Am J Physiol** 1984; 246(4 Pt 2): R597-607.
- [76] Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: analysis of experimental data in the rat. **Am J Physiol** 1985; 248(3 Pt 2): F413-24.

- [77] Flessner MF, Fenstermacher JD, Dedrick RL, Blasberg RG. A distributed model of peritoneal-plasma transport: tissue concentration gradients. **Am J Physiol** 1985; 248(3 Pt 2): F425-35.
- [78] Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. **Kidney Int** 1993; 44(5): 1078-85.
- [79] Rippe B, Stelin G. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. **Kidney Int** 1989; 35(5): 1234-44.
- [80] Stelin G, Rippe B. A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. **Kidney Int** 1990; 38(3): 465-72.
- [81] Rippe B, Simonsen O, Stelin G. Clinical implications of a three-pore model of peritoneal transport. **Adv Perit Dial** 1991; 7:3-9.
- [82] Connolly DL, Shanahan CM, Weissberg PL. The aquaporins. A family of water channel proteins. **Int J Biochem Cell Biol** 1998; 30(2): 169-72.
- [83] Akiba T, Ota T, Fushimi K, Shimamura H, Tamura H, Sasaki S, et al. Water channel AQP-1 in the primary cell culture of rat peritoneum. **Adv Perit Dial** 1999; 15: 3-6.
- [84] Akiba T, Ota T, Fushimi K, Tamura H, Hata T, Sasaki S, et al. Water channel AQP1, 3, and 4 in the human peritoneum and peritoneal dialysate. **Adv Perit Dial** 1997; 13: 3-6.
- [85] Ronco C. The "nearest capillary" hypothesis: a novel approach to peritoneal transport physiology. **Perit Dial Int** 1996; 16(2): 121-5.
- [86] Flessner MF. Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7(2): 225-33.
- [87] Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russell GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. **Nephrol Dial Transplant** 1993; 8(1): 64-70.
- [88] Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, et al. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of

- peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. **Kidney Int** 1995; 48(3): 866-75.
- [89] Haraldsson B. Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. **Kidney Int** 1995; 47(4): 1187-98.
- [90] Davies SJ. Peritoneal solute transport--we know it is important, but what is it? **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15(8): 1120-3.
- [91] Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al. Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13(2): 470-9.
- [92] Dobbie JW. Peritoneal ultrastructure and changes with continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 1993; 13(2): S585-7.
- [93] Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. **Blood Purif** 1989; 7(2-3): 74-85.
- [94] Hjelle JT, Miller-Hjelle MA, Dobbie JW. The biology of the mesothelium during peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 1995; 15(7): S13-22.
- [95] Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. **Adv Perit Dial** 1990; 6: 3-12.
- [96] Dobbie JW, Zaki M, Wilson L. Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis. **Scott Med J** 1981; 26(3): 213-23.
- [97] Grahame GR, Torchia MG, Dankewich KA, Ferguson IA. Surface-active material in peritoneal effluent of CAPD patients. **Perit Dial Bull** 1985; 5: 109-14.
- [98] Cantor JO, Willhite M, Bray BA, Keller S, Mandl I, Turino GM. Synthesis of crosslinked elastin by a mesothelial cell culture. **Proc Soc Exp Biol Med** 1986; 181(3): 387-91.
- [99] Hills BA. Lubrication of visceral movement and gastric motility by peritoneal surfactant. **J Gastroenterol Hepatol** 1996; 11(9): 797-803.
- [100] Di-Paolo N, Sacchi G. Anatomy and physiology of the peritoneal membrane. **Contrib Nephrol** 1990; 84: 10-26.

