

ผลของการรับประทานน้ำตาลต่อการไหลเวียนเลือดบริเวณแขนในท่ายาทเพศชายของผู้ที่มีความดัน  
โลหิตสูง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาสรีรวิทยา สหสาขาวิชาสรีรวิทยา  
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2563  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect of sugar ingestion on forearm blood flow in male offspring of hypertensive  
parents



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Physiology  
Inter-Department of Physiology  
GRADUATE SCHOOL  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2020  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของการรับประทานน้ำตาลต่อการไหลเวียนเลือดบริเวณ แขนในท่ายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง
โดย	น.ส.มันตา กรกฎ
สาขาวิชา	สรีรวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงอรอนงค์ กุละพัฒน์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า อาจารย์ นายแพทย์วีรภัทร โฆษิตานุกฤทธิ

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ธรรมนุญ หนูจักร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ธงชัย สุขเสวต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงอรอนงค์ กุละพัฒน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาญชัย บุญหล้า)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(อาจารย์ นายแพทย์วีรภัทร โฆษิตานุกฤทธิ)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.สุวรรณเกียรติ สว่างคุณ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ศาสตราจารย์ ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช)

มันตา กรกฎ : ผลของการรับประทานน้ำตาลต่อการไหลเวียนเลือดบริเวณแขนในทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง. ( Effect of sugar ingestion on forearm blood flow in male offspring of hypertensive parents) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.พญ. อรอนงค์ กุละพัฒน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร.ชาญชัย บุญหล้า,อ. นพ.วีรภัทร โฆษิตานุกฤทธิ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาผลของการรับประทานน้ำตาลซูโครสในปริมาณต่าง ๆ ต่อการไหลเวียนเลือดบริเวณแขนในทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง (OHT) และทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ (ONT) และเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับน้ำตาลในเลือดต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน โดยอาสาสมัคร (OHT = 16, ONT = 16) เข้าร่วมการทดสอบทั้งหมด 4 ครั้ง โดยแต่ละครั้งอาสาสมัครได้ดื่มสารละลายน้ำตาลซูโครสเพียง 1 ความเข้มข้นตามการสุ่ม จาก 4 ความเข้มข้นซึ่งมีปริมาณน้ำตาลซูโครส 0, 15, 30 และ 60 กรัม ปริมาตรรวม 200 มล. วัดปริมาตรการไหลของเลือดสูงสุดบริเวณแขน (peak FBF) ก่อนและหลังรับประทานน้ำตาลซูโครสทุก ๆ 30 นาที เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และวัดระดับ plasma glucose, insulin และตัวบ่งชี้ภาวะเครียดออกซิเดชัน (protein carbonyl; PC and total antioxidant capacity; TAC) ก่อนและหลังรับประทานน้ำตาลซูโครสที่เวลา 30, 60 และ 120 นาที ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม OHT มีค่า peak FBF เริ่มต้นต่ำกว่ากลุ่ม ONT ( $22.40 \pm 1.17$  vs  $25.23 \pm 0.62$  mL/100mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ) หลังรับประทานน้ำตาลซูโครสทุกความเข้มข้นที่เวลา 30 นาที ค่า peak FBF ของทั้ง 2 กลุ่มลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับนาทีที่ 0 ( $P < 0.05$ ) ระดับ plasma glucose และ insulin ของทั้งสองกลุ่มเพิ่มสูงขึ้นหลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครส 30 นาที ( $P < 0.05$ ) และลดลงจนกลับเข้าสู่ระดับก่อนได้รับน้ำตาลซูโครส ระดับ PC และ TAC ทุกช่วงเวลาและทุกความเข้มข้นของน้ำตาลซูโครสไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) จึงสรุปได้ว่าการรับประทานน้ำตาลซูโครสไม่เกิน 60 กรัม ส่งผลให้เกิดความบกพร่องในการขยายตัวของหลอดเลือดทั้งในคนที่มิและมีประวัติบิดามารดาเป็นความดันโลหิตสูง แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose กับการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน

สาขาวิชา สรีรวิทยา

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6187205520 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEYWORD: Sucrose, Postprandial hyperglycemia, Forearm blood flow, Offspring of hypertensive parents, Oxidative stress

Manta Korakot : Effect of sugar ingestion on forearm blood flow in male offspring of hypertensive parents. Advisor: Assoc. Prof. ONANONG KULAPUTANA, M.D.,Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. CHANCHAI BOONLA, Ph.D., WEERAPAT KOSITANURIT, M.D.

The aims of this study were to investigate the effect of various doses of sucrose ingestion on forearm blood flow in men who were offspring of hypertensive parents (OHT) and offspring of normotensive parents (ONT) and to determine the relationship between plasma glucose levels and oxidative stress. Healthy men (OHT = 16, ONT = 16) were participated in four sessions. Each session, participants ingested one of four concentrations of sucrose solution (200 mL solution containing 0, 15, 30, and 60 grams of sucrose) at random order. Peak forearm blood flow (peak FBF) was assessed before and every 30 minutes after sucrose ingestion for 2 hours. Plasma glucose, insulin levels, and oxidative stress markers (protein carbonyl; PC and total antioxidant capacity; TAC) were tested before and at 30, 60, and 120 minutes after sucrose ingestion. The results showed that peak FBF at baseline of OHT group was significantly lower than ONT group ( $22.40 \pm 1.17$  vs  $25.23 \pm 0.62$  mL/100mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ). In both groups, peak FBF of all sessions significantly decreased when compared to baseline ( $P < 0.05$  for all comparisons). Plasma glucose and serum insulin levels in both groups significantly increased at 30 minutes after sucrose ingestion ( $P < 0.05$ ) and returned to baseline afterward. PC and TAC in both groups were not significantly change in any time points ( $P > 0.05$ ). In both OHT and ONT groups, ingesting less than 60 grams of sucrose impairs vasodilating function. There was no correlation between plasma glucose and oxidative stress.

Field of Study: Physiology

Academic Year: 2020

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี ด้วยความกรุณาจาก รศ.ดร.พญ.อรอนงค์ กุละพัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผศ.ดร.ชาญชัย บุญหล้า และ อ.นพ.วีรภัทร โฆษิตานุกฤทธิ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่สละเวลาให้คำปรึกษาและคำแนะนำช่วยเหลือตลอดจนดูแลเอาใจใส่ผู้วิจัยเป็นอย่างดี รวมทั้งช่วยแก้ไขปัญหาอุปสรรคที่พบในงานวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ขอขอบพระคุณ รศ.ภก.ดร.ธงชัย สุขเสวต ประธานคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ผศ.น.สพ.ดร.สุวรรณเกียรติ สว่างคุณ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ศ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกมหาวิทยาลัย ที่ได้ให้คำปรึกษาแก้ไขปรับปรุงและให้ข้อคิดต่างๆ ที่มีประโยชน์มากระหว่างดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณในความกรุณาเป็นอย่างยิ่งไว้ ณ โอกาสนี้ ขอขอบคุณ นพ.เพชร วราโชติเศรษฐ์ และ นพ.จตุรบุรณะ ที่ช่วยเก็บตัวอย่างเลือดอาสาสมัครขณะทำการทดสอบ ขอขอบคุณทีมเจ้าหน้าที่เวชศาสตร์ชั้นสูตร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ที่ช่วยเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อคัดกรองอาสาสมัครและตรวจวิเคราะห์ระดับน้ำตาลในเลือดขณะทดสอบ ขอขอบคุณ คุณกาญจนา บุญเรือง เจ้าหน้าที่ศูนย์ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวิเคราะห์ระดับอินซูลิน ขอขอบคุณ คุณวสันต์ ปัญญาแสง ที่ได้ให้คำปรึกษาและแนะนำในการเลือกใช้สถิติวิเคราะห์ที่เหมาะสมสำหรับงานวิจัย ขอขอบคุณ คุณนุชนาถ พรชัย เจ้าหน้าที่ธุรการหลักสูตรเวชศาสตร์การกีฬา ที่ให้การช่วยเหลือในขั้นตอนการเก็บข้อมูล

ขอขอบคุณทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (RA63/074) ในการอุดหนุนทุนวิจัย และขอขอบคุณทุนอุดหนุนการศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาจากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อเฉลิมฉลองในโอกาสที่สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ทรงเจริญพระชนมายุ ๖๐ พรรษา ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านที่เสียสละเวลาและร่างกายมาเข้าร่วมงานวิจัย ซึ่งงานวิจัยจะไม่สามารถสำเร็จได้หากขาดบุคคลเหล่านี้ขอขอบคุณเพื่อน พี่และน้องสหสาขาวิชาสรีรวิทยาและเวชศาสตร์การกีฬาทุกท่านที่ให้ความสนใจและช่วยเหลือสำหรับการวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดีตั้งแต่แรกจนกระทั่งสิ้นสุดกระบวนการ สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณ คณาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้แก่ผู้วิจัย ทั้งทางด้านวิชาการและการดำเนินชีวิต บิดามารดาและญาติพี่น้องที่คอยให้กำลังใจและสนับสนุนผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยรู้ซึ่งในความกรุณาของทุกท่าน จึงกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and Rationale).....	1
1.2 คำถามงานวิจัย (Research question).....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective).....	3
1.4 กรอบแนวความคิด (Conceptual framework).....	4
1.5 สมมติฐานงานวิจัย (Research hypothesis).....	4
1.6 ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.7 คำสำคัญ (Keywords).....	5
1.8 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	5
1.9 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethical Consideration).....	6
1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	6
1.11 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected Benefit and Application).....	6
1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle and strategies to solve the problem).....	7

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
2.1 โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) .....	8
2.2 ปัจจัยทางพันธุกรรมของโรคความดันโลหิตสูงต่อการทำงานของหลอดเลือด .....	10
2.3 การไหลเวียนเลือด (Blood flow).....	11
2.4 การตรวจประเมินการทำงานของหลอดเลือด (Vascular function assessment).....	12
2.5 สถานการณ์โรคเบาหวานในประเทศไทย .....	13
2.6 ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังมื้ออาหาร (Postprandial hyperglycemia หรือ acute hyperglycemia).....	14
2.7 อินซูลินต่อการทำงานของหลอดเลือด .....	15
2.8 ภาวะเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress).....	16
2.9 ผลของภาวะเครียดออกซิเดชันจากภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงต่อการทำงานของหลอดเลือด .....	17
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	19
3.2 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าในการศึกษา (Inclusion Criteria).....	19
3.3 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria).....	20
3.4 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง .....	20
3.5 ขนาดตัวอย่าง (Sample size).....	20
3.6 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	22
3.7 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	23
3.8 แผนภูมิการทดลอง .....	25
3.9 กระบวนการในการทดสอบและการวัดผล .....	25
3.10 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	34
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	35



4.1 คุณลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร .....	36
4.2 ผลการตอบสนองของปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครส ปริมาณต่าง ๆ .....	37
4.3 ผลการตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครส ปริมาณต่าง ๆ .....	41
4.4 ผลการตอบสนองของความดันโลหิตต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ .....	45
4.5 การตอบสนองของค่า forearm vascular resistance at peak FBF ต่อการรับประทาน น้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ .....	47
4.6 การเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ .....	48
4.7 ความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันต่อการ รับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ .....	51
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	53
อภิปรายผลการวิจัย .....	53
5.1 การทำงานของหลอดเลือดในกลุ่มทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง .....	53
5.2 การตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครส ปริมาณต่าง ๆ .....	54
5.3 ผลของการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ ต่อระดับ plasma glucose และการเกิด ภาวะเครียดออกซิเดชัน .....	55
5.4 การตอบสนองของหลอดเลือดหลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ .....	55
สรุปผลการวิจัย .....	57
บรรณานุกรม .....	58
ประวัติผู้เขียน .....	69

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การจำแนกโรคความดันโลหิตสูงตามความรุนแรงในผู้ใหญ่อายุ 18 ปี ขึ้นไป.....	10
ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ S.D.) ของคุณลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม.....	36
ตารางที่ 3 ค่า systolic blood pressure ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลาและปริมาณน้ำตาลซูโครสต่างๆ.....	45
ตารางที่ 4 ค่า diastolic blood pressure ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลาและปริมาณน้ำตาลซูโครสต่างๆ.....	46
ตารางที่ 5 ค่า mean arterial pressure ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลาและปริมาณน้ำตาลซูโครสต่างๆ.....	46
ตารางที่ 6 ความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และ protein carbonyl เมื่อรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ .....	51
ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และ total antioxidant capacity เมื่อรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ .....	52

## สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 เครื่อง venous occlusion strain gauge plethysmography และ rapid cuff inflation สำหรับใช้วัดการไหลของเลือดบริเวณแขน.....	27
ภาพที่ 2 การจัดทำทางของอาสาสมัครขณะวัดการไหลของเลือดบริเวณแขน.....	27
ภาพที่ 3 การแสดงผลของโปรแกรม NIVP3 ขณะเกิด peak FBF .....	28
ภาพที่ 4 Consort flow diagram.....	35
ภาพที่ 5 ค่า Peak FBF ก่อนรับประทานน้ำตาลซูโครสในการทดสอบแต่ละครั้ง ของกลุ่ม OHT และ ONT.....	37
ภาพที่ 6 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 0 กรัม .....	38
ภาพที่ 7 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 15 กรัม.....	39
ภาพที่ 8 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 30 กรัม .....	40
ภาพที่ 9 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 60 กรัม .....	41
ภาพที่ 10 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังดื่มน้ำเปล่าของทั้ง 2 กลุ่ม .	41
ภาพที่ 11 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังได้รับน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 15 กรัม ของทั้ง 2 กลุ่ม .....	42
ภาพที่ 12 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังได้รับน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 30 กรัม ของทั้ง 2 กลุ่ม .....	43
ภาพที่ 13 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังได้รับน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 60 กรัม ของทั้ง 2 กลุ่ม .....	44

ภาพที่ 14 ค่า peak FVR ก่อนและหลังรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณ 0 กรัม (a) 15 กรัม (b) 30  
 กรัม (c) และ 60 กรัม (d) ..... 48

ภาพที่ 15 ระดับ Protein carbonyl ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 0 กรัม (a) 15 กรัม (b) 30 กรัม  
 (c)และ 60 กรัม (d) ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 49

ภาพที่ 16 ระดับ Total antioxidant capacity ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 0 กรัม (a) 15 กรัม (b) 30  
 กรัม (c) และ 60 กรัม (d) ของทั้ง 2 กลุ่ม ..... 50



## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

คำย่อ	คำเต็ม	ความหมาย
ABTS	2, 2'- azino-bis (3-ethylbenz-thiazoline-6-sulphonic acid)	วิธีการวิเคราะห์ความสามารถในการต้านออกซิเดชัน
BMI	Body mass index	ดัชนีมวลกาย
BP	Blood pressure	ความดันโลหิต
DBP	Diastolic blood pressure	ความดันเลือดที่ต่ำสุดขณะหัวใจห้องล่างคลายตัว
DNPH	2,4-dinitrophenyl hydrazine	วิธีการตรวจสอบหาปริมาณโปรตีนคาร์บอนิล
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarizing factor	สารที่หลังจากเซลล์บุผนังหลอดเลือด ซึ่งออกฤทธิ์ให้หลอดเลือดขยายตัว
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase	เอนไซม์ไนตริก ออกไซด์ซินเทส พบที่เซลล์บุผนังหลอดเลือด
FAO	Food and Agriculture Organization	องค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ
FBF	Forearm blood flow	ปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขน
FBS	Fasting blood sugar	การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดหลังงดอาหาร 8 ชั่วโมง
FMD	Flow mediated dilation	การตรวจประเมินการขยายตัวของหลอดเลือด
HDL	High-density lipoprotein cholesterol	ชนิดไขมันที่มีความหนาแน่นในสูง เป็นคอเลสเตอรอลชนิดดี
IGT	Impaired glucose tolerance	ภาวะความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง
kg/cap	Kilogram per capita	หน่วยกิโลกรัมต่อหัว
LDL	Low-density lipoprotein cholesterol	ไขมันที่มีความหนาแน่นต่ำ เป็นคอเลสเตอรอลชนิดไม่ดี
MAP	Mean arterial pressure	ความดันเลือดแดงเฉลี่ย
mmHg	Millimetre of mercury	หน่วยความดันโลหิต

NO	Nitric oxide	สารที่หลั่งจากเซลล์บุผนังหลอดเลือด ซึ่งออกฤทธิ์ให้หลอดเลือดขยายตัว ต้านการแข็งตัว และต้านการอักเสบของหลอดเลือด
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Superoxide anion	อนุมูลซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออน
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	องค์การเพื่อความร่วมมือทางเศรษฐกิจและการพัฒนา
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	การทดสอบความทนกลูโคส
OH <sup>·</sup>	Hydroxyl radical	อนุมูลไฮดรอกซี
OHT	Offspring of hypertensive parents	ทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง
ONT	Offspring of normotensive parents	ทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ
PC peak FBF	Protein carbonyl	การจับกันระหว่างโปรตีนและหมู่คาร์บอนิล
peak FVR	Peak forearm blood flow	ปริมาณการไหลของเลือดสูงสุดบริเวณแขน
	Forearm vascular resistance at peak forearm blood flow	ความต้านทานการไหลที่เกิดขึ้นภายในหลอดเลือดขณะวัดปริมาณการไหลของเลือดสูงสุดบริเวณแขน
PPH	Postprandial hyperglycemia	ภาวะน้ำตาลสูงหลังมื้ออาหาร
PWW	Pulse wave velocity	การวัดความเร็วของชีพจร
ROS	Reactive oxygen species	อนุมูลอิสระที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ
SBP	Systolic blood pressure	ความดันของเลือดสูงสุดขณะหัวใจห้องล่างบีบตัว
TAC	Total antioxidant capacity	ปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระรวม
TEAC	Trolox Equivalent Antioxidant Capacity	ค่าคงที่สัมพันธ์กับสารต้านอนุมูลมาตรฐาน Trolox (วิตามินอีที่ละลายน้ำได้)
VCEAC	Vitamin C Equivalent Antioxidant Capacity	ค่าคงที่สัมพันธ์กับสารละลายวิตามินซี
VOP	Venous occlusion plethysmography	วิธีประเมินการตอบสนองของหลอดเลือดขณะเกิด reactive hyperemia
WHO	World Health Organization	องค์การอนามัยโลก

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and Rationale)

ความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด(1) จากรายงานขององค์การอนามัยโลก ปี 2019 พบว่าประชากรทั่วโลกมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณ 17.9 ล้านคนต่อปี คิดเป็น 32% จากสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด และในจำนวนการเสียชีวิตนี้เกี่ยวเนื่องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองมากถึง 85% (2) ส่วนในประเทศไทยโรคความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของประชากรไทยกว่า 50,000 คนต่อปี และในปี 2019 มีจำนวนประชากรไทยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงมากถึง 13.2 ล้านคน (3)

มีการศึกษาพบว่า การเกิดความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับความบกพร่องในการทำงานของหลอดเลือด (impaired vascular function) (4) จากการศึกษาการตอบสนองของหลอดเลือดแดงบริเวณแขนต่อสาร acetylcholine ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดผ่านการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) และทำการประเมินปริมาตรการไหลของเลือด (blood flow) ด้วย strain-gauge plethysmography ในอาสาสมัครที่มีความดันโลหิตสูงและที่มีความดันปกติ พบว่าผู้ที่มีความดันโลหิตสูงมีปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขน (forearm blood flow) ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีความดันโลหิตสูง (5)

แม้ว่าความดันโลหิตสูงชนิดปฐมภูมิ (essential hypertension) มีสาเหตุการเกิดที่ไม่แน่ชัด แต่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือปัจจัยทางด้านพันธุกรรมหรือการมีประวัติครอบครัวเป็นความดันโลหิตสูง มีการศึกษาพบว่า การเกิดความดันโลหิตสูงมีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรมประมาณ 30-50% (6) จากการติดตามระดับความดันโลหิตในระยะเวลา 24 ชั่วโมงพบว่าทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง (offspring of hypertensive parents; OHT) มีความดันโลหิตสูงมากกว่าทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ (offspring of normotensive parents; ONT) โดยเฉพาะในเพศชาย (7) และยังพบว่าผู้ที่มีทั้งบิดาและมารดาที่มีความดันโลหิตสูงมีความเสี่ยงในการเกิดความดันโลหิตสูงมากกว่าผู้ที่มีบิดาหรือมารดาเป็นความดันโลหิตสูงเพียงคนเดียวและผู้ที่มีบิดาและมารดาความดันโลหิตปกติ (8) จากการศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติทางด้านความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดง (arterial elasticity characteristics) ในผู้ที่มีอายุน้อยระหว่างกลุ่ม OHT และกลุ่ม ONT พบว่ากลุ่ม OHT มีความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่และขนาดเล็กลดลงทั้งในเพศชายและหญิง และยังพบว่าเพศชายมีความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงลดลงมากกว่าเพศหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน (9) และกลุ่ม

OHT ยังมีการเพิ่มขึ้นของ arterial stiffness โดยมีค่า peripheral systolic augmentation index (measure of wave reflection) และ aortic pulse wave velocity สูงกว่ากลุ่ม ONT (10) นอกจากนี้ มีการศึกษาที่ศึกษาความบกพร่องด้านการขยายตัวของหลอดเลือดด้วยวิธีการประเมิน endothelial independent vasodilator โดยดูผลการตอบสนองในการขยายตัวของหลอดเลือดต่อสาร glyceryl trinitrate พบว่ากลุ่ม OHT มีการขยายตัวของหลอดเลือดที่น้อยกว่ากลุ่ม ONT (11) และยังมีการศึกษาที่พบว่าในกลุ่ม OHT ยังมีค่าปริมาตรการไหลของเลือดสูงสุดบริเวณแขน (peak forearm blood flow) ลดลง และมีระดับความต้านทานของการไหลของเลือดสูงสุด (peak flow vascular resistance; peak FVR) สูงกว่ากลุ่ม ONT อีกด้วย (12) จากผลการศึกษาข้างต้น จึงเกิดข้อสันนิษฐานว่ากลุ่ม OHT น่าจะมีความบกพร่องในการทำงานของหลอดเลือดแม้ยังไม่ตรวจพบอาการแสดงทางคลินิกของภาวะความดันโลหิตสูง

นอกจากปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่ส่งผลต่อการเกิดความดันโลหิตสูงแล้ว ยังมีปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อมที่ส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูงมากถึง 50 % เช่น การสูบบุหรี่ ขาดการออกกำลังกาย มีภาวะน้ำหนักเกิน และการรับประทานอาหารที่ส่งผลเสียต่อสุขภาพ (13) โดยเฉพาะเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลเป็นส่วนประกอบในปริมาณมาก เนื่องจากการรับประทานน้ำตาลปริมาณมากเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นภายหลังการรับประทานอาหาร (postprandial hyperglycemia, PPH) ซึ่งเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การเกิดการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์บุผนังหลอดเลือดได้ (14, 15) มีการศึกษาที่ทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส (Oral glucose tolerance test) ในคนสุขภาพดีโดยใช้น้ำตาลกลูโคสปริมาณ 75 กรัม พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดและระดับอินซูลินสูงขึ้นมากที่สุดที่เวลา 30 นาทีหลังจากรับประทานน้ำตาลกลูโคส และค่อยๆลดลงจนกลับเข้าสู่ภาวะปกติภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง (16) ขณะเกิดภาวะ PPH ในแต่ละครั้งส่งผลให้เกิดการรบกวนการทำงานของหลอดเลือดโดยเฉพาะบทบาทในการควบคุมการขยายตัวของหลอดเลือด และมีหลายงานวิจัยที่ทำการศึกษาผลของการรับประทานน้ำตาลปริมาณสูงต่อการทำงานของหลอดเลือด โดยวัดการเปลี่ยนแปลงค่า FMD ในวัยรุ่นเพศชายที่มีสุขภาพดี พบว่ามีค่า FMD ลดลงซึ่งบ่งชี้ถึงการลดลงของ endothelium-dependent vasodilation (17, 18) อีกทั้งยังมีการศึกษาผลของการรับประทานน้ำตาลปริมาณสูงต่อการเกิด arterial stiffness และผลต่อความดันโลหิตในวัยรุ่นเพศชายที่มีสุขภาพดี พบว่าหลังจากบริโภคน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัม มีค่า pulse wave velocity (PWV) และ systolic blood pressure บริเวณขาสูงขึ้น (16, 19) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่รายงานว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานานสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ซึ่งเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของหลอดเลือด ดังนั้นหากเกิดภาวะ PPH หากเกิดขึ้นซ้ำๆ เป็นระยะเวลาเวลานาน อาจส่งผลให้หลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บและมีการทำงานที่แย่งลง และเป็นการเพิ่มความเสี่ยงที่จะพัฒนาไปสู่การเกิดภาวะความดันโลหิตสูงต่อไปในอนาคตอีกด้วย (20)



การบริโภคน้ำตาลในประเทศไทยยังคงสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง (21, 22) โดยเฉพาะน้ำตาลทราย ซึ่งเป็นน้ำตาลที่นิยมใช้ในการประกอบอาหารและเครื่องดื่ม หรือใช้ปรุงร้งเพื่อเพิ่มความหวานเนื่องจากหาได้ง่ายตามท้องตลาด (23) ประชากรไทยจึงอาจมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการทำงานที่ผิดปกติของหลอดเลือด การศึกษาครั้งนี้จึงสนใจศึกษาการตอบสนองของปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลปริมาณต่างๆ ในกลุ่ม OHT ซึ่งอาจมีความบกพร่องในการทำงานของหลอดเลือดอยู่ก่อนแล้ว แม้ยังไม่พบอาการแสดงทางคลินิกของภาวะความดันโลหิตสูงก็ตาม โดยเปรียบเทียบกับกลุ่ม ONT โดยมีความคาดหวังว่าผลจากการศึกษาจะสามารถเป็นข้อมูลเพื่อพัฒนาแนวทางในการป้องกันการเกิดความบกพร่องในการทำงานของหลอดเลือดและเป็นข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับแนะนำปริมาณการบริโภคน้ำตาลประกอบในด้านการดูแลสุขภาพเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงจากการรับประทานน้ำตาลในปริมาณมากเกินไปในคนแต่ละกลุ่ม โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดความดันโลหิตสูงในอนาคต

## 1.2 คำถามงานวิจัย (Research question)

### คำถามงานวิจัยหลัก

การรับประทานน้ำตาลซูโครสในปริมาณต่างๆ จะส่งผลต่อปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนในทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร

### คำถามงานวิจัยรอง

ระดับน้ำตาลในเลือดมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันหรือไม่

CHULALONGKORN UNIVERSITY

## 1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective)

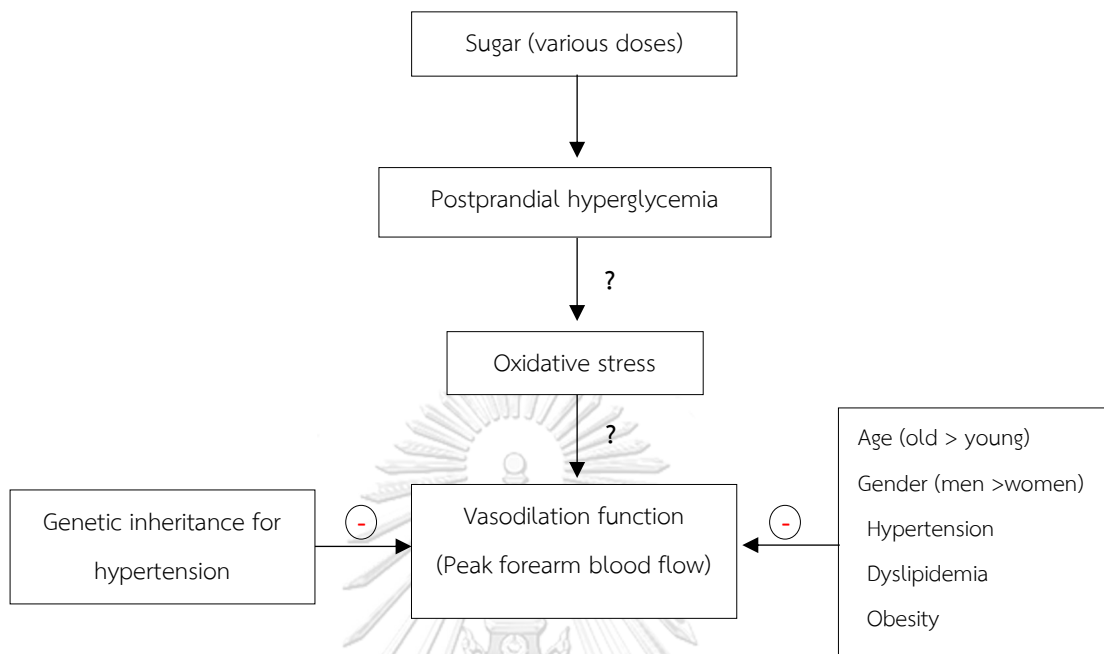
### วัตถุประสงค์ของงานวิจัยหลัก

เพื่อศึกษาผลของการรับประทานน้ำตาลซูโครสในปริมาณต่างๆ ต่อปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนในทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ

### วัตถุประสงค์ของงานวิจัยรอง

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับน้ำตาลในเลือดต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน

#### 1.4 กรอบแนวความคิด (Conceptual framework)



#### 1.5 สมมติฐานงานวิจัย (Research hypothesis)

##### สมมติฐานงานวิจัยหลัก

การรับประทานน้ำตาลซูโครสในปริมาณต่างๆ ส่งผลต่อปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนในทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงแตกต่างจากทายาทเพศชายของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ

##### สมมติฐานงานวิจัยรอง

ระดับน้ำตาลในเลือดมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน

#### 1.6 ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองในมนุษย์แบบไขว้ (Human experimental study with crossover design) ในชายสุขภาพดี ที่มีอายุระหว่าง 18 – 35 ปี ไม่ได้ออกกำลังกายเป็นประจำที่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย COA no. 454/2020 เนื่องจากการทดลองกับกลุ่มตัวอย่างที่เป็นมนุษย์

ดังนั้นผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับทราบถึงวัตถุประสงค์ของโครงการ ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย ประโยชน์ที่จะได้รับจากงานวิจัย และเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยได้ซักถามตามความต้องการ ก่อนที่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษาเป็นลายลักษณ์อักษร และสามารถยกเลิกการ เข้าร่วมโครงการเมื่อใดก็ได้ ไม่ว่าจะด้วยเหตุผลใดก็ตาม

### 1.7 คำสำคัญ (Keywords)

Sucrose

Postprandial hyperglycemia

Forearm blood flow

Offspring of hypertensive parents

Oxidative stress

### 1.8 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. Normotensive offspring of hypertensive parents หมายถึง บุคคลที่มีค่าความดันโลหิตปกติซึ่งมีประวัติบิดา หรือ มารดา หรือทั้งสอง เป็นความดันโลหิตสูง (BP  $\geq$ 140/90 mmHg) ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ โดยบิดาได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 55 ปี และมารดาได้รับการ วินิจฉัย ก่อนอายุ 65 ปี (24)

2. Postprandial hyperglycemia หมายถึง ภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ภายหลังรับประทานน้ำตาลที่มีระดับความเข้มข้นสูง โดยนิยามระดับน้ำตาลในเลือดหลังจาก oral glucose loading 75 กรัม เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ดังนี้

< 140 mg/dL คือ คนปกติ

140 – 199 mg/dL คือ คนที่มีความทนทานต่อกลูโคสบกพร่อง (impaired glucose tolerance)

> 199 mg/dL คือ คนเป็นโรคเบาหวาน (25)

3. Peak forearm blood flow (peak FBF) หมายถึง ปริมาตรการไหลของเลือดสูงสุดขณะ เกิด reactive hyperemia

4. Reactive hyperemia หมายถึง การตอบสนองแบบฉับพลันของการไหลเวียนเลือดที่ เพิ่มขึ้นหลังจากมีการปิดกั้นการไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดแดงเป็นระยะเวลาหนึ่ง

5. Vascular function หมายถึง การทำงานของหลอดเลือดแดงในบทบาทด้านการขยายตัวของหลอดเลือดโดยประเมินจากค่า peak FBF ในขณะเกิด reactive hyperemia

### 1.9 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

ข้อพิจารณาทางจริยธรรมยึดหลักจริยธรรมสากล และหลักจริยธรรมพื้นฐาน ได้แก่ Declaration of Helsinki, CIOMS Guideline, International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP) และตามหลัก The Belmont Report คือ

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) อาสาสมัครจะได้รับประโยชน์คือจะได้ทราบผลการตรวจคัดกรองระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย อาสาสมัครอาจเกิดความเสี่ยงคือ ความเสี่ยงในการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ และจากการรัดต้นแขนขณะวัดการไหลเวียนของเลือดที่แขน แต่เป็นความเสี่ยงระดับเล็กน้อย ส่วนประเด็นเรื่องการรักษาความลับของอาสาสมัคร ผู้วิจัยระมัดระวังโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร และการตีพิมพ์ผลงานวิจัยจะเป็นการรายงานภาพรวมไม่มีการระบุตัวอาสาสมัคร
3. หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน ไม่มีการเลือกปฏิบัติ

### 1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. การศึกษานี้ศึกษาเฉพาะอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีอายุ 18-35 ปี จึงอาจไม่สามารถนำข้อมูลที่ศึกษาได้ไปประยุกต์ใช้ในเพศชายช่วงอายุอื่น เพศหญิงหรือกลุ่มประชากรอื่นได้
2. ในกลุ่มทายาทผู้ที่มีความดันโลหิตสูงอาจมีทั้งผู้ที่มีประวัติบิดาหรือมารดาหรือทั้งบิดาและมารดาเป็นความดันโลหิตสูงซึ่งอาจมีผลต่อระดับการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดที่แตกต่างกัน
3. การศึกษานี้ตรวจวัดเพียงแค่ระดับ plasma glucose ไม่ได้ตรวจวัดระดับ plasma fructose ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของหลอดเลือดที่บกพร่องไป

### 1.11 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected Benefit and Application)

1. เพื่อให้ทราบถึงผลของการตอบสนองของการไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลในขนาดต่างๆ ในผู้ที่มีความดันโลหิตปกติซึ่งเป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงเพื่อเป็นข้อมูลและแนวทางในป้องกันและลดความเสี่ยงการเกิดความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต

2. เพื่อทราบถึงความแตกต่างในการตอบสนองของการไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสในขนาดต่างๆในผู้ที่มีความดันโลหิตปกติซึ่งเป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและความดันโลหิตปกติเพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตถึงปริมาณน้ำตาลที่เหมาะสมต่อการรับประทานในแต่ละครั้งเพื่อเป็นแนวทางในการป้องกันและลดความเสี่ยงการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดซึ่งอาจนำไปสู่ความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตในคนแต่ละกลุ่ม

### 1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle and strategies to solve the problem)

1. อุณหภูมิภายในห้องที่ใช้ในการทดสอบที่ร้อนหรือเย็นเกินไปสามารถส่งผลกระทบต่อการหดและขยายตัวของหลอดเลือดได้ ดังนั้นจึงต้องมีการควบคุมให้คงที่ตามอุณหภูมิที่กำหนดในการศึกษานี้

2. กิจกรรมทางกายก่อนการทดสอบ เช่น การเดิน การวิ่ง มายิ่งห้องทดสอบส่งผลต่อค่าการไหลเวียนเลือดบริเวณแขน ค่าความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจ ดังนั้นจึงต้องให้อาสาสมัครนอนพักก่อนเริ่มทำการทดสอบทุกครั้ง

3. ตำแหน่งที่วัดการไหลเวียนเลือดส่งผลต่อค่าการไหลเวียนเลือดในอาสาสมัครคนเดียวกัน หากตำแหน่งการวัดต่างกันในแต่ละครั้งส่งผลให้ค่าการไหลเวียนเลือดมีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงต้องมีการระบุตำแหน่งที่ชัดเจนและต้องวัดตำแหน่งเดิมทุกครั้ง

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension)

ความดันโลหิตสูง หมายถึง ระดับความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure, SBP)  $\geq 140$  มม.ปรอท และ/หรือ ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90$  มม.ปรอท (26) ตามที่สมาคม European Society of Cardiology, European Society of Hypertension และสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ได้จัดเกณฑ์จำแนกระดับความรุนแรงของความดันโลหิตสูง (ดังตารางที่ 1) (26, 27)

#### สถานการณ์โรคความดันโลหิตสูงของประชากรทั่วโลกและในประเทศไทย

ความชุกของการเกิดโรคความดันโลหิตสูงของประชากรทั่วโลกในปี ค.ศ. 2015 มีการรายงาน ว่าประชากรที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปมีความดันโลหิตสูงจำนวน 1.13 ล้านคน ซึ่งพบความชุกในเพศชาย 24.1% และเพศหญิง 20.1% (28) และผลการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยพบว่าความชุกของโรคความดันโลหิตสูงในประชากรไทยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไปเพิ่มจาก 17% ในปี พ.ศ. 2535 เป็น 24.7% ในปีพ.ศ. 2557 โดยในเพศชายความชุกเพิ่มจาก 18.1% เป็น 25.6% ส่วนในเพศหญิงเพิ่มจาก 15.9% เป็น 23.9% โดยความชุกของโรคความดันโลหิตสูงจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น (26) ในปี ค.ศ. 2019 มีจำนวนประชากรไทยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงมากถึง 13.2 ล้านคน และโรคความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของประชากรไทยกว่า 50,000 คนต่อปี (3)

โรคความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (1) จากรายงานขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2019 พบว่าประชากรทั่วโลกมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณ 17.9 ล้านคนต่อปี คิดเป็น 32% จากสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด และในจำนวนการเสียชีวิตนี้เกี่ยวเนื่องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองมากถึง 85% (2) ซึ่งเพศชายมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าเพศหญิงเกือบเท่าตัวในทุกกลุ่มอายุ ยกเว้นในกลุ่มอายุมากกว่า 70 ปี มีอัตราการเสียชีวิตที่ไม่ต่างกันระหว่างเพศชายและเพศหญิง (26)

## โรคความดันโลหิตสูงสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

1. โรคความดันโลหิตสูงปฐมภูมิ (Essential หรือ Primary Hypertension) เป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด มักพบได้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ประมาณ 90-95% (29)
2. โรคความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ (Secondary Hypertension) เป็นโรคความดันโลหิตสูงที่มีสาเหตุจากโรคอื่นๆ เช่น โรคหลอดเลือดไต โรคระบบต่อมหมวกไต เป็นต้น โรคความดันโลหิตประเภทนี้พบได้ในผู้ป่วยส่วนน้อยประมาณ 5-10% (30)

## ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูง

ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งเสริมการเกิดโรคความดันโลหิตสูงมีทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยสิ่งแวดล้อม

### 1.) ปัจจัยทางพันธุกรรม

ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมคือการมีประวัติครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง (family history of hypertension) ซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคความดันโลหิตสูงในอนาคตได้ถึง 30% (13) จากการศึกษาการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในอาสาสมัครเพศชาย พบว่าผู้ที่มีบิดาเป็นความดันโลหิตสูงเพียงคนเดียวมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคความดันโลหิตสูง 1.5 เท่า ผู้ที่มีมารดาเป็นความดันโลหิตสูงเพียงคนเดียวมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคความดันโลหิตสูง 1.8 เท่า และผู้ที่มีทั้งบิดาและมารดาเป็นความดันโลหิตสูงมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคความดันโลหิตสูง 2.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ประวัติครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง (31)

### 2.) ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม

พฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น การขาดการออกกำลังกาย การรับประทานอาหารที่ส่งผลเสียต่อสุขภาพ และการสูบบุหรี่ ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อมที่ส่งเสริมการเกิดโรคความดันโลหิตสูง (32) โดยมีการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อมเหล่านี้ไปสู่การเกิดโรคความดันโลหิตสูงได้ถึง 50% (13)

**ตารางที่ 1** การจำแนกโรคความดันโลหิตสูงตามความรุนแรงในผู้ใหญ่อายุ 18 ปี ขึ้นไป

Category	SPB (มม.ปรอท)		DBP (มม.ปรอท)
Optimal	< 120	และ	< 80
Normal	120-129	และ/หรือ	80-84
High normal	130-139	และ/หรือ	85-89
Hypertension ระดับ 1	140-159	และ/หรือ	90-99
Hypertension ระดับ 2	160-169	และ/หรือ	100-109
Hypertension ระดับ 3	≥ 180	และ/หรือ	≥ 110
Isolated systolic hypertension	≥ 140	และ	< 90

หมายเหตุ : SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure

## 2.2 ปัจจัยทางพันธุกรรมของโรคความดันโลหิตสูงต่อการทำงานของหลอดเลือด

การขยายตัวที่ลดลงของหลอดเลือดเรียกได้ว่าเป็นความบกพร่องในการทำงานของหลอดเลือดประการหนึ่ง ซึ่งถือเป็นระยะเริ่มต้นของการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) (33) โดยการขยายตัวของหลอดเลือดที่ลดลงนี้มีความสัมพันธ์กับปริมาณของไนตริกออกไซด์ที่ลดลง (34) ซึ่งอาจเป็นผลที่สืบเนื่องมาจากการลดลงของปริมาณและ/หรือการทำงานของเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) การมีปริมาณ L-arginine ที่เป็นสารตั้งต้นของไนตริกออกไซด์ลดลง (35) รวมถึงปัจจัยจาก co-factor ที่ส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ eNOS (36) ซึ่งสาเหตุเหล่านี้ อาจเป็นผลที่ถูกถ่ายทอดผ่านทางพันธุกรรม โดยเฉพาะการมีประวัติครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง (35)

มีการศึกษาการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดโดยการทดสอบการตอบสนองของการไหลเวียนเลือดบริเวณแขน (FBF) ต่อสาร acetylcholine และสาร sodium nitroprusside ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ในกลุ่มที่มีความดันโลหิตปกติซึ่งมีประวัติครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดปฐมภูมิ (OHT) เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง (ONT) พบว่าหลังได้รับสาร acetylcholine กลุ่ม OHT มีการตอบสนองของ FBF น้อยกว่ากลุ่ม ONT ส่วนการตอบสนองของ FBF ต่อสาร sodium nitroprusside ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มในทุกระดับความเข้มข้นของสาร ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดในบทบาทควบคุมการขยายตัวของหลอดเลือดของกลุ่ม OHT มีความบกพร่องซึ่งแตกต่างไปจากกลุ่ม ONT ในขณะที่การทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน (35) นอกจากนี้



ยังมีการศึกษาที่คล้ายคลึงกันโดยทำการทดสอบการขยายตัวของหลอดเลือดต่อสาร glyceryl trinitrate แล้ววัดการขยายขนาดของหลอดเลือด brachial artery โดยใช้ high resolution ultrasound พบว่ากลุ่ม OHT มีค่าการขยายตัวของหลอดเลือดที่น้อยกว่ากลุ่ม ONT (11, 37)

การศึกษาของ Boutcher และคณะ (12) พบว่ากลุ่ม OHT มีค่าการไหลเวียนเลือดสูงสุดบริเวณแขน (peak forearm blood flow) ขณะเกิด reactive hyperemia ต่ำกว่ากลุ่ม ONT ถึงร้อยละ 19 ซึ่งสัมพันธ์กับค่าความต้านทานในหลอดเลือดสูงสุดบริเวณแขนที่มีค่าสูงกว่ากลุ่ม ONT ถึงร้อยละ 17 มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Portela และคณะ (38) ที่พบว่ากลุ่ม OHT ค่าการไหลเวียนเลือดบริเวณแขนต่ำกว่าและมีค่าความต้านทานในหลอดเลือดส่วนปลายสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม ONT ขณะออกกำลังกายชนิด isometric โดยใช้ handgrip ความหนัก 30% ของ maximal voluntary contraction เป็นเวลา 3 นาที นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงคุณสมบัติทางด้านความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงของกลุ่ม OHT และกลุ่ม ONT พบว่ากลุ่ม OHT มีความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่และขนาดเล็กลดลงทั้งในเพศชายและหญิง และยังพบว่าเพศชายมีความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงลดลงมากกว่าเพศหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน (9) และการศึกษาของ Kucerova และคณะ (10) ยังพบว่ากลุ่ม OHT ยังมีการเพิ่มขึ้นของ arterial stiffness โดยมีค่า peripheral systolic augmentation index และ aortic pulse wave velocity สูงกว่ากลุ่ม ONT จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นถึงความบกพร่องในการทำงานของหลอดเลือดของกลุ่ม OHT

### 2.3 การไหลเวียนเลือด (Blood flow) มหาวิทยาลัย

การไหลเวียนเลือดถูกควบคุมโดย 2 ปัจจัยหลัก ได้แก่ การควบคุมที่เกิดภายในหลอดเลือด (intrinsic or local control) (39) และ การควบคุมจากภายนอก (extrinsic control) (40)

#### 1) การควบคุมที่เกิดภายในหลอดเลือด แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1.1) Metabolic regulation เป็นการควบคุมปริมาณการไหลของเลือดที่มาเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนนั้น ๆ เป็นผลจากการเกิด tissue metabolism ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความต้องการออกซิเจนของเนื้อเยื่อ และการหลั่ง vasodilators ภายในหลอดเลือด เช่น คาร์บอนไดออกไซด์, ภาวะเป็นกรด, Adenosine, Histamine และ Lactic acid กล่าวคือ เมื่อเกิด tissue metabolism เพิ่มขึ้น เนื้อเยื่อมีความต้องการออกซิเจนมากขึ้น และมีการหลั่ง vasodilators เพิ่มขึ้น ส่งผลให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัวและมีปริมาณเลือดมายังเนื้อเยื่อบริเวณนั้นมากขึ้น (39)

1.2) Autoregulation เป็นคุณสมบัติของการควบคุมการหดและขยายตัวของหลอดเลือดเองเพื่อควบคุมปริมาณการไหลของเลือดที่มายังเนื้อเยื่อบริเวณนั้น สามารถแบ่งเป็นการควบคุม

จาก metabolic autoregulation ซึ่งขึ้นอยู่กับความต้องการออกซิเจนของเนื้อเยื่อ (39) และ myogenic autoregulation ซึ่งขึ้นอยู่กับแรงดัน (tension) ที่กระทำต่อผนังของหลอดเลือด เมื่อความดันในหลอดเลือดแดงลดลงแรงดันที่กระทำต่อผนังหลอดเลือดลดลงและการแพร่ผ่านของออกซิเจนเข้าสู่เนื้อเยื่อจึงเกิดขึ้นได้ไม่ดี หลอดเลือดจึงเกิดการคลายตัวเพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดซึ่งเป็นการเพิ่มความดันในหลอดเลือดบริเวณนั้น หากความดันในหลอดเลือดแดงสูงขึ้นก็จะส่งผลในทางตรงกันข้าม (41)

1.3) Endothelial mediated regulation เป็นการควบคุมการหดและขยายตัวของหลอดเลือดผ่านความเค้นเฉือน (shear stress) ซึ่งเป็นผลจากการไหลของเลือดที่กระทำต่อ endothelial cells บริเวณผนังของหลอดเลือด ส่งผลให้ endothelial cells เกิดการหลั่ง vasodilators เช่น nitric oxide ทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว (42)

2) การควบคุมจากภายนอก เป็นการควบคุมผ่านทางระบบประสาทและฮอร์โมน

การควบคุมผ่านระบบประสาท autonomic ประกอบด้วย ระบบประสาท sympathetic และ ระบบประสาท parasympathetic เมื่อระบบประสาท sympathetic ถูกกระตุ้นเกิดการหลั่ง norepinephrine ซึ่งส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่มี  $\alpha_1$  receptor และทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่มี  $\beta_2$  receptor ส่วนระบบประสาท parasympathetic ส่งผลต่อการทำงานของหลอดเลือดเพียงเล็กน้อย (40)

## 2.4 การตรวจประเมินการทำงานของหลอดเลือด (Vascular function assessment)

การตรวจประเมินการทำงานของหลอดเลือดสามารถทำได้หลายวิธี โดยมีจำแนกการตรวจประเมินตามระบบไหลเวียนเลือด ได้แก่ การตรวจประเมินหลอดเลือดส่วนกลาง (central circulation) และการประเมินหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral circulation) (43) และวิธีการตรวจประเมินการทำงานของหลอดเลือดยังสามารถแบ่งออกเป็น invasive technique คือการประเมินหลอดเลือดโดยมีการสอดใส่วัตถุเข้าไปในร่างกาย และ non-invasive technique คือการประเมินหลอดเลือดโดยไม่มีการสอดใส่วัตถุใดๆ เข้าไปในร่างกาย (44) การตรวจประเมินหลอดเลือดส่วนกลางด้วยวิธีแบบ invasive technique เช่น quantitative coronary angiography ซึ่งยึดถือเป็น gold standard สามารถให้ข้อมูลที่มีความแม่นยำที่สุด ส่วนวิธีการตรวจประเมินหลอดเลือดส่วนกลางสามารถใช้วิธีแบบ non-invasive technique ได้เช่นกันแต่จะมีความแม่นยำน้อยกว่า เช่น doppler echocardiography และ positron emission tomography (43) การตรวจประเมินหลอดเลือดส่วนปลายด้วยวิธีแบบ invasive technique เช่น intrabrachial administration of vasoactive agents แต่มักไม่เป็นที่นิยมเท่าที่ควร โดยส่วนมากจะใช้วิธีการตรวจประเมินแบบ non-

invasive technique ด้วยวิธี flow mediated dilation (FMD) และ venous occlusion plethysmography (VOP) (44) ซึ่งมีความแม่นยำเพียงพอที่จะสะท้อนให้เห็นถึงการทำงานของหลอดเลือดส่วนกลางได้ (45, 46)

Strain-gauge venous occlusion plethysmography เป็นวิธีประเมินการตอบสนองของหลอดเลือดขณะเกิด reactive hyperemia ซึ่งเป็นการตอบสนองแบบฉับพลันของการไหลของเลือดที่เพิ่มขึ้นหลังจากมีการปิดกั้นการไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดแดงเป็นระยะเวลาหนึ่ง การปิดกั้นการไหลเวียนเลือดทำให้หลอดเลือดส่วนปลายถัดจากบริเวณที่ถูกปิดกั้นเกิดการขาดเลือด (ischemia) และขาดออกซิเจน หลอดเลือดส่วนดังกล่าวจึงเกิดการตอบสนองโดยการสร้างสารและหลัง vasodilators ได้แก่ adenosine, prostaglandin, nitric oxide (NO), ATP-sensitive potassium channel และ endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) เพิ่มมากขึ้น ทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัวเพื่อรอเลือดมาเลี้ยง เมื่อนำสิ่งที่ปิดกั้นหลอดเลือดออกทำให้อัตราการไหลของเลือดเพิ่มขึ้นเป็นการเพิ่มความเค้นเฉือนที่กระทำต่อผนังหลอดเลือดส่งเสริมให้เอนไซม์ eNOS สร้างไนตริกออกไซด์ได้มากขึ้น จากสาเหตุดังกล่าวส่งผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (47)

Strain-gauge venous occlusion plethysmography จึงได้รับความนิยมในการนำมาใช้ประเมินการไหลของเลือดบริเวณแขน (forearm blood flow; FBF) โดยวัดอัตราของปริมาตรการไหล (flow rate) ด้วยการวัดอัตราการเพิ่มขึ้นของปริมาตรแขน (forearm volume) เมื่อเพิ่มความดันใน venous cuff จะมีการขยายของเส้นรอบวงของ forearm ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความต้านทานไฟฟ้าบริเวณ strain gauge จึงสามารถวัดการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรของ forearm คิดต่อระยะเวลา 1 นาที ซึ่งเท่ากับอัตรา FBF มีหน่วยเป็น ml/100 ml of tissue/min (12)

## 2.5 สถานการณ์บริโภคน้ำตาลในประเทศไทย

ปัจจุบัน ประเทศไทยมีการรณรงค์เรื่องการลดการรับประทานหวานกันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากการบริโภคน้ำตาลที่มากเกินไปสามารถส่งผลเสียต่อร่างกาย นำไปสู่การเกิดโรคเบาหวาน โรคอ้วน และโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อีกด้วย (48) แต่ในขณะเดียวกันก็มีอาหาร ขนม และเครื่องดื่มชนิดต่างๆ ที่มีน้ำตาลเป็นองค์ประกอบ จำหน่ายอยู่เป็นจำนวนมาก อีกทั้งยังมีการเข้าถึงได้ง่าย มีการศึกษาการบริโภคน้ำตาลในไทย พบว่าน้ำตาลที่ได้รับส่วนใหญ่มาจากเครื่องดื่ม (sugar-sweetened beverage) (21, 49) ดังนั้นถึงแม้จะมีการลดปริมาณน้ำตาลที่ใช้ประกอบอาหารในครัวเรือน ลดการปรุงอาหารด้วยน้ำตาล แต่คนส่วนใหญ่ได้รับน้ำตาลจากเครื่องดื่มอยู่เป็นประจำทุกวัน นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการคาดการณ์การบริโภคน้ำตาลขององค์การเพื่อความร่วมมือทางเศรษฐกิจและการพัฒนา (Organization for Economic Co-operation and Development; OECD) และ

องค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (Food and Agriculture Organization; FAO) ปี 2020 คาดการณ์ว่าในปี 2029 ประเทศไทยจะมีการบริโภคน้ำตาลเพิ่มสูงขึ้นถึง 23.5 kg/cap จาก 22.5 kg/cap ในปี 2017-2019 (22)

น้ำตาลที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพมากที่สุด คือ น้ำตาลที่เติมลงในอาหารเพื่อปรุงแต่งรส (added sugar) ได้แก่ น้ำตาลทรายและสารให้ความหวานจากข้าวโพดที่มีฟรุกโตสสูง (high fructose corn syrup) (50) โดยน้ำตาลที่รับประทานในชีวิตประจำวันส่วนมาก คือ น้ำตาลทราย ซึ่งพบได้ในเครื่องดื่มและอาหารประเภทต่าง ๆ (51) องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) มีคำแนะนำว่าในหนึ่งวันควรได้รับพลังงานจากน้ำตาลน้อยกว่า 10% ของจำนวนพลังงานจากอาหารทั้งหมดที่รับประทาน โดยคำนึงจากปัญหาทางช่องปาก ได้แก่ การเกิดฟันผุ ปัญหาด้านน้ำหนักเกินหรือภาวะอ้วน และสัดส่วนของพลังงานต่อสารอาหารที่ได้รับจากน้ำตาล (52, 53) โดยที่ร้อยละ 6-10 เทียบเท่ากับน้ำตาลประมาณ 40-55 กรัม ซึ่งเป็นปริมาณรับประทานในหนึ่งวัน กล่าวคือน้ำตาลในปริมาณนี้ไม่ก่อให้เกิดปัญหาฟันผุ ไม่ทำให้มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และมีสัดส่วนของพลังงานที่เหมาะสมเมื่อเทียบกับสารอาหารประเภทอื่น (53)

น้ำตาลทราย (น้ำตาลซูโครส) เป็นน้ำตาลโมเลกุลคู่ประกอบด้วยน้ำตาลฟรุกโทสและกลูโคส อย่างละหนึ่งโมเลกุลเชื่อมกันด้วยพันธะโคเวเลนต์ น้ำตาลทรายผลิตจากพืชโดยส่วนมากผลิตจากอ้อยและหัวบีท (53) น้ำตาลทรายถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบันเนื่องจากเป็นน้ำตาลที่หาได้ง่าย โดยน้ำตาลทรายถูกนำไปใช้ในการปรุงอาหาร ประกอบอาหาร และใช้เป็นส่วนผสมของผลิตภัณฑ์อาหารและเครื่องดื่มต่าง ๆ (23)

การรับประทานน้ำตาลในปริมาณมากเกินไปควรจัดว่าเป็นการรับประทานอาหารที่ส่งผลเสียต่อสุขภาพเพราะนำมาซึ่งปัญหาทางสุขภาพหลายประการโดยเฉพาะ metabolic syndrome เช่น ความดันโลหิตสูง, ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) (51) ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดโรค หัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (50)

## 2.6 ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังมื้ออาหาร (Postprandial hyperglycemia หรือ acute hyperglycemia)

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังมื้ออาหาร หมายถึง ระดับน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว (spikes) หลังจากรับประทานอาหาร (54) ซึ่งเกิดขึ้นจากปัจจัยที่หลากหลาย เช่น เวลาที่รับประทานอาหาร ปริมาณอาหาร องค์ประกอบของอาหาร และปริมาณคาร์โบไฮเดรตในอาหาร (54, 55) ระดับน้ำตาลในเลือดสูงหลังมื้ออาหารสำหรับผู้ที่ไม่มียาโรคเบาหวานต้องไม่เกิน 140 mg/dL และสามารถกลับคืนสู่ระดับปกติได้ภายใน 2 ชั่วโมง (25, 54) สอดคล้องกับการศึกษาของ Siervo และ

คณะ (56) ได้ทำการทดสอบความทนกลูโคส (Oral Glucose Tolerance Test; OGTT) ในอาสาสมัครที่ไม่มีโรคเบาหวานและไม่มีภาวะดื้ออินซูลิน พบว่าหลังจากรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ และมีระดับสูงที่สุด (hyperglycemic peak) ที่เวลา 30 นาทีหลังจากรับประทานกลูโคส หลังจากนั้นค่อยๆลดลงจนกลับเข้าสู่ภาวะปกติภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง

มีการศึกษาจำนวนมากได้รายงานว่าการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงหลังรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมงเป็นตัวทำนายถึงการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง หลังจากอดอาหาร (fasting blood sugar) หรือแม้กระทั่งในผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ (57) เนื่องจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังมื้ออาหารสามารถชักนำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์บุผนังหลอดเลือด การเกิดกระบวนการอักเสบ และการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันได้ในผู้ที่มีภาวะ impaired glucose tolerance (IGT) (58) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังรับประทานอาหารไม่เพียงแต่เป็นอันตรายเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวานเท่านั้น แต่ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญประการหนึ่งที่น่าไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานได้อีกด้วย (59)

## 2.7 อินซูลินต่อการทำงานของหลอดเลือด

อินซูลิน (insulin) เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากตับอ่อน ทำหน้าที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผ่านกระบวนการนำกลูโคสในเลือดเข้าสู่เซลล์ต่างๆ เพื่อนำไปสร้างพลังงานให้แก่เซลล์ หรือเก็บไว้ในรูปของไกลโคเจนที่สะสมในตับและกล้ามเนื้อ โดยปกติอินซูลินเริ่มหลังจากตับอ่อนประมาณ 30 ถึง 45 นาทีหลังรับประทานอาหาร (60)

อินซูลินสามารถออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหลอดเลือด ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าอินซูลินมีฤทธิ์ในการส่งเสริมให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดในขณะที่ร่างกายมีน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นจากการรับประทานอาหาร ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ผ่านทางกระบวนการกระตุ้นเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelium-dependent vasodilation) เกิดการสร้างไนตริกออกไซด์เพิ่มมากขึ้น มีผลให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว (61) และยังสามารถกระตุ้นผ่านเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรง การศึกษาใน cell culture พบว่าอินซูลินสามารถยับยั้งการเข้าเซลล์ของโพแทสเซียม ( $K^+$ ) กระตุ้นการทำงานของ  $Na^+-K^+$  pump และยังคงระดับแคลเซียม ( $Ca^{2+}$ ) ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบส่งผลให้หลอดเลือดมีการขยายตัว (62) นอกจากนี้มีบางการศึกษาที่พบว่าภาวะ hyperinsulinemia ส่งผลให้เกิด endothelial dysfunction ได้ด้วย (63) แต่ความสัมพันธ์ของ hyperinsulinemia กับ endothelial function ยังไม่แน่ชัด (64) ทั้งนี้หากเกิดความบกพร่อง

ในการสร้างหรือหลังอินซูลิน หรือมีภาวะ insulin resistance ก็จะมีผลให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของหลอดเลือดได้โดยตรง (61)

## 2.8 ภาวะเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress)

ภาวะเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress) คือ ภาวะความไม่สมดุลของการเกิดอนุมูลอิสระ (free radicals) และกระบวนการป้องกันอันตรายจากอนุมูลอิสระโดยสารต้านอนุมูลอิสระหรือสารออกซิเดชัน (antioxidants) ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญที่นำไปสู่การเกิดความบกพร่องหรือความผิดปกติในการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (65)

อนุมูลอิสระ หมายถึงอะตอมหรือโมเลกุลที่มีจำนวนอิเล็กตรอนไม่ครบคู่ (unpaired electron) อย่างน้อย 1 อิเล็กตรอนเกิดขึ้นเมื่อพันธะระหว่างอะตอมแตกออก จึงทำให้อนุมูลอิสระไม่เสถียรและไวต่อการเกิดปฏิกิริยากับโมเลกุลข้างเคียงเพื่อทำให้ตัวเองเสถียรขึ้น ผลที่ตามมาคือโมเลกุลข้างเคียงที่สูญเสียหรือรับอิเล็กตรอนจะกลายเป็นอนุมูลอิสระตัวใหม่ ซึ่งจะเข้าทำปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่นต่อไปเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ (chain reaction) (66) โดยอนุมูลอิสระที่มีความสามารถในการ oxidized สารชีวโมเลกุลในร่างกาย (ไขมัน โปรตีน หรือดีเอ็นเอ) และก่อให้เกิดอันตรายต่อสารชีวโมเลกุลเหล่านั้น เรียกว่า reactive species ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจะอยู่ในรูปของอนุมูลอิสระที่เป็นอนุพันธ์ของออกซิเจน (reactive oxygen species; ROS) เช่น superoxide anion ( $O_2^-$ ), hydroxyl radical (OH) โดยอนุมูลอิสระเหล่านี้จะทำให้เซลล์เกิดความเสื่อมสภาพและหากมีในปริมาณที่สูงจะทำให้เซลล์ตายได้ (67)

ในภาวะปกติร่างกายมีระบบต่อต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant defense system) ที่ช่วยรักษาระดับของอนุมูลอิสระให้มีความสมดุลและไม่เป็นพิษต่อเซลล์ โดยมีสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ทำหน้าที่ยับยั้งปฏิกิริยาลูกโซ่ของอนุมูลอิสระและลดความเป็นพิษของอนุมูลอิสระ (68) ซึ่งสารต้านอนุมูลอิสระประกอบด้วยสารจากภายในและภายนอกร่างกาย (69) ทั้งที่เป็นเอนไซม์และไม่ใช่เอนไซม์ (68) แต่เมื่อใดที่ร่างกายมีการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นเกินกว่าที่สารต้านอนุมูลอิสระจะกำจัดได้หมดก็เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันขึ้น (67)

ภาวะเครียดออกซิเดชันเมื่อเกิดขึ้น สามารถตรวจพบได้จากการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ การลดลงของสารต้านอนุมูลอิสระ ผลผลิตจากการเกิดออกซิเดชันของไขมัน โปรตีน หรือดีเอ็นเอ และความสมดุลระหว่างสารต้านอนุมูลอิสระกับอนุมูลอิสระ (70) ตัวบ่งชี้ (marker) ในการตรวจวัดภาวะเครียดออกซิเดชันมีหลายตัว ที่สนใจในการศึกษานี้ได้แก่ protein carbonyl และ total antioxidant capacity

### Protein carbonyl (PC)

Carbonyl (CO) group เป็น functional group ของไฮโดรคาร์บอนประเภท aldehydes หรือ ketone ซึ่งปรากฏอยู่ในสายของโปรตีน สามารถตรวจพบได้เมื่อโปรตีนที่มีกรดอะมิโนชนิด Proline, Arginine, Lysine หรือ Threonine ถูกออกซิไดซ์โดยอนุมูลอิสระ

การวัด PC สามารถทำได้หลายวิธี การศึกษาในครั้งนี้ใช้วิธี Spectrophotometric DNPH assay เป็นการวัด PC ที่มี sensibility สูง โดยอาศัยการจับตัวเป็นอนุพันธ์ระหว่าง carbonyl group กับ DNPH (2,4-dinitrophenyl hydrazine) จะทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ในรูป DNP hydrazone ที่มีความเสถียร หากผลเป็น positive test จะเกิดตะกอนสีเหลืองหรือแดง ที่เป็น phenylhydrazone เมื่อละลายตะกอนด้วย Guanidine hydrochloride (GdmCl) แล้ว นำไปตรวจสอบได้โดยเครื่อง Spectrophotometer ที่มีความยาวคลื่น 375 นาโนเมตร (71)

### Total antioxidant capacity (TAC)

การวิเคราะห์ปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระรวม หรือ total antioxidant capacity ซึ่งสามารถตรวจวัด ABTS Radical Scavenging Capacity เป็นวิธีการวิเคราะห์ความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ โดยใช้สาร 2, 2'- azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) หรือ ABTS มีสูตรโมเลกุล  $C_{18}H_{18}N_4O_6S_4$  สาร ABTS ถูกทำให้เป็นอนุมูลอิสระโดยการออกซิไดซ์ด้วยโพแทสเซียมเปอร์ซัลเฟต หรือ AAPH (2,2-azobis (2- aminopropane) dihydrochloride) ให้กลายเป็น ABTS+• ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่มีสีฟ้าหรือเขียว และมีค่าการดูดกลืนแสงที่ 660, 734 และ 820 นาโนเมตร แต่จะนิยมวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 734 นาโนเมตร โดยปรับค่าการดูดกลืนแสงเริ่มต้น ABTS+• ให้เป็น  $0.650 \pm 0.020$  เมื่อเติมสารทดสอบที่มีสารต้านอนุมูลอิสระลงไป จะทำให้ ABTS+• ลดลง ส่งผลให้มีสีจางลง ผลการวิเคราะห์จะคำนวณเป็นค่าที่สัมพันธ์กับสารต้านออกซิเดชันมาตรฐาน Trolox (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; TEAC) หรือ คำนวณ และเปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐานวิตามินซี (Vitamin C Equivalent Antioxidant Capacity; VCEAC) (72)

## 2.9 ผลของภาวะเครียดออกซิเดชันจากภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงต่อการทำงานของหลอดเลือด

ระดับน้ำตาลในเลือดสูงสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดและ/หรือส่งผลให้มี การทำงานที่บกพร่องไปได้ ซึ่งไม่เพียงเฉพาะระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงอย่างคงที่ แต่ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นชั่วคราวก็สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการบาดเจ็บและ/หรือการทำงานที่ผิดปกตินี้ได้ (73) โดยผ่านการเพิ่มระดับของ ROS โดยเฉพาะ super oxide anion ( $O_2^-$ ) ภายในเซลล์เยื่อ

ผนังหลอดเลือด ระดับ  $O_2^-$  ที่เพิ่มสูงขึ้นนี้ส่งผลให้ลดระดับไนตริกออกไซด์ที่สามารถออกฤทธิ์ต่อการทำงานหลอดเลือด (NO bioavailability) ทำให้ระดับไนตริกออกไซด์ที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหลอดเลือด (NO scavenging) มีระดับสูงขึ้น และเป็นผลที่นำไปสู่การเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (74) ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ส่งผลให้การขยายตัวของเซลล์บุผนังหลอดเลือดบกพร่องไปชั่วคราว (33)

การทบทวนวรรณกรรมข้างต้น ทำให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงประการหนึ่งที่เกี่ยวข้องให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดและอาจพัฒนาไปสู่การเกิดโรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดและโรคหัวใจต่อไปได้ในอนาคต นั่นคือการรับประทานอาหารที่มีน้ำตาลสูง โดยการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลปริมาณมาก เป็นภาวะที่เกิดขึ้นได้หลายครั้งภายในหนึ่งวัน และในแต่ละครั้งอาจคงอยู่เป็นระยะเวลาค่อนข้างนาน ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดอนุมูลอิสระส่งผลให้การทำงานของหลอดเลือดบกพร่องในทุกกลุ่มประชากร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงที่มีความเสี่ยงต่อการทำงานที่ผิดปกติของหลอดเลือดอยู่ก่อนแล้ว หากสามารถควบคุมปริมาณน้ำตาลที่รับประทานแต่ละครั้งให้มีปริมาณที่เหมาะสมจึงน่าจะสามารถป้องกันหรือคงประสิทธิภาพการทำงานของหลอดเลือดในประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยงนี้ได้ จึงเป็นเหตุผลที่ควรมีการศึกษาเรื่องดังกล่าวนี้ขึ้น



### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ชายอายุระหว่าง 18-35 ปี มีความดันโลหิตปกติ

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population) คือ

1. ชายอายุระหว่าง 18-35 ปี มีความดันโลหิตปกติซึ่งเป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง
2. ชายอายุระหว่าง 18-35 ปี มีความดันโลหิตปกติซึ่งเป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ

กลุ่มตัวอย่าง (Sample) คือ ชายอายุระหว่าง 18-35 ปี มีความดันโลหิตปกติซึ่งเป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาวิจัย

กลุ่มควบคุม (Control) คือ ชายอายุระหว่าง 18-35 ปี มีความดันโลหิตปกติซึ่งเป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติและผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาวิจัย

##### 3.2 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าในการศึกษา (Inclusion Criteria)

กลุ่ม Normotensive offspring of hypertensive parents; OHT

- 1) ชายอายุระหว่าง 18-35 ปี
- 2) มีสุขภาพดี คือ มีค่าความดันโลหิตปกติ (BP <130/85 mmHg), ค่าน้ำตาลในเลือดปกติ (FBS < 100 mg/dl), ระดับไขมันปกติ (total cholesterol < 240 mg/dL, triglyceride < 200 mg/dL, LDL < 160 mg/dL, HDL > 40 mg/dL) และคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ
- 3) Sedentary lifestyle (มี Physical activity ในระดับ moderate intensity น้อยกว่า 30 นาทีต่อครั้งและไม่เกิน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน) (70)
- 4) BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>
- 5) บิดาและ/หรือมารดาได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันโลหิตสูง (BP ≥ 140/90 mmHg) หรือมีการใช้ยากกลุ่มรักษาความดันโลหิตสูง (บิดาได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 55 ปี และมารดาได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 65 ปี) (71)
- 6) ทั้งบิดาและมารดาไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน
- 7) ไม่สูบบุหรี่

### กลุ่ม Normotensive offspring of normotensive parents: ONT

- 1) ชายอายุระหว่าง 18-35 ปี
- 2) มีสุขภาพดี คือ มีค่าความดันโลหิตปกติ (BP <130/85 mmHg), ค่าน้ำตาลในเลือดปกติ (FBS < 100 mg/dL), ระดับไขมันปกติ (total cholesterol < 240 mg/dL, triglyceride < 200 mg/dL, LDL < 160 mg/dL, HDL > 40 mg/dL) และคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ
- 3) Sedentary lifestyle (มี Physical activity ในระดับ moderate intensity น้อยกว่า 30 นาทีต่อครั้งและไม่เกิน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน) (70)
- 4) BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>
- 5) ทั้งบิดาและมารดาไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันโลหิตสูง
- 6) ทั้งบิดาและมารดาไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน
- 7) ไม่สูบบุหรี่

### **3.3 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)**

- 1) มีความผิดปกติเกี่ยวกับเส้นประสาทและกล้ามเนื้อบริเวณรยางค์ส่วนบน
- 2) มีแผลเปิดหรือกล้ามเนื้อมีอาการอักเสบบริเวณแขนขาที่วัดการไหลเวียนเลือดบริเวณแขน
- 3) รับประทานยาหรือสมุนไพรที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด เช่น Beta-blockers
- 4) รับประทานยาหรือสมุนไพรที่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด เช่น ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด
- 5) รับประทานวิตามินเสริม ภายใน 7 วันก่อนการทดสอบ

### **3.4 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง**

ใช้วิธีการเลือกตัวอย่างตามจุดมุ่งหมาย (Purposive Sampling) ตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าโดยสมัครใจของอาสาสมัคร หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการสุ่มลำดับปริมาณน้ำตาลที่จะได้รับในวันทดสอบ

### **3.5 ขนาดตัวอย่าง (Sample size)**

คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากการทำ pilot study โดยคำนวณจากปริมาตร FBF ในอาสาสมัคร 2 กลุ่ม คือ OHT และ ONT ที่ได้ดื่มสารละลายน้ำตาลซูโครสปริมาณ 30 กรัม ปริมาตร 200 มล. ใช้อาสาสมัครกลุ่มละ 3 คน และคำนวณเพื่อหาขนาดกลุ่มตัวอย่างจากค่าปริมาตร peak FBF ในขณะเกิด reactive hyperemia หลังดื่มสารละลายน้ำตาลซูโครสเป็นเวลา 30 นาที

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ซึ่งค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่ม OHT คือ  $16.43 \pm 1.16$  mL/100 mL tissue/min และกลุ่ม ONT คือ  $17.39 \pm 0.21$  mL/100 mL tissue/min

$$\begin{aligned} \text{กำหนดค่า} \quad \text{Alpha } (\alpha) &= 0.05 \\ Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} &= 1.96 \text{ (two tail)} \\ \text{Beta } (\beta) &= 0.10 \\ Z_{\beta} = Z_{0.01} &= 1.28 \text{ (power 90\%)} \\ &= \text{Pooled variance} \\ &= \frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \\ &= 0.69 \end{aligned}$$

$X_1$  = ค่าเฉลี่ย (mean) ของปริมาตร peak FBF ในขณะเกิด reactive hyperemia หลังตีมนสารละลายน้ำตาลซูโครสเป็นเวลา 30 นาที ของกลุ่ม OHT

$X_2$  = ค่าเฉลี่ย (mean) ของปริมาตร peak FBF ในขณะเกิด reactive hyperemia หลังตีมนสารละลายน้ำตาลซูโครสเป็นเวลา 30 นาที ของกลุ่ม ONT

จากนั้น คำนวณหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตร

$$\begin{aligned} n/\text{group} &= \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(X_1 - X_2)^2} \\ &= \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.69}{(16.43 - 17.39)^2} \\ &= 15.75 \sim 16 \text{ คน} \end{aligned}$$

คำนวณ Drop out 15% จากกลุ่มตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณ เท่ากับ 16

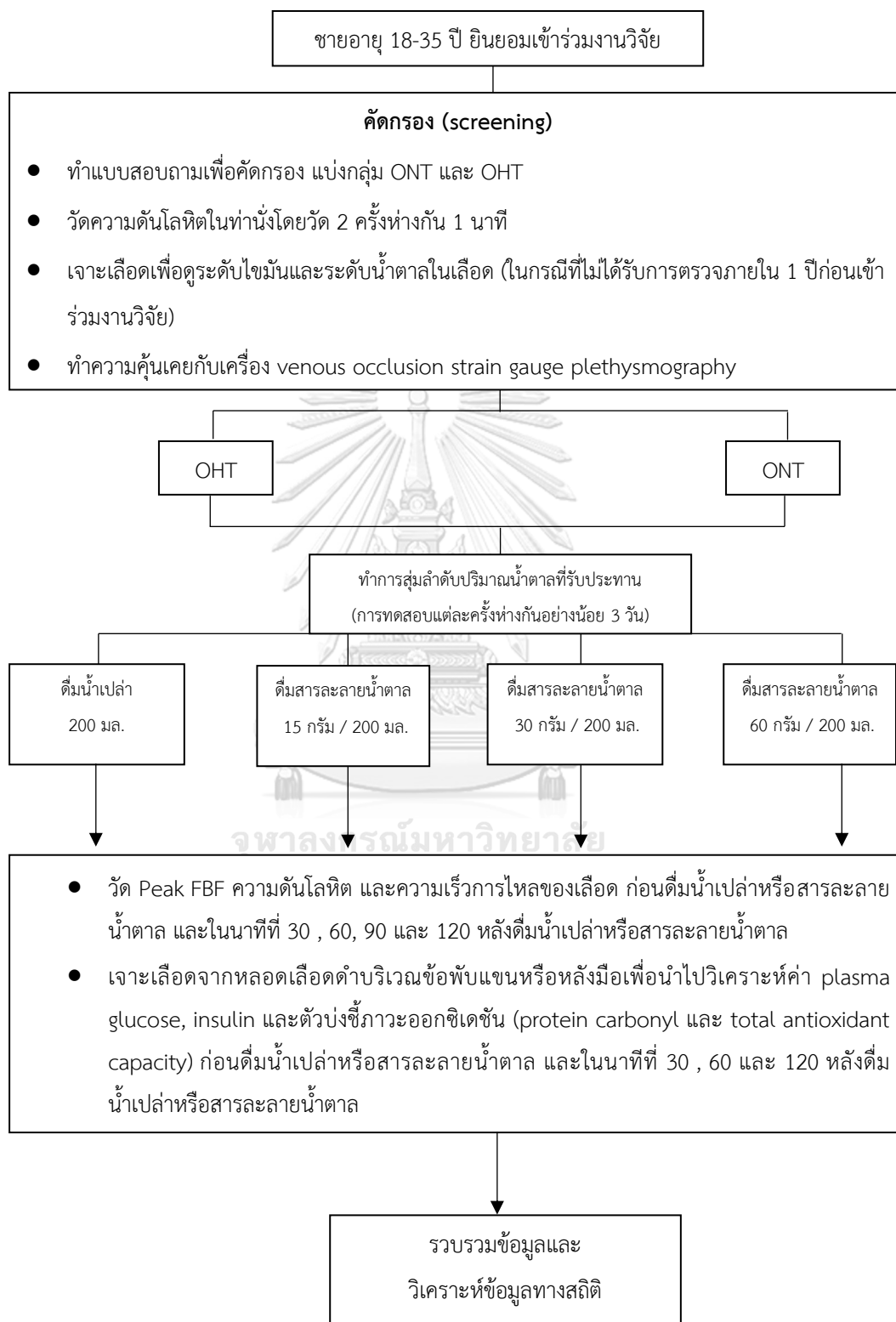
$$\begin{aligned} &= \frac{16 \times 15}{100} \\ &= 2.4 \end{aligned}$$

เพราะฉะนั้นจะต้องใช้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ  $16 + 2 = 18$  คน รวมทั้งสิ้นจำนวน 36 คน

### 3.6 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- 1) แบบบันทึกข้อมูล
- 2) เครื่องวัดปริมาตรการไหลของเลือด (Venous occlusion strain gauge plethysmography EC6, DE Hokanson Inc, WA, USA) พร้อมอุปกรณ์ และโปรแกรม NIVP3 software
- 3) Mercury-in-silastic circumference gauge (size 16, 20, 24, 28 cm.)
- 4) Arterial occlusion cuff จำนวน 2 ชุด
- 5) หมอนรองใต้แขน
- 6) คอมพิวเตอร์บันทึกข้อมูล
- 7) อุปกรณ์สำหรับเจาะเลือด
- 8) เครื่องมือและสารเคมีสำหรับทดสอบตัวบ่งชี้ภาวะออกซิเดชัน
- 9) เครื่องวัดความดันโลหิต Bedside monitor รุ่น BSM-6501
- 10) น้ำตาลซูโครส (น้ำตาลทราย)
- 11) เครื่องชั่งสาร

### 3.7 วิธีการดำเนินงานวิจัย



มีรายละเอียดดังนี้

การเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participants)

ผู้วิจัยติดต่อประกาศพร้อมข้อมูลการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครงานวิจัยโดยย่อที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และประชาสัมพันธ์ผ่านทาง Social network เช่น Facebook, Instagram และ Line

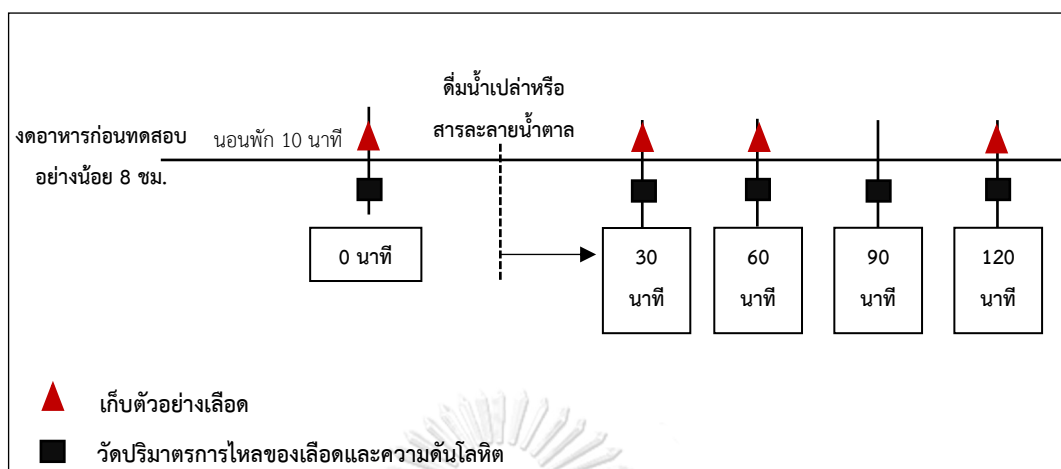
การขอความยินยอมจากอาสาสมัคร (Informed consent process)

ในวันทำการคัดกรอง ผู้วิจัยนัดพบอาสาสมัครที่ห้องปฏิบัติการทางเวชศาสตร์การกีฬา ชั้น 4 อาคารแพทยพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยให้ข้อมูลพร้อมทั้งอธิบายถึงวิธีการปฏิบัติต่ออาสาสมัคร รวมถึงตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาการตัดสินใจอย่างอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัย

การคัดกรองอาสาสมัคร

1. ก่อนวันนัดทำการคัดกรอง ผู้วิจัยติดต่ออาสาสมัครทางโทรศัพท์เพื่ออธิบายขั้นตอนการวิจัยและตอบข้อซักถามของอาสาสมัครทั้งหมด โดยผู้วิจัยจะสอบถามถึงกิจวัตรประจำวัน อาชีพหรือลักษณะงาน การออกกำลังกาย ประวัติการเจ็บป่วยและโรคประจำตัว เพื่อคัดกรองในเบื้องต้นด้วยแบบสอบถาม
2. อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์คัดกรองจากแบบสอบถามเบื้องต้น จะได้รับการนัดพบเพื่อตรวจคัดกรองทางห้องปฏิบัติการต่อไป
3. อาสาสมัครที่ได้รับการนัดพบเพื่อตรวจคัดกรองทางห้องปฏิบัติการ จะต้องงดรับประทานอาหารและเครื่องดื่ม ยกเว้น น้ำเปล่า เป็นเวลา 12 ชั่วโมงก่อนเวลาเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด (blood glucose) และระดับไขมันในเลือด (lipid profile) หากมีผลการตรวจเลือดจากการตรวจสุขภาพประจำปีภายใน 1 ปี สามารถดูผลจากใบตรวจสุขภาพแทนได้
4. อาสาสมัครจะได้รับการวัดความดันโลหิต วัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักวัดน้ำหนัก และส่วนสูง
5. อาสาสมัครจะได้ทำความเข้าใจเกี่ยวกับการทดสอบวัดการไหลของเลือดไปเลี้ยงแขน การวัดนี้มีลักษณะคล้ายกับการวัดความดันโลหิตโดยให้นอนวางแขนนิ่งๆ
6. เปิดโอกาสให้อาสาสมัครซักถามข้อสงสัยต่างๆ

### 3.8 แผนภูมิการทดลอง



### 3.9 กระบวนการในการทดสอบและการวัดผล

#### การเตรียมตัวของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ก่อนการทดสอบผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการแนะนำให้

1. งดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์อย่างน้อย 24 ชั่วโมง (75)
2. งดเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของคาเฟอีนอย่างน้อย 24 ชั่วโมง (75)
3. งดอาหารเสริม ยา หรือสมุนไพรที่มีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระ อย่างน้อย 7 วันก่อนทำการทดสอบ

ทำการทดสอบ

4. งดอาหารก่อนวันทดสอบอย่างน้อย 8 -10 ชั่วโมง แต่สามารถดื่มน้ำเปล่าได้
5. หลีกเลี่ยงกิจกรรมที่มีความหนักมาก (vigorous activity) อย่างน้อย 24 ชั่วโมง (76)

เมื่อผู้เข้าร่วมงานวิจัยมาถึงห้องปฏิบัติการควบคุมอุณหภูมิห้องไว้ที่ 24-25°C และพักในท่านอนหงาย 10 นาที จากนั้นวัดค่า baseline ได้แก่ วัดค่าสูงสุดของปริมาณการไหลของเลือดบริเวณแขน (peak FBF), ความดันโลหิต และเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำเพื่อนำไปวิเคราะห์ระดับน้ำตาลอินซูลิน และตัวบ่งชี้ภาวะเครียดออกซิเดชัน

#### การเตรียมสารละลายน้ำตาลซูโครส

1. ชั่งน้ำตาลซูโครสด้วยเครื่องชั่งสารในปริมาณ 15, 30 และ 60 กรัม
2. ละลายน้ำตาลซูโครสในน้ำเปล่าโดยกำหนดให้มีปริมาตรรวม 200 มิลลิลิตร (77)

### การดื่มสารละลายน้ำตาลซูโครส

หลังจากวัดค่า baseline อาสาสมัครดื่มน้ำเปล่าหรือสารละลายน้ำตาลซูโครส ปริมาตร 200 ภายในเวลา 5 นาที (78)

### การวัดระดับสูงสุดของปริมาณการไหลของเลือดบริเวณแขน

วัดปริมาณการไหลของเลือดบริเวณแขน (forearm blood flow) โดยใช้ venous occlusion strain gauge plethysmography ซึ่งเป็นวิธีการวัดแบบ non-invasive สามารถวัดอัตราการเปลี่ยนแปลงของปริมาณการไหลของเลือดต่อระยะเวลา 1 นาที (ml/100 ml of tissue/min) ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการไหลของเลือด (flow rate) ค่าที่วัดได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงความต้านทานไฟฟ้าจากการหดและขยายตัวของ strain gauge ที่พันอยู่บริเวณแขนส่วนล่าง (forearm) ในตำแหน่งที่มีเส้นรอบวงมากที่สุด เครื่องมือนี้ได้รับการทดสอบ validation มาแล้ว (79, 80) ก่อนทำการวัดมีการตั้งค่าเครื่องมือ โดยตั้งค่า venous occlusion cuff pressure ที่ 50 mm Hg ตั้งค่า mode เป็น strain gauge และ DC (vein) ตั้งค่า sensitivity ไว้ที่ 0.5% และใช้ software NIVP3 สำหรับ plethysmograph calibration ก่อนการวัดทุกครั้งทำการกด Check บน PC เพื่อตรวจสอบการทำงานที่ปกติของ plethysmograph

อาสาสมัครพักในท่านอนหงายเป็นเวลา 10 นาทีก่อนเริ่มการทดสอบ ทำการทดสอบโดยใช้แขนข้างที่ไม่ถนัด โดยจัดให้แขนส่วนล่างสูงกว่าระดับหัวใจ 30 องศา จากนั้นใช้ venous cuff พันบริเวณแขนส่วนบน arterial occlusion cuff พันข้อศอกบน venous cuff จากนั้นนำ wrist cuff พันบริเวณข้อมือ และ นำ strain gauge พันบริเวณที่มีเส้นรอบวงมากที่สุดของแขนส่วนปลาย โดยเลือกขนาดของ strain gauge ให้มีความยาวน้อยกว่าเส้นรอบวงของแขน 2-3 ซม.

วิธีการวัด resting FBF บั้มลมเข้า wrist cuff จะคงค่าความดันไว้ที่ความดันสูงกว่าค่าความดัน systolic ของอาสาสมัคร 30 มม.ปรอท เพื่อปิดกั้นเลือดที่จะไปเลี้ยงบริเวณมือ และเริ่มบันทึกข้อมูลเป็นเวลา 3 นาทีด้วยโปรแกรม NIVP3 software ขณะบันทึกเครื่อง rapid cuff inflation จะบั้มลมเข้าสู่ venous cuff ที่ความดัน 50 มม.ปรอท เป็นระยะเวลา 5 วินาทีและปล่อยลมออก 10 วินาที ซ้ำ ๆ ทุก 15 วินาที

วิธีการวัด Peak FBF เป็นการวัด blood flow ขณะเกิด reactive hyperemia ซึ่งเกิดต่อเนื่องจากการวัด resting FBF ทำให้เกิด reactive hyperemia โดยการบั้มลมเข้าสู่ arterial occlusion cuff จนกระทั่งมีความดันมากกว่า SBP ประมาณ 60 มม.ปรอท เป็นเวลา 5 นาที เมื่อครบ 5 นาที ทำการปล่อยลมออกจาก arterial occlusion cuff อย่างรวดเร็วแล้วทำการบันทึกค่า blood flow ขณะเกิด reactive hyperemia เป็นเวลา 5 นาที ค่า Peak FBF เป็นค่า blood flow ที่สูงที่สุด ที่บันทึกได้ขณะเกิด reactive hyperemia



การวัดการไหลของเลือดบริเวณแขนจะทำการวัดก่อนดื่มน้ำเปล่าหรือสารละลายน้ำตาลซูโครส และในนาที่ที่ 30, 60, 90 และ 120 หลังดื่มน้ำเปล่าหรือสารละลายน้ำตาลซูโครส

การคำนวณการเปลี่ยนแปลงค่า peak FBF (change of peak FBF)

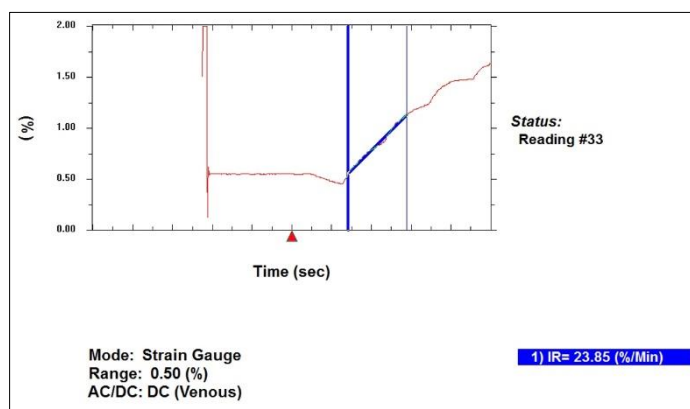
change of peak FBF = ค่า peak FBF (เวลาต่างๆ) – ค่า peak FBF (นาที่ที่ 0)  
มีหน่วยเป็น mL/100mLtissue/min



ภาพที่ 1 เครื่อง venous occlusion strain gauge plethysmography และ rapid cuff inflation สำหรับใช้วัดการไหลของเลือดบริเวณแขน



ภาพที่ 2 การจัดทำทางของอาสาสมัครขณะวัดการไหลของเลือดบริเวณแขน



ภาพที่ 3 การแสดงผลของโปรแกรม NIVP3 ขณะเกิด peak FBF

### การวัดความดันโลหิตบริเวณแขน

วัดความดันโลหิตโดยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ พัน cuff ของเครื่องวัดความดันบริเวณแขนท่อนบนของอาสาสมัคร โดยทำการวัดที่แขนข้างตรงข้ามกับข้างที่ทำการวัด ปริมาตรกรไหลของเลือด ขณะวัดอาสาสมัครต้องนอนนิ่ง ๆ ขยับตัวให้น้อยที่สุดตลอดการวัด ซึ่งการวัดความดันโลหิตจะวัดพร้อมกับ peak FBF ขณะที่เกิด reactive hyperemia โดยทำการวัดความดันโลหิตก่อนดื่ม น้ำเปล่าหรือสารละลายน้ำตาลซูโครส และในเวลาที่ 30, 60, 90 และ 120 หลังดื่ม น้ำเปล่าหรือสารละลายน้ำตาลซูโครส ความดัน SPB และ DBP ถูกนำมาคำนวณเป็นค่า mean arterial pressure (MAP) โดยใช้สูตร  $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$

### การคำนวณค่า forearm vascular resistance at peak FBF (peak FVR)

คำนวณค่า peak FVR โดยใช้สูตร  $peak FVR = MAP / peak FBF$  และมีหน่วยเป็น mmHg.mL/100mL tissue/min

### การเก็บและวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

การเก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับแขนหรือหลังมือ ประมาณ 8 ซีซี (น้อยกว่าสอง ซ้อนชา) ต่อครั้งที่เจาะ โดยจะมีปริมาณรวม 32 ซีซี (มากกว่าสองซ้อนโต๊ะเล็กน้อย) ต่อครั้งที่ทำการทดสอบ

การเก็บตัวอย่างเลือดกระทำโดยผู้เชี่ยวชาญด้วยวิธีการและอุปกรณ์ปลอดเชื้อ เพื่อรักษาสภาพของเลือดให้สมบูรณ์ โดยตัวอย่างเลือดที่ได้จะถูกนำไปตรวจวัด

1) ระดับไขมันในเลือด (total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL) ตัวอย่างเลือดจะถูกบรรจุในหลอด lithium heparin

- 2) ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด ตัวอย่างเลือดจะถูกบรรจุในหลอด sodium fluoride
- 3) ระดับอินซูลินในเลือด ตัวอย่างเลือดจะถูกบรรจุในหลอดเป็น clotted blood
- 4) ตัวบ่งชี้ภาวะเครียดออกซิเดชัน (protein carbonyl และ total antioxidant capacity)

ตัวอย่างเลือดที่จะนำไปวิเคราะห์ระดับน้ำตาลกลูโคสและไขมันในเลือด นำส่งที่ห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูง อัครภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตัวอย่างเลือดที่จะนำไปวิเคราะห์อินซูลิน นำส่งที่ศูนย์ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และตัวอย่างเลือดที่จะนำไปวิเคราะห์หาระดับตัวบ่งชี้ภาวะเครียดออกซิเดชัน นำไปทำการปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 3,500 รอบต่อนาทีเป็นระยะเวลา 5 นาที ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เพื่อแยก plasma ออกจากเม็ดเลือดแดง ดูดเก็บเฉพาะ plasma นำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส สำหรับรอการวิเคราะห์

#### การตรวจวัดระดับไขมันในเลือด

ส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูง อัครภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย

- Cholesterol ตรวจวัดด้วยวิธี Enzymatic (Intra-assay CV 1.4%, Inter-assay CV 1.8%)
- Triglyceride ตรวจวัดด้วยวิธี Glycerol Phosphate Oxidase (Intra-assay CV 0.89%, Inter-assay CV 2.2%)
- LDL ตรวจวัดด้วยวิธี Liquid Selective Detergent (Intra-assay CV 1.0%, Inter-assay CV 2.2%)
- HDL ตรวจวัดด้วยวิธี Accelerator Selective Detergent (Intra-assay CV 1.9%, Inter-assay CV 3.0%)

#### การตรวจวัดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด

ส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูง อัครภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ด้วยวิธี Enzymatic (Hexokinase/ G-6-PDH) (Intra-assay CV 1.1%, Inter-assay CV 2.0%)

### การตรวจวัดระดับอินซูลินในเลือด

ส่งตรวจที่ศูนย์ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ด้วยวิธี Chemiluminescence immunoassay (CLIA) (Intra-assay CV 4.0%, Inter-assay CV 5.1%)

### การตรวจวัดระดับตัวบ่งชี้ภาวะเครียดออกซิเดชัน

ตรวจวัดที่ห้องปฏิบัติการทางเคมี 806 ชั้น 8 อาคารแพทยพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### การตรวจวัดระดับ Protein carbonyl

ปริมาณ protein carbonyl ใน plasma สามารถตรวจได้โดยวิธี spectrophotometric DNPH assay (81) (Intra-assay CV 8.9%, Inter-assay CV 11.7%) มีวิธีการดังนี้

#### การเตรียมสารเคมี

1. Trichloroacetic acid (TCA) (20% w/v)
  - 1.1 เติม TCA (MW = 163.40) 20 g แล้วเติมน้ำกลั่นจนได้ปริมาตร 100 mL
2. Dinitrophenylhydrazine (DNPH) (10 mM DNPH ใน 2 N hydrochloric acid (HCl))
  - 2.1 ชั่ง DNPH (MW=198.14) 0.991 g ละลายใน 2 N HCl 500 mL
3. Ethanol: Ethyl acetate (1:1)
  - 3.1 ผสม ethanol 500 mL กับ ethyl acetate 500 mL ให้เข้ากัน
4. Guanidine hydrochloride (GdmCl) (6 M GdmCl และ 0.5 M potassium phosphate, monobasic (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), pH 2.5)
  - 4.1 ชั่ง KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (MW=136.092) 34.023 g และ GdmCl (MW=95.53) 286.6 g
  - 4.2 นำสารในข้อ 5.1 ละลายในน้ำกลั่นปริมาตร 300 mL
  - 4.3 ปรับ pH ให้ได้ 2.5 แล้วเติมน้ำกลั่นจนได้ปริมาตร 500 mL

#### รายละเอียดและขั้นตอนการทดสอบ

1. เจือจาง plasma ด้วยน้ำกลั่น 50 เท่า โดยปิเปต plasma 10  $\mu$ L ใส่หลอดขนาด 1.5 mL ที่มีน้ำกลั่นอยู่ 490  $\mu$ L ผสมให้เข้ากันโดยใช้ vortex mixer

2. เติม DNPH ลงในหลอดขนาด 1.5 mL 3 หลอด หลอดละ 250  $\mu$ L และอีก 1 หลอดเติม 2N HCl 250  $\mu$ L เพื่อใช้เป็นหลอด blank
3. ปิเปต plasma ที่เจือจางแล้ว ใส่ลงในหลอดที่มี DNPH และหลอด blank หลอดละ 62.5  $\mu$ L แล้วผสมให้เข้ากันโดยใช้ vortex mixer
4. นำทุกหลอดไป incubate ที่อุณหภูมิห้องในที่มืดเป็นเวลา 60 นาที
5. เติม 20% TCA ที่แช่เย็นไว้ปริมาตร 300  $\mu$ L ลงไปทุกหลอดผสมให้เข้ากันโดยใช้ vortex mixer
6. วางหลอดไว้บนน้ำแข็งเป็นเวลา 10 นาที แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ 10,000 $\times$ g อุณหภูมิ 4°C เป็นเวลา 15 นาที
7. เทส่วนใสด้านบนทิ้งคว่ำหลอดบนกระดาษทิชชู เป็นเวลา 10 นาทีแล้วเติม Ethanol: Ethyl acetate 625  $\mu$ L ลงในทุกหลอดปั่นเหวี่ยงที่ 10,000 $\times$ g อุณหภูมิ 4°C เป็นเวลา 20 นาที
8. เทส่วนใสด้านบนทิ้งคว่ำหลอดบนกระดาษทิชชู เป็นเวลา 10 นาที แล้วเติม GdmCl 625  $\mu$ L ผสมให้เข้ากันโดยใช้ vortex mixer แล้วนำไป incubate บน heat box ที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 30 นาที เพื่อละลายตะกอน
9. ปิเปตสารจากข้อ 8 มา 200  $\mu$ L ลงใน 96-well plate แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 375 nm
10. วัดความเข้มข้นของโปรตีนแต่ละตัวอย่างด้วย BCA assay
11. การคำนวณปริมาณ Protein carbonyl  

$$\text{Protein carbonyl (nmol/mg protein)} = \frac{\text{Absorbance}_{375} \times 45.45}{\text{Total protein concentration (mg/mL)}}$$

### การตรวจวัดระดับ total antioxidant capacity

Total antioxidant capacity ใน plasma สามารถตรวจได้โดยวิธี ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) assay (82) (Intra-assay CV 1.9%) มีวิธีการดังนี้

#### การเตรียมสารเคมี

1. Phosphate buffer saline (1X PBS) (10 mM sodium phosphate, dibasic ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), pH 7.4 และ 0.14 M sodium chloride (NaCl))

1.1 ชั่ง  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (MW=141.98) 1.42 g และ NaCl (MW= 58.44) 8.18 g

1.2 ละลายในน้ำกลั่นปริมาตร 800 mL

1.3 ปรับ pH ให้ได้ 7.4 แล้วเติมน้ำกลั่นจนได้ปริมาตร 1000 mL

2. 5mM ABTS (2,2'-azino-bis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) ใน 1XPBS 50 mL

2.1 ชั่ง ABTS (MW = 584.7) 0.1372 g

2.2 ละลายใน 1XPBS ปริมาตร 50 mL

3. 2mM AAPH (2,2-azobis(2-aminopropane) dihydrochloride) ใน 1XPBS 100 mL

3.1 ชั่ง AAPH (MW = 271.2) 0.0271 g

3.2 ละลายใน 1XPBS ปริมาตร 50 mL

4. ABTS+•

4.1 ปิเปต 5mM ABTS มา 10 mL

4.2 ปิเปต 2mM AAPH มา 10 mL

4.3 ผสมสารละลายให้เป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นนำไปต้มที่อุณหภูมิ 68 °C นาน 40 นาที (สีเขียวมะกอกเข้ม)

4.4 นำมาวางทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง จนกว่าสารละลาย ABTS+• เย็นลง

4.5 นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 734 nm ให้ได้  $0.650 \pm 0.020$  nm. โดยปรับด้วย 1XPBS

#### การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน (Ascorbic acid (AA) or Vitamin C) ความเข้มข้น 0.25 0.5 และ 1 mM

1. ชั่ง AA (MW = 176.12) มา 0.881 g + น้ำกลั่น 50 mL = Std. 100 mM AA

2. ปิเปตจาก Std. 100 mM AA มา 100  $\mu$ L + น้ำกลั่น 900  $\mu$ L = Std. 10 mM AA
3. ปิเปตจาก Std. 10 mM AA มา 100  $\mu$ L + น้ำกลั่น 900  $\mu$ L = Std. 1 mM AA
4. ปิเปตจาก Std. 1 mM AA มา 500  $\mu$ L + น้ำกลั่น 500  $\mu$ L = Std 0.5 mM AA
5. ปิเปตจาก Std. 0.5 mM AA มา 500  $\mu$ L + น้ำกลั่น 500  $\mu$ L = Std. 0.25 mMAA

#### การเตรียมสารตัวอย่าง

เจาะจาง plasma ด้วยน้ำกลั่น 4 เท่า โดยปิเปต plasma 10  $\mu$ L ใส่หลอดขนาด 1.5 mL ที่มีน้ำกลั่นอยู่ 30  $\mu$ L ผสมให้เข้ากันโดยใช้ vortex mixer

#### รายละเอียดและขั้นตอนการทดสอบ

1. ปิเปต plasma ที่เจาะจางแล้ว 5  $\mu$ L ลงใน 96-well plate
2. ปิเปตสาร ABTS+• 295  $\mu$ L ลงใน 96-well plate ที่มี plasma อยู่
3. นำไป incubate ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 10 นาที
4. นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 734 nm
5. คำนวณปริมาณ total antioxidant capacity (%AA, %antioxidant activity)

$$\%AA = \frac{OD_{\text{Blank}} - OD_{\text{Sample}}}{OD_{\text{Blank}}} \times 100$$

VCEAC (mM) = %AA  $\div$  slope ของ Std. Curve (%AA vs. Std. Vit. C conc.)

VCEAC (mg/L) = VCEAC (mM)  $\times$  MW ของ Vit. C (176.12)

#### สถานที่ทำการวิจัย

ห้องปฏิบัติการ สาขาเวชศาสตร์การกีฬา ชั้น 4 และห้องปฏิบัติการทางเคมี 806 ชั้น 8  
ภาควิชาชีวเคมี อาคารแพทยพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 3.10 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1) แสดงผลข้อมูลน้ำหนัก, ส่วนสูง, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, plasma glucose, insulin และความดันโลหิต ด้วยค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

2) วิเคราะห์ตัวแปรทางสถิติ

- วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มของข้อมูลคุณลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครใช้สถิติ Unpaired t test

- วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างช่วงเวลาภายในกลุ่มเดียวกัน two-way ANOVA (mix model) ร่วมกับ Bonferroni correction

- วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มในแต่ละช่วงเวลาโดยใช้สถิติ two-way ANOVA (mix model) ร่วมกับ Bonferroni correction

- วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และ oxidative stress โดยใช้สถิติ Pearson's correlation

3) ทดสอบสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

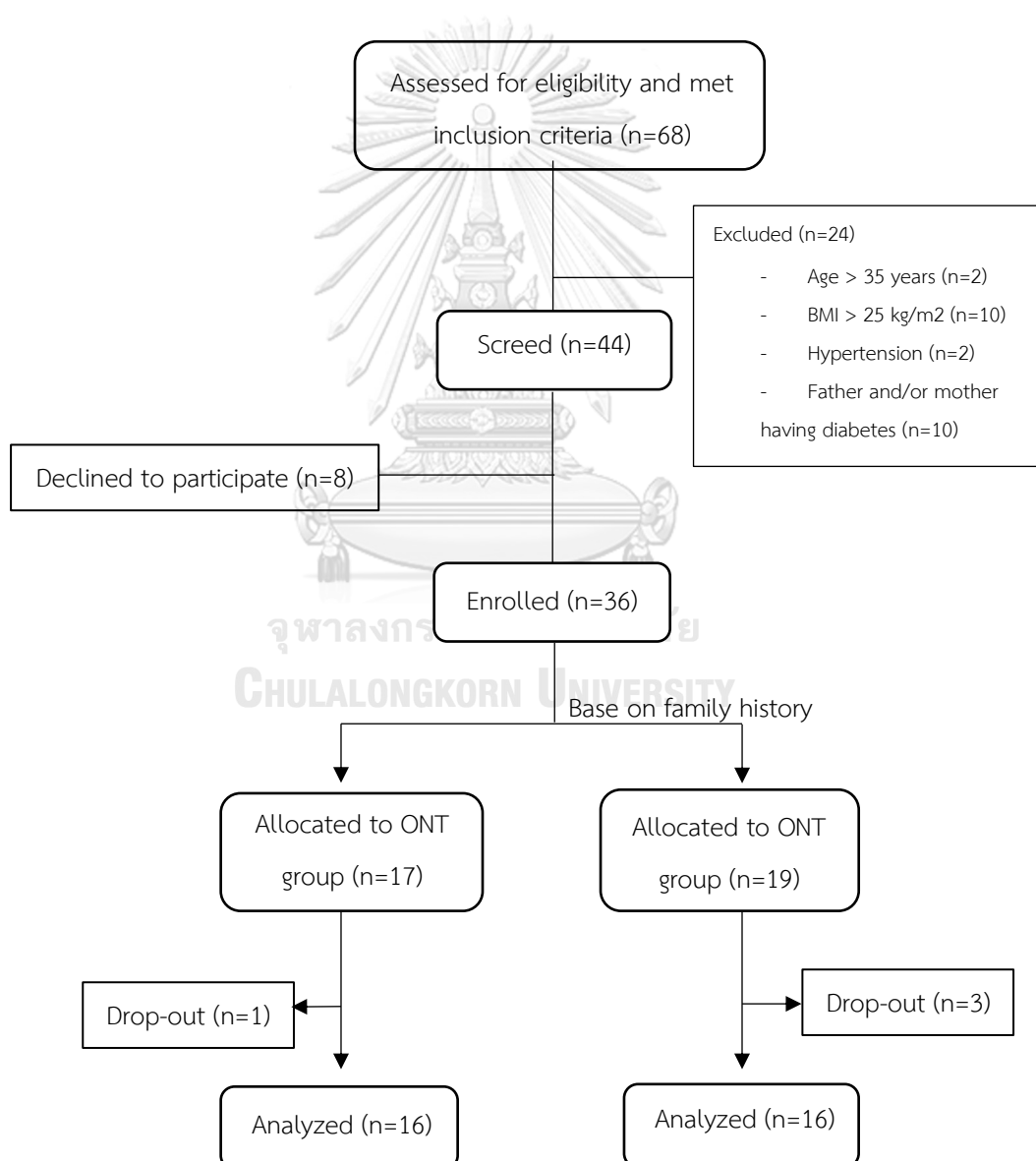
4) การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม GraphPad Prism version 8.0



## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษาครั้งนี้มีอาสาสมัครสนใจเข้าร่วมทั้งหมด 68 คน ไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า 24 คน เหลืออาสาสมัครผ่านเข้ารับการคัดกรอง 44 คน ขอถอนตัวออกจากโครงการหลังจากผ่านการคัดกรอง 8 คน จึงเหลืออาสาสมัครเข้าร่วมการทดสอบ 36 คน แบ่งกลุ่มตามประวัติการเป็นและไม่เป็นความดันโลหิตสูงของบิดามารดา ได้เป็นกลุ่ม OHT 19 คน และกลุ่ม ONT 17 คน ระหว่างเก็บข้อมูลอาสาสมัครขอถอนตัวออกจากโครงการ 4 คน จึงเหลืออาสาสมัคร 32 คน (ดังภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 Consort flow diagram

#### 4.1 คุณลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร

จากผลการวิจัยในผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 32 คน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร (ตารางที่ 2) ระหว่างอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม ( $P>0.05$ )

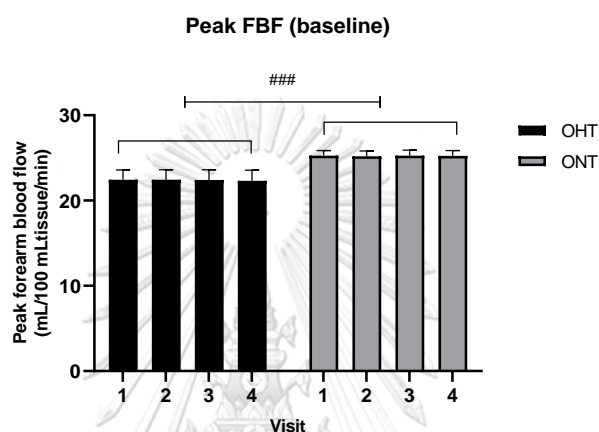
ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  S.D.) ของคุณลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม

Participant characteristics	OHT (n=16)	ONT (n=16)	P value
Age (y)	25.1 $\pm$ 5.5	24.9 $\pm$ 4.7	0.89
Weight (kg)	63.6 $\pm$ 7.7	68.5 $\pm$ 9.1	0.11
Height (cm)	173.1 $\pm$ 7.9	174.2 $\pm$ 6.5	0.68
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.2 $\pm$ 1.7	22.5 $\pm$ 2.1	0.06
SBP (mmHg)	115.7 $\pm$ 8.6	116.3 $\pm$ 9.2	0.84
DBP (mmHg)	65.6 $\pm$ 6.8	69.0 $\pm$ 9.0	0.24
Forearm circumference (cm)	25.0 $\pm$ 1.2	25.6 $\pm$ 1.4	0.22
Fasting plasma glucose (mg/dl)	86.3 $\pm$ 6.4	88.7 $\pm$ 5.3	0.25
Total cholesterol (mg/dl)	173.5 $\pm$ 29.9	183.7 $\pm$ 22.5	0.28
HDL-C (mg/dl)	48.6 $\pm$ 11.0	51.1 $\pm$ 9.3	0.48
LDL-C (mg/dl)	106.8 $\pm$ 26.6	117.5 $\pm$ 23.7	0.24
Triglyceride (mg/dl)	91.8 $\pm$ 53.4	78.4 $\pm$ 27.1	0.38
History of hypertensive parent(s)			
- Father only	7	-	-
- Mother only	7	-	-
- Both parents	2	-	-

BMI: Body Mass Index, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood pressure, HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol

## 4.2 ผลการตอบสนองของปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ

จากการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า Peak FBF ก่อนรับประทานน้ำตาลซูโครส (baseline) ในการทดสอบทั้ง 4 ครั้ง ภายในกลุ่มเดียวกัน ทั้งกลุ่ม OHT และ ONT ( $P > 0.05$ ) แต่พบว่าค่าเฉลี่ยของ peak FBF (baseline) ของกลุ่ม OHT ต่ำกว่ากลุ่ม ONT ( $22.40 \pm 1.17$  vs  $25.23 \pm 0.62$  mL/100mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ) (ดังภาพที่ 5)



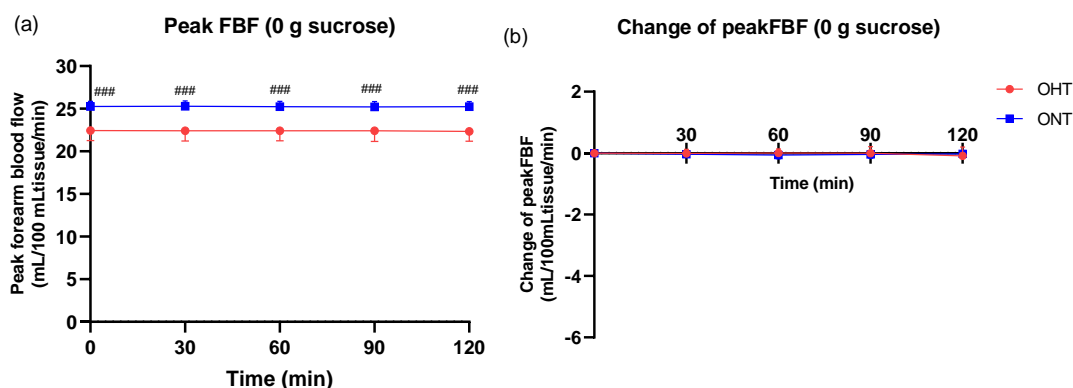
ภาพที่ 5 ค่า Peak FBF ก่อนรับประทานน้ำตาลซูโครสในการทดสอบแต่ละครั้งของกลุ่ม OHT และ ONT

### แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.0001$ )

## ผลการตอบสนองของปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการดื่มน้ำเปล่า (น้ำตาลซูโครส 0 กรัม)

ค่า Peak FBF ที่ระยะเวลาต่างๆ ของทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อได้รับน้ำเปล่าไม่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น ( $P > 0.05$ ) แต่พบว่าค่า Peak FBF ทุกช่วงเวลาของกลุ่ม OHT ต่ำกว่า กลุ่ม ONT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.0001$ ) (ดังภาพที่ 6a)

และไม่พบความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า Peak FBF ระหว่างกลุ่มในทุกช่วงเวลา ( $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 6b)



ภาพที่ 6 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม  
ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 0 กรัม

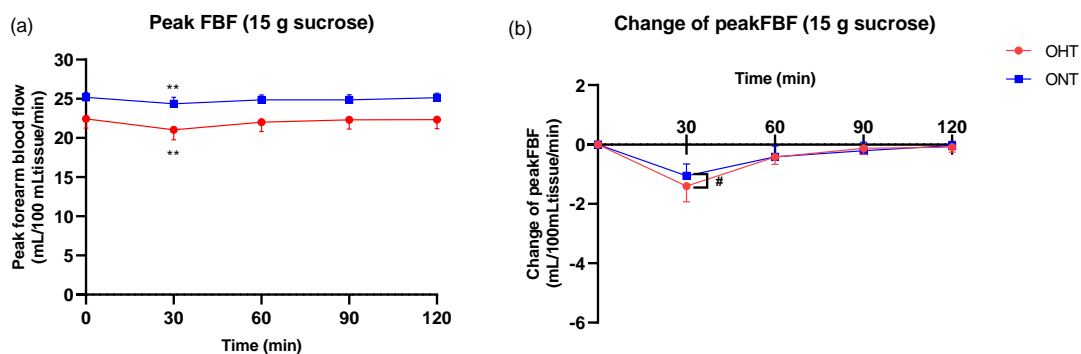
### แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.0001$ )

ผลการตอบสนองของปริมาตรกรไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 15 กรัม

หลังจากได้รับน้ำตาลซูโครส 15 กรัม พบว่าค่า Peak FBF ที่เวลา 30 นาทีของกลุ่ม OHT มีการลดลงเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $21.04 \pm 1.28$  vs  $22.44 \pm 1.18$  mL/100 mL tissue/min,  $P < 0.01$ ) และมีค่าต่ำกว่านาที่ที่ 90 และ 120 ( $P < 0.05$ )

เช่นเดียวกันกับกลุ่ม ONT ที่มีการลดลงของค่า Peak FBF ที่ 30 นาที เมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $24.13 \pm 0.80$  vs  $25.19 \pm 0.62$  mL/100 mL tissue/min,  $P < 0.01$ ) และมีค่าต่ำกว่านาที่ที่ 90 และ 120 ( $P < 0.05$ ) (ดังภาพที่ 7a)

การเปลี่ยนแปลงของค่า Peak FBF ที่เวลา 30 นาที ของกลุ่ม OHT ลดต่ำกว่ากลุ่ม ONT ( $-1.40 \pm 0.53$  vs  $-1.06 \pm 0.40$  mL/100 mL tissue/min,  $P = 0.0037$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ในช่วงเวลาอื่น ( $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 7b)



ภาพที่ 7 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม  
ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 15 กรัม

\*\* แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาที่ 30 กับเวลาที่ 0 ( $P < 0.01$ )

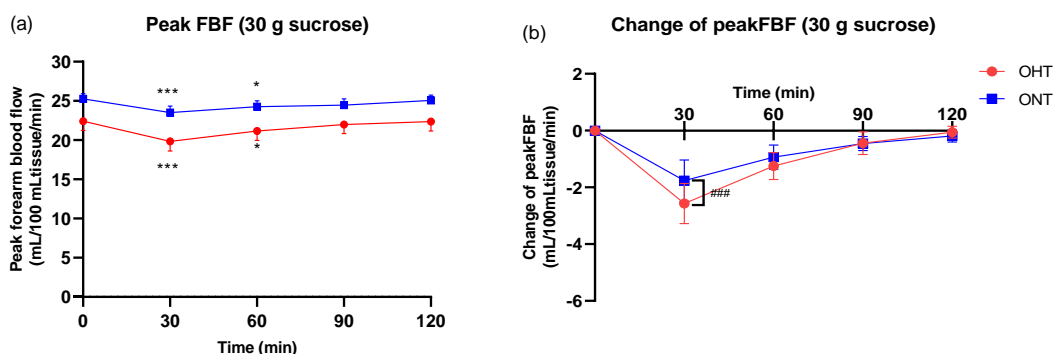
# แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.05$ )

#### ผลการตอบสนองของปริมาตรการไหลของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 30 กรัม

หลังจากได้รับน้ำตาลซูโครส 30 กรัม พบว่าค่า Peak FBF ที่เวลา 30 นาทีของกลุ่ม OHT มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับเวลาที่ 0 ( $19.85 \pm 1.24$  vs  $22.42 \pm 1.19$  mL/100 mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ) และมีค่าต่ำกว่าเวลาที่ 60 ( $P = 0.0187$ ), 90 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) อีกทั้งยังพบว่าในเวลาที่ 60 ค่า peak FBF ต่ำกว่าเวลาที่ 0 ( $P = 0.0331$ )

ค่า Peak FBF ของกลุ่ม ONT ลดลงในเวลาที่ 30 เมื่อเทียบกับเวลาที่ 0 ( $23.50 \pm 0.84$  vs  $25.27 \pm 0.65$  mL/100 mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ) และมีค่าต่ำกว่าเวลาที่ 60 ( $P = 0.0271$ ), 90 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) และยังพบว่าค่า peak FBF ในเวลาที่ 60 ต่ำกว่าเวลาที่ 0 ( $P = 0.0068$ ) (ดังภาพที่ 8a)

นอกจากนี้ยังพบว่าในเวลาที่ 30 กลุ่ม OHT มีการเปลี่ยนแปลงของค่า Peak FBF ที่ลดลงมากกว่ากลุ่ม ONT ( $-2.57 \pm 0.71$  vs  $-1.77 \pm 0.73$  mL/100mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ) (ดังภาพที่ 8b)



ภาพที่ 8 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม  
ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 30 กรัม

\*, \*\*\* แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $P < 0.05$  และ  $P < 0.0001$  ตามลำดับ)

### แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.0001$ )

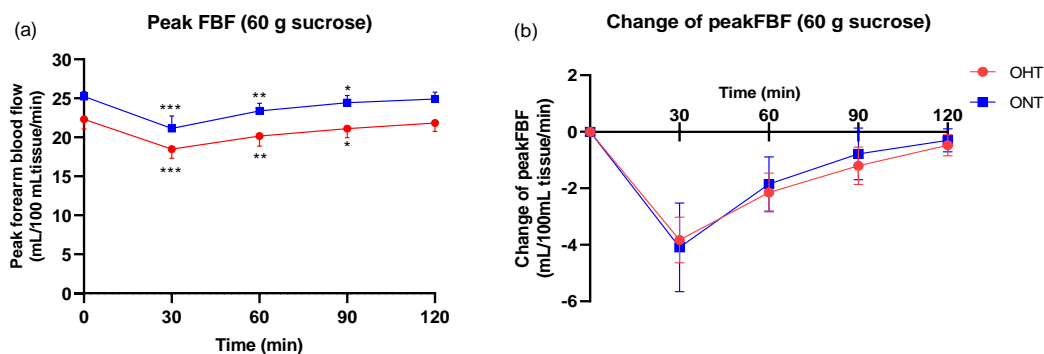
#### ผลการตอบสนองของปริมาตรกรรไกรของเลือดบริเวณแขนต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 60 กรัม

หลังจากได้รับน้ำตาลซูโครส 60 กรัม พบว่ากลุ่ม OHT มีค่า peak FBF ในนาที่ที่ 30 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $18.49 \pm 1.16$  vs  $22.32 \pm 1.24$  mL/100 mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ) และมีค่าต่ำกว่านาที่ที่ 60 ( $P = 0.0008$ ), 90 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) และยังพบว่า peak FBF นาที่ที่ 60 มีค่าต่ำกว่านาที่ที่ 0 และ 120 ( $P < 0.01$ ) อีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าค่า peak FBF นาที่ที่ 90 ต่ำกว่านาที่ที่ 0 ( $P = 0.0464$ )

เช่นเดียวกับกับกลุ่ม ONT ค่า peak FBF ในนาที่ที่ 30 มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $21.14 \pm 1.60$  vs  $25.23 \pm 0.64$  mL/100 mL tissue/min,  $P < 0.0001$ ) และมีค่าต่ำกว่านาที่ที่ 60, 90 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) และยังพบว่าค่า peak FBF นาที่ที่ 60 มีค่าต่ำกว่านาที่ที่ 0 ( $P < 0.0001$ ), 90 ( $P = 0.0012$ ) และ 120 ( $P < 0.001$ ) และค่า peak FBF นาที่ที่ 90 ยังมีค่าต่ำกว่านาที่ที่ 0 ( $P = 0.0433$ ) (ดังภาพที่ 9a)

การเปลี่ยนแปลงของค่า Peak FBF ของทั้งกลุ่ม OHT และ ONT ลดลงมากที่สุดในนาที่ที่ 30 ( $-3.83 \pm 0.81$  vs  $-4.09 \pm 1.57$  mL/100mL tissue/min,  $P > 0.05$ ) และค่า peak FBF ค่อยๆ กลับเข้าสู่ค่าเริ่มต้นใน 120 นาที โดยการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวของทั้ง 2 กลุ่มเป็นไปในลักษณะเดียวกัน

ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ในทุกช่วงเวลา ( $P < 0.05$ ) (ดังภาพที่ 9b)



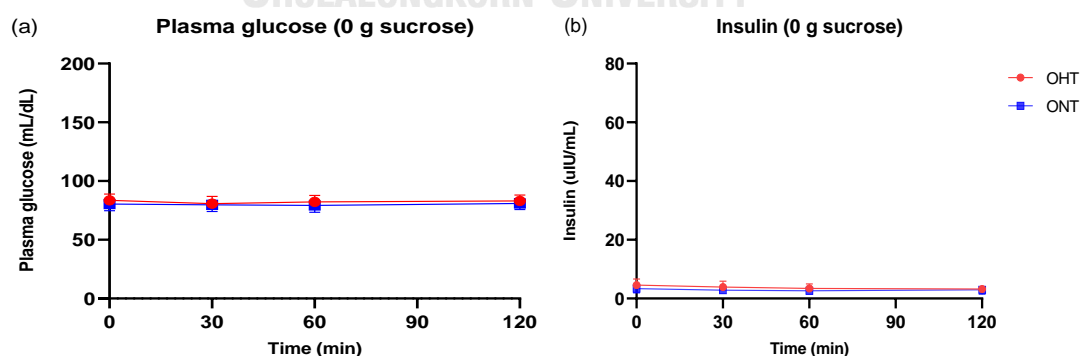
ภาพที่ 9 ค่า Peak FBF (a) และ change of peak FBF (b) ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 60 กรัม

\*, \*\*, \*\*\* แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับนาที่ 0 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  และ  $P < 0.0001$  ตามลำดับ)

#### 4.3 ผลการตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการรับประทาน น้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ

ผลการตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการดื่มน้ำเปล่า (น้ำตาลซูโครส 0 กรัม)

ระดับ plasma glucose และ insulin ก่อนและหลังดื่มน้ำเปล่าของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 10a) และไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มในทุกช่วงเวลา ( $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 10b)



ภาพที่ 10 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังดื่มน้ำเปล่าของทั้ง 2 กลุ่ม

ผลการตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณ 15 กรัม

หลังได้รับน้ำตาลซูโครสปริมาณ 15 กรัม เป็นเวลา 30 นาที ระดับ plasma glucose ของกลุ่ม OHT เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $110.94 \pm 13.04$  vs  $81.25 \pm 6.67$  mg/dL,  $P < 0.0001$ ) และมีระดับสูงกว่านาที่ที่ 60 และ 120 ( $P < 0.0001$ )

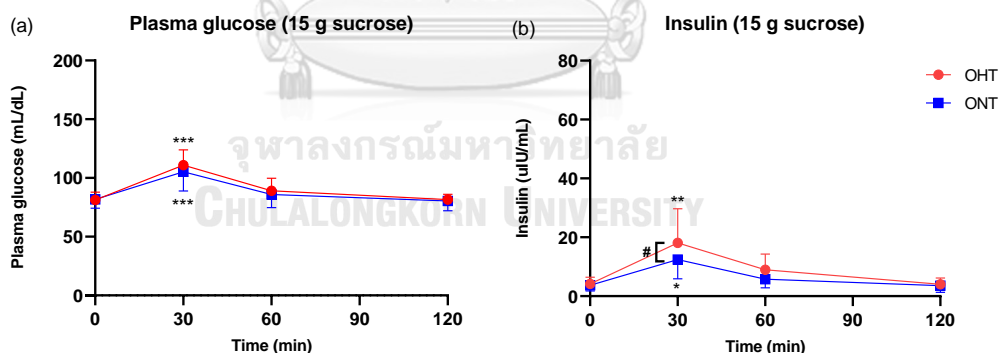
เช่นเดียวกับกลุ่ม ONT ระดับ plasma glucose นาที่ที่ 30 เพิ่มขึ้นจากนาที่ที่ 0 ( $105.31 \pm 16.37$  vs  $81.69 \pm 7.44$  mg/dL,  $P < 0.0001$ ) และมีระดับสูงกว่านาที่ที่ 60 และ 120 ( $P < 0.0001$ )

แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของระดับ plasma glucose ระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ในทุกช่วงเวลา (ดังภาพที่ 11a)

ระดับ insulin ของกลุ่ม OHT ที่เวลา 30 นาที เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $18.10 \pm 11.57$  vs  $4.16 \pm 2.28$  uIU/mL,  $P = 0.0038$ ) และมีค่าสูงกว่านาที่ที่ 120 ( $P = 0.0034$ )

ระดับ insulin ของกลุ่ม ONT เวลา 30 นาที ที่เพิ่มขึ้นจากที่ 0 ( $12.41 \pm 6.48$  vs  $3.67 \pm 1.93$  uIU/mL,  $P = 0.0140$ ) และมีค่าสูงกว่านาที่ที่ 120 ( $P = 0.0115$ )

อีกทั้งยังพบว่าระดับ insulin ที่เวลา 30 นาทีของกลุ่ม OHT มีค่าสูงกว่ากลุ่ม ONT ( $P = 0.0134$ ) (ดังภาพที่ 11b)



ภาพที่ 11 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังได้รับน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 15 กรัม ของทั้ง 2 กลุ่ม

\*, \*\*, \*\*\* แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  และ  $P < 0.0001$  ตามลำดับ)

# แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.05$ )



ผลการตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณ 30 กรัม

หลังจากได้รับน้ำตาลซูโครสปริมาณ 30 กรัม ระดับ plasma glucose ของกลุ่ม OHT สูงขึ้นในนาที่ที่ 30 เมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $124.50 \pm 15.91$  vs  $81.63 \pm 5.32$  mg/dL,  $P < 0.0001$ ) และมีค่าสูงกว่านาที่ที่ 60 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) อีกทั้งยังพบว่านาที่ที่ 60 มีระดับสูงกว่านาที่ที่ 0 ( $P = 0.0012$ ) และ 120 ( $P = 0.0006$ )

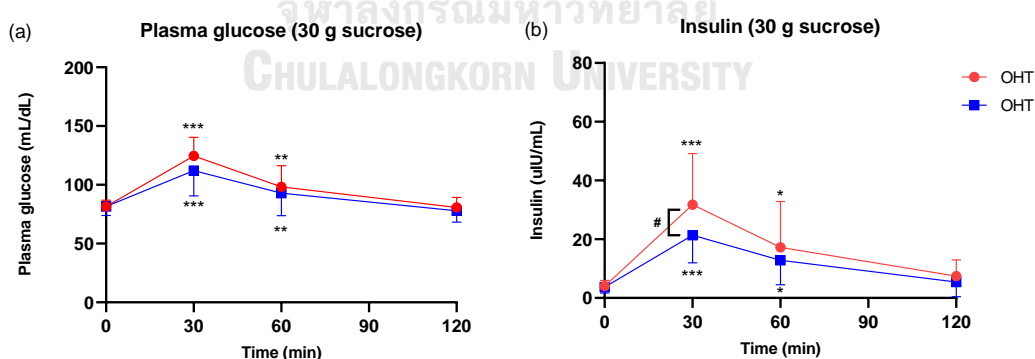
ระดับ plasma glucose ของกลุ่ม ONT ที่เวลา 30 นาที สูงขึ้นจากนาที่ที่ 0 ( $115.50 \pm 81.69$  vs  $81.69 \pm 7.65$  mg/dL,  $P < 0.0001$ ) และมีค่าสูงกว่านาที่ที่ 60 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) และยังพบว่านาที่ที่ 60 สูงกว่านาที่ที่ 120 ( $P = 0.0071$ )

ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของระดับ plasma glucose ระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ในทุกช่วงเวลา (ดังภาพที่ 12a)

ระดับ insulin ของกลุ่ม OHT หลังจากได้รับน้ำตาลซูโครส 30 กรัม เป็นเวลา 30 นาที พบว่ามีค่าสูงขึ้นเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $31.74 \pm 17.40$  vs  $4.04 \pm 1.91$  uIU/mL,  $P < 0.0001$ ) และมีระดับสูงกว่านาที่ที่ 60 ( $P = 0.0467$ ) และ 120 ( $P < 0.0001$ )

ระดับ insulin ของกลุ่ม ONT ที่เวลา 30 นาที พบว่ามีระดับสูงขึ้นเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $21.38 \pm 9.38$  vs  $3.69 \pm 2.02$  uIU/mL,  $P < 0.0001$ ) และมีระดับสูงกว่านาที่ที่ 60 ( $P = 0.0193$ ) และ 120 ( $P < 0.0001$ ) และพบว่านาที่ที่ 60 มีระดับ insulin ที่สูงกว่านาที่ที่ 0 ( $P = 0.0070$ )

นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่ม OHT มีระดับ insulin สูงกว่ากลุ่ม ONT ในนาที่ที่ 30 ( $P = 0.0134$ ) อีกด้วย (ดังภาพที่ 12b)



ภาพที่ 12 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังได้รับน้ำตาลซูโครส ปริมาณ 30 กรัม ของทั้ง 2 กลุ่ม

\*, \*\*, \*\*\* แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  และ  $P < 0.0001$  ตามลำดับ)

# แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.05$ )

ผลการตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการรับประทานน้ำตาล  
ซูโครสปริมาณ 60 กรัม

ระดับ plasma glucose หลังได้รับน้ำตาลซูโครสปริมาณ 60 กรัม ของกลุ่ม OHT เพิ่มสูงขึ้น  
ในนาที่ที่ 30 เมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $142.75 \pm 22.46$  vs  $82.88 \pm 6.48$ ,  $P < 0.0001$ ) และมีระดับที่สูง  
กว่านาที่ที่ 60 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) และยังพบว่านาที่ที่ 60 กับ มีระดับ plasma glucose สูง  
กว่านาที่ที่ 0 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) (ดังภาพที่ 13a)

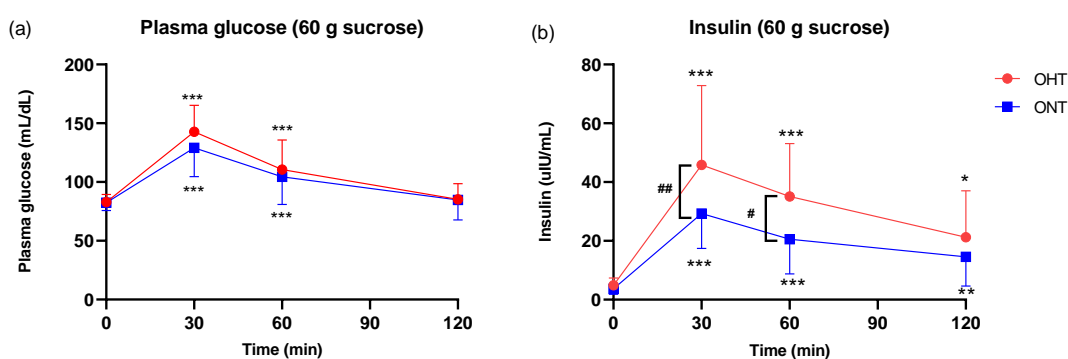
ระดับ plasma glucose ของกลุ่ม ONT ที่เวลา 30 นาที พบว่ามีค่าสูงขึ้นจากนาที่ที่ 0  
( $134.56 \pm 18.59$  vs  $82.56 \pm 6.54$ ,  $P < 0.0001$ ) และมีระดับที่สูงกว่านาที่ที่ 60 และ 120 ( $P < 0.0001$ )  
และพบว่านาที่ที่ 60 กับ มีระดับ plasma glucose สูงกว่านาที่ที่ 0 และ 120 ( $P < 0.0001$ ) (ดังภาพที่ 13a)

แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของระดับ plasma glucose ระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT  
ในทุกช่วงเวลา ( $P < 0.05$ ) (ดังภาพที่ 13a)

ระดับ insulin ของกลุ่ม OHT หลังจากได้รับน้ำตาลซูโครส 60 กรัม เป็นเวลา 30 นาที  
พบว่ามีค่าสูงขึ้นเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $45.81 \pm 27.00$  vs  $4.87 \pm 2.49$  uIU/mL,  $P < 0.0001$ ) และมี  
ระดับสูงกว่านาที่ที่ 120 ( $P < 0.0001$ ) และพบว่าระดับ insulin นาที่ที่ 60 และ 120 มีค่าสูงกว่า  
นาที่ที่ 0 ( $P < 0.0001$  และ  $P < 0.05$  ตามลำดับ)

ระดับ insulin ของกลุ่ม ONT ที่เวลา 30 นาที มีระดับสูงขึ้นเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0  
( $29.31 \pm 1.91$  vs  $3.71 \pm 1.91$  uIU/mL,  $P < 0.0001$ ) และมีระดับสูงกว่านาที่ที่ 60 ( $P = 0.0145$ )  
และ 120 ( $P < 0.0001$ ) ระดับ insulin นาที่ที่ 60 และ 120 มีค่าสูงกว่านาที่ที่ 0 ( $P < 0.0001$  และ  
 $P < 0.01$  ตามลำดับ)

เมื่อเปรียบเทียบระดับ insulin ระหว่างกลุ่มพบว่ากลุ่ม OHT มีระดับสูงกว่า ONT ในนาที่ที่  
30 ( $P = 0.0069$ ) และ 60 ( $P = 0.0229$ ) (ดังภาพที่ 13b)



ภาพที่ 13 ระดับ plasma glucose (a) และ insulin (b) ก่อนและหลังได้รับน้ำตาลซูโครส  
ปริมาณ 60 กรัม ของทั้ง 2 กลุ่ม

\*, \*\*, \*\*\* แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับนาที่ที่ 0 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  และ  $P < 0.0001$  ตามลำดับ)

#, ## แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.05$  และ  $P < 0.01$ )

#### 4.4 ผลการตอบสนองของความดันโลหิตต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ

จากการศึกษาพบว่าค่า SBP, DBP และ MAP ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครสและเวลาต่างๆ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) (ดังตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ)

ตารางที่ 3 ค่า systolic blood pressure ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลาและปริมาณน้ำตาลซูโครสต่างๆ

ปริมาณน้ำตาล (กรัม)	นาที่ที่ 0 (mmHg)	นาที่ที่ 30 (mmHg)	นาที่ที่ 60 (mmHg)	นาที่ที่ 90 (mmHg)	นาที่ที่ 120 (mmHg)
<b>กลุ่ม OHT</b>					
0	113±11.0	119±9.1	116±9.3	117±8.5	119±8.3
15	115±9.1	116±8.5	115±8.4	116±9.7	114±18.0
30	116±11.4	117±8.3	117±8.7	118±10.5	118±8.0
60	116±10.2	118±8.9	117±9.5	117±10.5	118±9.0
<b>กลุ่ม ONT</b>					
0	112±8.1	112±8.9	110±9.0	110±9.0	110±8.5
15	110±10.1	113±9.1	111±9.2	112±10.8	113±8.6
30	113±9.3	113±9.6	112±8.3	112±9.1	115±10.0
60	111±11.2	113±8.0	111±7.7	114±8.2	115±8.6

หมายเหตุ mmHg: Millimetre of mercury

ตารางที่ 4 ค่า diastolic blood pressure ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลาและปริมาณน้ำตาลซูโครสต่างๆ

ปริมาณน้ำตาล (กรัม)	นาทีที่ 0 (mmHg)	นาทีที่ 30 (mmHg)	นาทีที่ 60 (mmHg)	นาทีที่ 90 (mmHg)	นาทีที่ 120 (mmHg)
<b>กลุ่ม OHT</b>					
0	66±6.0	67±8.1	65±5.1	67±4.5	67±4.2
15	64±6.8	65±5.9	66±8.3	66±7.2	67±5.3
30	65±7.6	65±8.2	66±8.3	68±8.7	69±8.4
60	67±6.3	65±5.5	65±9.7	67±9.0	66±8.1
<b>กลุ่ม ONT</b>					
0	63±5.7	69±7.1	67±5.3	59±6.4	61±6.2
15	63±8.4	65±6.4	66±7.5	63±7.3	67±6.5
30	65±8.0	66±8.0	65±6.1	66±6.0	68±7.5
60	65±8.3	63±5.6	65±7.0	64±6.7	67±8.5

หมายเหตุ mmHg: Millimetre of mercury

ตารางที่ 5 ค่า mean arterial pressure ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลาและปริมาณน้ำตาลซูโครสต่างๆ

ปริมาณน้ำตาล (กรัม)	นาทีที่ 0 (mmHg)	นาทีที่ 30 (mmHg)	นาทีที่ 60 (mmHg)	นาทีที่ 90 (mmHg)	นาทีที่ 120 (mmHg)
<b>กลุ่ม OHT</b>					
0	82±6.5	84±6.4	82±4.8	84±4.6	84±2.7
15	82±6.5	84±6.4	82±4.8	84±4.6	84±2.7
30	82±7.2	82±7.0	83±7.3	84±7.5	85±6.8
60	83±6.1	83±5.4	82±8.3	83±8.4	84±7.0
<b>กลุ่ม ONT</b>					
0	80±5.6	81±6.4	80±5.7	80±6.1	80±5.6
15	78±7.6	81±6.2	81±6.6	79±7.0	82±6.1
30	81±7.2	82±7.6	81±5.2	81±6.4	84±7.6
60	80±8.3	80±5.5	80±6.1	81±6.1	83±7.4

หมายเหตุ mmHg: Millimetre of mercury

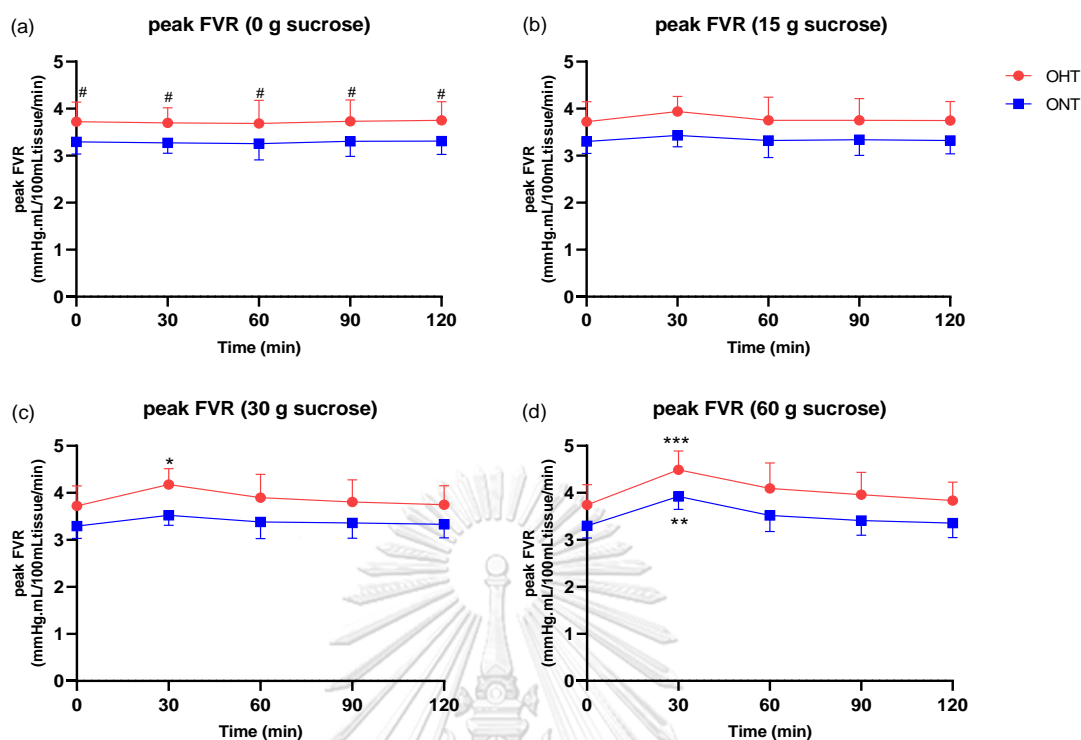
#### 4.5 การตอบสนองของค่า forearm vascular resistance at peak FBF ต่อการ รับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ

การศึกษานี้พบว่าค่า peak FVR ก่อนและหลังรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณ 0 กรัม ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางสถิติในทั้ง 2 กลุ่ม ( $P > 0.05$ ) แต่พบว่ากลุ่ม OHT มีค่า peak FVR สูงกว่ากลุ่ม ONT ในทุกช่วงเวลา ( $P < 0.05$ ) (ดังภาพที่ 14a)

หลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครส 15 กรัม ค่า peak FVR ในนาที่ที่ 30 ของกลุ่ม OHT สูงขึ้นจากนาที่ที่ 0 เล็กน้อยแต่ไม่พบความต่างทางสถิติ ( $3.94 \pm 0.3$  vs  $3.72 \pm 0.4$  mmHg.mL/100mL tissue/min,  $P > 0.05$ ) เช่นเดียวกับกลุ่ม ONT ( $3.43 \pm 0.2$  vs  $3.30 \pm 0.2$  mmHg.mL/100mL tissue/min,  $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 14b)

หลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครส 30 กรัม พบว่าที่เวลา 30 นาที กลุ่ม OHT มีค่า peak FVR สูงขึ้นจากนาที่ที่ 0 ( $4.18 \pm 0.3$  vs  $3.72 \pm 0.4$  mmHg.mL/100mL tissue/min,  $P < 0.05$ ) ส่วนค่า peak FVR ของกลุ่ม ONT ที่เวลา 30 นาทีสูงขึ้นจากนาที่ที่ 0 แต่ไม่แตกต่างทางสถิติ ( $3.52 \pm 0.2$  vs  $3.29 \pm 0.3$  mmHg.mL/100mL tissue/min,  $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 14c)

ค่า peak FVR ที่เวลา 30 นาทีของกลุ่ม OHT หลังรับประทานน้ำตาลซูโครส 60 กรัม สูงขึ้นจากนาที่ที่ 0 ( $4.49 \pm 0.4$  vs  $3.74 \pm 0.4$  mmHg.mL/100mL tissue/min,  $P < 0.001$ ) และมีระดับสูงกว่านาที่ที่ 90 ( $P = 0.0062$ ) และ 120 ( $P < 0.0002$ ) เช่นเดียวกับค่า peak FVR ที่เวลา 30 นาทีของกลุ่ม ONT สูงขึ้นจากนาที่ที่ 0 ( $3.92 \pm 0.3$  vs  $3.30 \pm 0.2$  mmHg.mL/100mL tissue/min,  $P < 0.01$ ) และยังมีค่าสูงกว่านาที่ที่ 90 ( $P = 0.0093$ ) และ 120 ( $P < 0.0021$ ) (ดังภาพที่ 14d)



ภาพที่ 14 ค่า peak FVR ก่อนและหลังรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณ 0 กรัม (a) 15 กรัม (b) 30 กรัม (c) และ 60 กรัม (d)

\* , \*\* , \*\*\* แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับนาที่ 0 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  และ  $P < 0.0001$  ตามลำดับ)

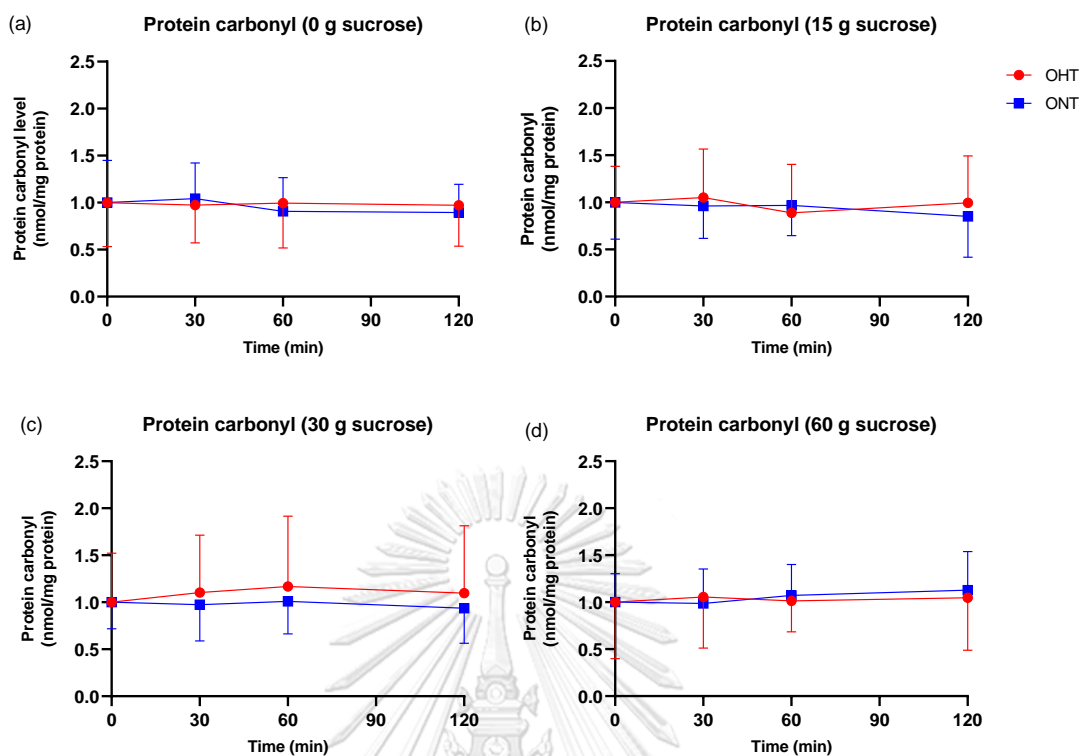
# แสดงความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ( $P < 0.05$ )

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### 4.6 การเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ

การตอบสนองของระดับ protein carbonyl ต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ

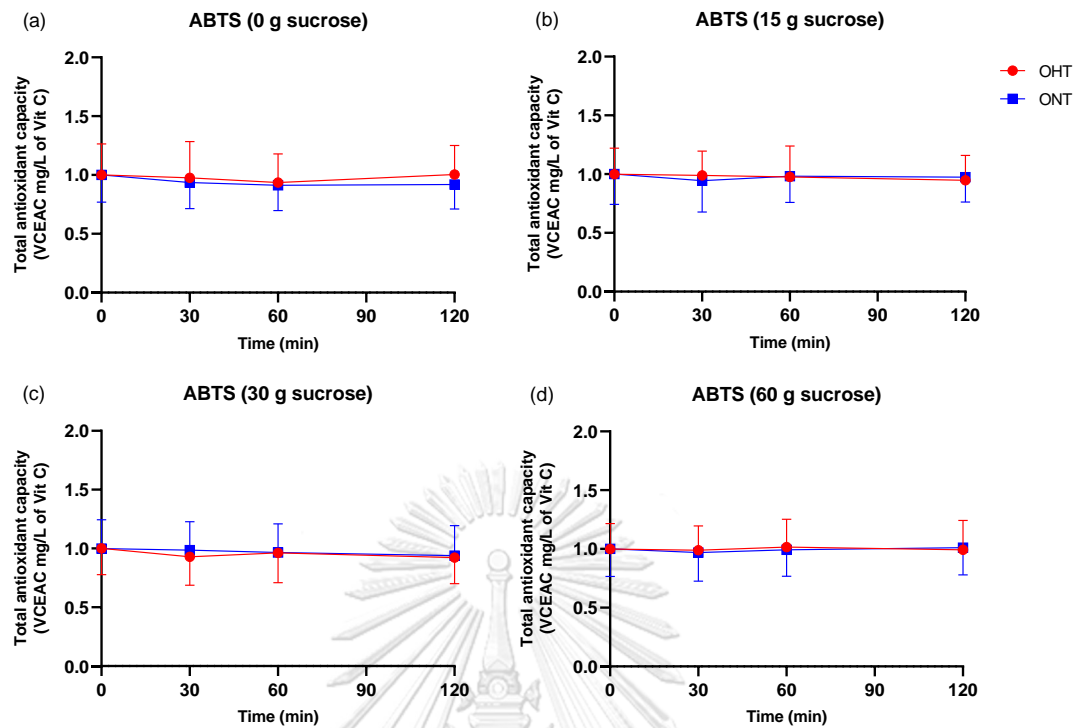
การศึกษาครั้งนี้พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ protein carbonyl ก่อนรับประทานน้ำตาลซูโครส ทั้ง 4 ครั้งของการทดสอบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ไม่แตกต่างกัน ( $0.82 \pm 0.04$  vs  $1.07 \pm 0.08$  nmol/mg protein,  $P > 0.55$ ) และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ protein carbonyl เมื่อเปรียบเทียบที่เวลา ก่อนและหลังรับประทานน้ำตาลซูโครสทุกปริมาณ ( $P > 0.05$ ) และไม่พบความต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ทุกช่วงเวลา ( $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 15)



ภาพที่ 15 ระดับ Protein carbonyl ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 0 กรัม (a) 15 กรัม (b) 30 กรัม (c) และ 60 กรัม (d) ของทั้ง 2 กลุ่ม

การตอบสนองของระดับ total antioxidant capacity ต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครส ปริมาณต่างๆ

การศึกษาค้นคว้าพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ total antioxidant capacity ก่อนรับประทาน น้ำตาลซูโครสทั้ง 4 ครั้งของการทดสอบระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ไม่แตกต่างกัน ( $309.00 \pm 70.96$  vs  $303.34 \pm 71.85$  VCEAC mg/L of Vit C/mg protein,  $P > 0.05$ ) และไม่พบ การเปลี่ยนแปลงของระดับ total antioxidant capacity เมื่อเปรียบเทียบที่เวลาก่อนและหลัง รับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณ ( $P > 0.05$ ) และไม่พบความต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม OHT และ ONT ทุกช่วงเวลา ( $P > 0.05$ ) (ดังภาพที่ 16)



ภาพที่ 16 ระดับ Total antioxidant capacity ที่ปริมาณน้ำตาลซูโครส 0 กรัม (a) 15 กรัม (b) 30 กรัม (c) และ 60 กรัม (d) ของทั้ง 2 กลุ่ม



#### 4.7 ความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่าง ๆ

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และ oxidative stress markers ทั้ง protein carbonyl และ total antioxidant capacity ที่น้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ ในแต่ละช่วงเวลาของทั้ง 2 กลุ่ม (ดังตารางที่ 6 และ 7)

**ตารางที่ 6** ความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และ protein carbonyl เมื่อรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ

	Sucrose 0 g	Sucrose 15 g	Sucrose 30 g	Sucrose 60 g
<b>At 0 min</b>				
Pearson correlation	0.025	0.281	0.013	0.147
<i>P</i> -value	0.891	0.119	0.946	0.423
N	32	32	32	32
<b>At 30 min</b>				
Pearson correlation	-0.043	0.029	-0.083	-0.031
<i>P</i> -value	0.815	0.875	0.654	0.864
N	32	32	32	32
<b>At 60 min</b>				
Pearson correlation	-0.023	-0.145	-0.045	-0.233
<i>P</i> -value	0.902	0.427	0.808	0.200
N	32	32	32	32
<b>At 120 min</b>				
Pearson correlation	0.005	0.292	-0.273	0.048
<i>P</i> -value	0.979	0.104	0.130	0.793
N	32	32	32	32

ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และ total antioxidant capacity เมื่อรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ

	Sucrose 0 g	Sucrose 15 g	Sucrose 30 g	Sucrose 60 g
<b>At 0 min</b>				
Pearson correlation	-0.055	-0.274	-0.187	-0.177
<i>P</i> -value	0.766	0.130	0.305	0.333
N	32	32	32	32
<b>At 30 min</b>				
Pearson correlation	-0.115	-0.093	0.146	0.266
<i>P</i> -value	0.531	0.613	0.426	0.141
N	32	32	32	32
<b>At 60 min</b>				
Pearson correlation	-0.048	-0.164	0.069	0.134
<i>P</i> -value	0.796	0.370	0.709	0.464
N	32	32	32	32
<b>At 120 min</b>				
Pearson correlation	0.316	0.316	0.350	0.306
<i>P</i> -value	0.079	0.078	0.049	0.089
N	32	32	32	32

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ ต่อการทำงานของหลอดเลือดในชายสุขภาพดีที่เป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ ผลการศึกษาพบว่าค่า peak FBF เริ่มต้นของกลุ่ม OHT มีค่าน้อยกว่ากลุ่ม ONT อยู่ก่อนแล้ว และพบว่าที่เวลา 30 นาทีหลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครสในทุกปริมาณ ค่า peak FBF มีการลดลงในทั้ง 2 กลุ่ม โดยที่ระดับ plasma glucose และ insulin เพิ่มขึ้นและลดลงแปรผันกับระดับน้ำตาลซูโครสที่รับประทาน แต่ทั้งนี้ไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับตัวบ่งชี้ภาวะเครียดออกซิเดชันภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจมีบทบาทสำคัญต่อการใช้อธิบายกลไกการทำงานของหลอดเลือดที่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้อาจเป็นประโยชน์ต่อการป้องกันการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดจากการรับประทานน้ำตาลซูโครสได้อีกด้วย

### อภิปรายผลการวิจัย

#### 5.1 การทำงานของหลอดเลือดในกลุ่มทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง

จากผลการศึกษาพบว่าค่า peak FBF เริ่มต้นของกลุ่ม OHT ต่ำกว่ากลุ่ม ONT และค่า peak FVR เริ่มต้นของกลุ่ม OHT สูงกว่ากลุ่ม ONT ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าค่า peak FBF ของกลุ่ม OHT ต่ำกว่ากลุ่ม ONT (12, 83) และมีความสัมพันธ์กับค่า peak FVR โดยการศึกษาดังกล่าวพบว่ากลุ่ม OHT มีค่า peak FBF ที่ต่ำกว่ากลุ่ม ONT 19% และมีค่า peak FVR ที่สูงกว่ากลุ่ม ONT ถึง 17% จึงกล่าวได้ว่าเป็นความผิดปกติของหลอดเลือดในทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง (83) อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่าในช่วงอายุวัยเด็กถึงวัยกลางคนกลุ่ม OHT มีการเกิด arterial stiffness และมี mean arterial pressure (MAP) สูงกว่ากลุ่ม ONT (10, 84) โดย arterial stiffness มักถูกใช้เป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญของการเกิด arterial hypertension ในอนาคต (84, 85) และยังมีรายงานว่าอาสาสมัครที่มีพ่อและ/หรือแม่เป็นโรคความดันโลหิตสูงชั้นปฐมภูมิสามารถตรวจพบ carotid intima-media thickness ร่วมกับการมี arterial stiffness ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ถึงการมีความยืดหยุ่นของผนังหลอดเลือดที่น้อยกว่ากลุ่มที่มีพ่อแม่ความดันโลหิตปกติ (86, 87)

ซึ่งการที่กลุ่ม OHT มี peak FBF เริ่มต้นของกลุ่ม OHT ต่ำกว่ากลุ่ม ONT และค่า peak FVR เริ่มต้นของกลุ่ม OHT สูงกว่ากลุ่ม ONT ซึ่งแสดงถึงการมีความผิดปกติในบทบาทในการขยายตัวของหลอดเลือดแดง ซึ่งเป็นผลที่ถูกถ่ายทอดจากพันธุกรรม มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ากลุ่ม OHT มีความบกพร่องในของ L-Arginine/Nitric Oxide Pathway ส่งผลให้มีการสร้าง NO ลดลง จึงมีผลให้

หลอดเลือดขยายตัวได้น้อยกว่ากลุ่ม ONT (35) อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่าผู้ที่มีความดันโลหิตสูงชนิด essential hypertension มี G894T polymorphism ของ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene (88) ทำให้การจับกันของ eNOS และ L-arginine ที่เป็นสารตั้งต้นของการผลิต NO ลดลง ส่งผลให้ปริมาณ NO ลดลง (89) ซึ่ง eNOS G894T polymorphism สามารถส่งต่อไปยังทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงต่อไป ซึ่งเป็นผลให้กลุ่ม OHT มีความบกพร่องของการสร้าง NO (90) จึงเป็นสาเหตุให้การขยายตัวของหลอดเลือดมีความบกพร่อง แต่การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจ genetic polymorphism จึงไม่อาจบอกได้ว่า กลุ่ม OHT ได้รับการถ่ายทอด gene variants ที่สัมพันธ์กับ hypertension ไตมาจากพ่อแม่บ้าง

## 5.2 การตอบสนองของระดับ plasma glucose และ insulin ต่อการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ

หลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณ 15 30 และ 60 กรัม พบว่าระดับ plasma glucose ของทั้ง 2 กลุ่มเพิ่มสูงขึ้นภายใน 30 นาที ในอัตราส่วนที่เท่ากัน และค่อยๆ ลดลงจนกลับเข้าสู่ระดับเริ่มต้นก่อนรับประทานน้ำตาลซูโครสภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ซึ่งการตอบสนองนี้เป็นไปในลักษณะเดียวกันในทั้ง 2 กลุ่ม และเป็นไปตาม physiologic response ของร่างกายของคนปกติ (56) ซึ่งแตกต่างจากผู้ที่มีภาวะ IGT และผู้ป่วยเบาหวาน (25)

การตอบสนองของระดับ insulin ต่อปริมาณน้ำตาลซูโครสที่รับประทานมีความสัมพันธ์กับระดับ plasma glucose กล่าวคือเมื่อระดับ plasma glucose สูงขึ้นระดับ insulin ก็สูงขึ้นเช่นเดียวกัน ซึ่งความสัมพันธ์นี้เป็นการรักษาสมดุลของระดับน้ำตาลในร่างกาย (60)

ผลการศึกษานี้พบว่ากลุ่ม OHT มีการตอบสนองของระดับ insulin ที่สูงกว่ากลุ่ม ONT หลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครส 30 นาที ทุกปริมาณน้ำตาลซูโครส โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่น้ำตาลซูโครสปริมาณ 60 กรัม กลุ่ม OHT มีระดับ insulin สูงกว่ากลุ่ม ONT ตั้งแต่นาทีที่ 30 จนถึงนาทีที่ 120 ในนาทีที่ 120 แม้ระดับ plasma glucose กลับเข้าสู่ภาวะปกติแล้วแต่ระดับ insulin ของทั้ง 2 กลุ่มยังคงสูงอยู่ โดยเฉพาะในกลุ่ม OHT ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าพบว่าหลังจากได้รับน้ำตาลกลูโคสความเข้มข้นสูงกลุ่ม OHT ต้องหลังอินซูลินในระดับที่สูงกว่ากลุ่ม ONT เพื่อรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้เท่ากัน ซึ่งการศึกษาดังกล่าวสรุปไว้ว่ากลุ่ม OHT มีภาวะ impaired insulin sensitivity (91) อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่ากลุ่ม OHT มีภาวะ insulin resistance จากการทดสอบด้วยการทำ glucose clamp (92) จากผลการศึกษาคั้งนี้จึงเป็นไปได้ว่ากลุ่ม OHT มีภาวะ insulin resistance แฝงอยู่

### 5.3 ผลของการรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ ต่อระดับ plasma glucose และ การเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน

ผลการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ protein carbonyl และระดับ total antioxidant capacity ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครสไม่เกิน 60 กรัม ของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม แสดงถึงการไม่มีภาวะเครียดออกซิเดชันเกิดขึ้น อีกทั้งไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และการเกิด oxidative stress อาจเป็นเพราะการศึกษานี้ทำการศึกษาในคนสุขภาพดี ซึ่งโดยปกติแล้วร่างกายจะมีปริมาณสาร antioxidants ที่มากเพียงพอสำหรับป้องกันการเกิดเครียดออกซิเดชัน ซึ่งเป็นกลไกการป้องกันการบาดเจ็บของเซลล์ต่างๆ (93) ดังนั้นจึงมีโอกาสน้อยมากที่จะพบภาวะเครียดออกซิเดชันขึ้น จากการมีระดับ plasma glucose สูงเพียงชั่วคราว เนื่องจากในการศึกษานี้พบว่าระดับ plasma glucose หลังรับประทานน้ำตาลซูโครสเพิ่มขึ้นสูงสุดที่ประมาณ 150 mg/dL ที่เวลา 30 นาที แล้วลดลงอย่างรวดเร็วจนกลับสู่ระดับปกติภายใน 90-120 นาที ในขณะที่ผลการศึกษาของ Marfella และคณะ (94) ได้ศึกษาการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันขณะมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยวิธี glucose clamp ซึ่งทำให้ระดับ plasma glucose สูงขึ้นอย่างรวดเร็วจนถึง 15 mmol/L (270 mg/dL) ที่เวลา 30 นาที และคงระดับ plasma glucose ให้สูงคงที่ต่อไปจนถึง 120 นาที พบว่า nitrotyrosine ซึ่งเป็นตัวชี้วัดภาวะเครียดออกซิเดชันมีระดับที่สูงขึ้นเรื่อย ๆ และสูงที่สุดที่ 120 นาที โดยมีความสัมพันธ์กับระดับ mean blood pressure นอกจากนี้ยังเห็นได้จากผลของการศึกษาอีกจำนวนมาก ที่พบว่าภาวะเครียดออกซิเดชันมักตรวจพบในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานหรือเรื้อรัง ไม่ใช่สูงขึ้นเพียงชั่วคราวแล้วกลับสู่ระดับปกติ (95) อีกทั้งการศึกษาดังกล่าวก็ยังพบว่าภาวะเครียดออกซิเดชันที่เกิดขึ้นยังส่งผลกระทบต่อการทำงานของหลอดเลือดในบทบาทต่าง ๆ เป็นผลให้หลอดเลือดเกิดการอุดตันที่ผิดปกติขึ้น และสามารถพัฒนาไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อีกด้วย ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าภาวะเครียดออกซิเดชันมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการคงอยู่ของระดับน้ำตาลสูงในเลือด

### 5.4 การตอบสนองของหลอดเลือดหลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครสปริมาณต่างๆ

จากการศึกษาก่อนหน้าพบว่าขณะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังรับประทานอาหารหรือหลังจากได้รับน้ำตาลความเข้มข้นสูง ซึ่งการศึกษาส่วนมากศึกษาโดยใช้น้ำตาลกลูโคส 75 กรัม ส่งผลให้เกิดความบกพร่องของการทำงานของหลอดเลือดได้ภายในระยะเวลาสั้นๆ (96) เนื่องจากร่างกายมีความสามารถในการรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในภาวะสมดุล (glucose homeostasis) ซึ่งต้องอาศัยการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน เพื่อนำกลูโคสที่มีมากในเลือดเข้าสู่เซลล์ต่างๆ เพื่อใช้เป็น

พลังงานและเก็บสะสมในรูปไกลโคเจนและไขมันต่อไป (97) ซึ่งหากมีปริมาณกลูโคสในเลือดมากก็จะถูกนำเข้าสู่เซลล์ต่างๆ ปริมาณมากด้วยเช่นกัน อัตราการเกิด glucose metabolism ก็สูงขึ้นตามไปด้วย โดยมีการศึกษาพบว่าน้ำตาลในเลือดสูงเป็นอันตรายต่อเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมากกว่าเซลล์ชนิดอื่น (98) ดังนั้นหากได้รับน้ำตาลปริมาณมากเป็นระยะเวลาช้านานหรือได้รับน้ำตาลซ้ำๆ อยู่เป็นประจำ เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดต้องเผชิญกับ harmful environment ซ้ำๆ จึงส่งผลให้เกิดการทำงานที่บกพร่องของหลอดเลือดขึ้นได้ (99) โดยการทำงานที่บกพร่องหรือผิดปกติของหลอดเลือดนี้สามารถเห็นได้จากการมีค่า FMD (17, 18, 100) ค่า peak FBF (101) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของค่า peak FBF ที่ลดลง (102) ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการขยายตัวของหลอดเลือดลดลง อีกทั้งยังมีการศึกษาจำนวนมากที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงส่งผลให้หลอดเลือดเกิดภาวะ arterial stiffness โดยพบว่ามีค่า PWV ที่สูงขึ้น (78)

การศึกษาในครั้งนี้ทดสอบการทำงานของหลอดเลือดโดยใช้ปริมาณน้ำตาลที่น้อยกว่าการศึกษาข้างต้น โดยพบว่าค่า peak FBF ของทั้ง 2 กลุ่มลดลงหลังจากรับประทานน้ำตาลซูโครสทุกปริมาณ ซึ่งแสดงถึงการเกิดการทำงานที่บกพร่องในบทบาทของการขยายตัวในช่วงขณะหนึ่ง แต่การศึกษานี้พบว่าการรับประทานน้ำตาลซูโครสไม่เกิน 60 กรัม ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน และไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ plasma glucose และ oxidative stress markers จึงกล่าวได้ว่าความบกพร่องของการขยายตัวที่เกิดขึ้นนี้ไม่ได้เกิดจากภาวะเครียดออกซิเดชัน

มีการศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับน้ำตาลในเลือดกับ shear stress ที่กระทำต่อผนังหลอดเลือดโดยตรง พบว่าการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงทำให้เลือดมีความหนืด (viscosity) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ shear stress ที่กระทำต่อผนังหลอดเลือดลดลง ลดการสร้าง NO (103) ซึ่งอาจเป็นผลที่ทำให้ค่า peak FBF ลดลงได้ นอกจากนี้มีการศึกษาก่อนหน้าพบว่า การรับประทานน้ำตาลฟรุกโตสความเข้มข้นสูงส่งผลให้เกิด endothelial dysfunction ผ่านการกระตุ้น sympathetic nervous system ที่มากกว่าปกติ และยังส่งผลให้เกิดภาวะ insulin resistance ส่งผลให้เกิด endothelial dysfunction นำไปสู่การเกิดความดันโลหิตสูง (104, 105) อีกทั้งยังพบว่าการรับประทานน้ำตาลฟรุกโตสส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้นอย่างรวดเร็วในอาสาสมัครสุขภาพดี (106) ซึ่งการศึกษานี้ศึกษาโดยใช้น้ำตาลซูโครสซึ่งมีโมเลกุลของน้ำตาลกลูโคสและฟรุกโตสในอัตราส่วนหนึ่งต่อหนึ่ง ดังนั้นการทำงานที่บกพร่องของหลอดเลือดนี้ ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากน้ำตาลฟรุกโตส

จากผลการศึกษาจึงกล่าวได้ว่าการรับประทานน้ำตาลซูโครสไม่เกิน 60 กรัมส่งผลให้การทำงานของหลอดเลือดบกพร่องไปชั่วคราว แม้ความบกพร่องที่เกิดขึ้นนี้จะเกิดเพียงชั่วคราว แต่หากเกิดขึ้นซ้ำๆ ในระยะยาวก็อาจเป็นความเสี่ยงที่นำไปสู่การเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดได้ และ

เพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูง

### สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่าการรับประทานน้ำตาลซูโครสไม่เกิน 60 กรัม ส่งผลให้เกิดการทำงานของบ่งพร่องของหลอดเลือดชั่