- [101] Aalto M, Kulonen E, Penttinen R, Renvall S. Collagen synthesis in cultured mesothelial cells. Response to silica. **Acta Chir Scand** 1981; 147(1): 1-6.
- [102] Yung S, Coles GA, Williams JD, Davies M. The source and possible significance of hyaluronan in the peritoneal cavity. **Kidney Int** 1994; 46(2): 527-33.
- [103] Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Argov S, Ovnat A, Chaimovitz C. Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL-1 alpha and beta. **Kidney Int** 1994; 46(4): 993-1001.
- [104] Di-Paolo N, Garosi G, Traversari L, Di-Paolo M. Mesothelial biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. **Perit Dial Int** 1993; 13(2): S109-12.
- [105] Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Dominguez-Jimenez C, Jimenez-Heffernan JA, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. **N Engl J Med** 2003; 348(5): 403-13.
- [106] Selgas R, Bajo A, Jimenez-Heffernan JA, Sanchez-Tomero JA, Del-Peso G, Aguilera A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell-its role in the response of the peritoneum to dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 2006; 21(2): ii2-7.
- [107] Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Perez-Lozano ML, Cirugeda A, et al. Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: role of vascular endothelial growth factor. **Am J Kidney Dis** 2005; 46(5): 938-48.
- [108] Von Recklinghausen FT, Zur Fettresorption. **Arch Pathol Anat Physiol** 1863; 26: 172-8.
- [109] Davies SJ. Monitoring of long-term peritoneal membrane function. **Perit Dial Int** 2001; 21(2): 225-30.
- [110] Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? **Kidney Int** 1998; 54(6): 2207-17.
- [111] Heimbürger O, Wang T, Lindholm B. Alterations in water and solute transport with time on peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 1999; 19(2): S83-90.

- [112] Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, et al. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. **Am J Kidney Dis** 1994; 23(1): 64-73.
- [113] Lo WK, Brendolan A, Prowant BF, Moore HL, Khanna R, Twardowski ZJ, et al. Changes in the peritoneal equilibration test in selected chronic peritoneal dialysis patients. **J Am Soc Nephrol** 1994; 4(7): 1466-74.
- [114] Yoshino A, Honda M, Fukuda M, Araki Y, Hataya H, Sakazume S, et al. Changes in peritoneal equilibration test values during long-term peritoneal dialysis in peritonitis-free children. **Perit Dial Int** 2001; 21(2): 180-5.
- [115] Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12(5):1046-51.
- [116] Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9(7): 1285-92.
- [117] Devuyst O. New insights in the molecular mechanisms regulating peritoneal permeability. **Nephrol Dial Transplant** 2002; 17(4): 548-51.
- [118]c Boulanger E, Wautier MP, Gane P, Mariette C, Devuyst O, Wautier JL. The triggering of human peritoneal mesothelial cell apoptosis and oncosis by glucose and glycoxydation products. **Nephrol Dial Transplant** 2004; 19(9): 2208-16.
- [119] Chen JY, Chi CW, Chen HL, Wan CP, Yang WC, Yang AH. TNF-alpha renders human peritoneal mesothelial cells sensitive to anti-Fas antibody-induced apoptosis. **Nephrol Dial Transplant** 2003; 18(9): 1741-7.
- [120] Catalan MP, Subira D, Reyero A, Selgas R, Ortiz-Gonzalez A, Egido J, et al. Regulation of apoptosis by lethal cytokines in human mesothelial cells. **Kidney Int** 2003; 64(1): 321-30.

- [121] Kanjanabuch T, Siribamrungwong M, Khunprakant R, Kanjanabuch S, Jeungsmarn P, Achavanuntakul B, et al. Overnight mesothelial cell exfoliation: A magic tool for predicting future ultrafiltration failure in CAPD patients. **Perit Dial Int** 2008 (ahead to publication).
- [122] Ho-Dac Pannekeet MM. Peritoneal fluid markers of mesothelial cells. **Adv Renal Replace Ther.** 1998; 5(3): 205-11.
- [123] Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Betjes MG, Kooman GC, Beelen RH, Krediet RT, et al. Cancer Antigen-125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis. **Nephrol Dial Transplant.** 1995; 10(1): 64-9.
- [124] Passadakis P, Panagoutsos S, Thodis E. Evaluation of changes in serum and dialysate levels of Cancer Antigen-125 in stable continuous peritoneal dialysis patients. In: Khanna R, ed. **Adv in perit dial.** Toronto: Peritoneal dialysis publications Inc. 1999; 15: 40-4.
- [125] Ho-dac Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT. Longitudinal follow up of CA-125 in peritoneal effluent. **Kidney Int.** 1997; 51: 888-93.
- [126] Krediet RT. Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. **Perit Dial Int.** 2001; 21(6): 560-7.
- [127] Ho-dac Pannekeet MM, Coomen GCM, Struijk DG, Krediet RT. Dialysate CA-125 in stable CAPD patients: No relation with transport parameters. **Clin Nephrol.** 1995; 44: 248-54.
- [128] Jimenez C, Diaz C, Selgas R. Peritoneal kinetics of cancer antigen 125 in peritoneal dialysis patients: The relationship of peritoneal outcome. **Adv Perit Dial** 1999; 15: 36-9.
- [129] Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complication of the metabolic syndrome. **J Am Soc Nephrol** 2004; 15: 2801-15.
- [130] Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. **N Eng J Med** 2004; 351: 1106-18.

- [131] Panchapakesan U, Chen XM, and Pollock C.A. Drug insight: Thiazolidinediones and diabetic nephropathy relevance to renoprotection. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 33-43.
- [132] Lin SH, Lin YF, Kuo SW, Hsu YJ, Hung YJ. Rosiglitazone improves glucose metabolism in nondiabetic uremic patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 774-80.
- [133] Wong TYH, Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Lam CWK, Li PK, et al. Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 713-9.
- [134] Supasyndh O, Bunmee P, Viroonudompol D, Chaiprasert A, Aramwit P. Effect of Rosiglitazone on Insulin Sensitivity and Body Composition in non Diabetic Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *ASN meeting 37th (Abstract)*.
- [135] Pioglitazone. Drug information. In: Rose BD, editor. Uptodate Wellesley: Uptodate 2005.
- [136] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
- [137] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) study: interim findings on cardiovascular hospitalizations and deaths. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
- [138] Tanne JH. Study links diabetes drug to heart deaths. *BMJ* 2007; 334: 1073.
- [139] Yao Q, Pawlaczyk K, Ayala ER, Kuzlan M, Styszynski A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Agonists Diminish Peritoneal Functional and Morphological Changes Induced by Bioincompatible Peritoneal Dialysis Solution. *Blood Purification* 2006; 24: 575-82.
- [140] Peng Y, Liu H, Liu F, Liu Y, Li J. Troglitazone inhibits synthesis of transforming growth factor- β 1 and reduces matrix production in human peritoneal mesothelial cells. *Nephrology* 2006; 11: 516-23.

- [141] Zhang YF, Yang X, Zhang YJ, Sun YL, Zou XL, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Is Expressed by Rat Peritoneal Mesothelial Cells: Its Potential Role in Peritoneal Cavity Local Defense. *Am J Nephrol* 2006; 26: 602-11.
- [142] Kanjanabuch T, Kanjanubuch S, Sahakitrungruang C, Siribamrungwong M, Katavetin P, Praditpornsilpa K, et al. Novel Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ) Agonists in Peritoneal Membrane Damage and Neovascularization. *JASN* (being revised for publication).



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เชี่ยวชาญ

นาย รุ่งโรจน์ คุณประคัลภ์ จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2543

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ที่โรงพยาบาลชุมพร และโรงพยาบาลท่าแซะ จังหวัดชุมพร ระหว่างปีพุทธศักราช 2543-2546

เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ระหว่างปีพุทธศักราช 2546-2549 และได้รับวุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2549 จนถึงปัจจุบัน

ผลงานวิชาการ

1. Khunprakant R, Townamchai N, kittikowit W, Kanjanabuch T. Nephritonephrotic Syndrome in Homozygous Beta-Thalassemia Disease Treated with Oral Iron Chelating Agent. *J Nephrol Soc Thai* 2008; 14(1): 54-58.
2. Kanjanabuch T, Sukto V, Khunprakant R, Eiam-ong S. Peroxisome Proliferator-activated Receptor-Gamma and kidney In: Pathophysiology and Treatment. Eiam-ong S, editor. Text and Journal Publication Co., Bangkok 2007: 655-70.
3. Tiranathanagul K, Khunprakant R, Katavetin P, Eiam-ong S. Principle of Hemodialysis Machine and Monitoring In: Clinical Dialysis. Eiam-Ong S, editor. Text and Journal Publication Co., Bangkok 2007: 109-152.

รางวัลที่ได้รับ

รางวัลการนำเสนอผลงานวิจัยดีเด่นลำดับที่ 1 ประเภท Clinical Research จากการประกวดผลงานวิจัยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไตปี 2551 จัดโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย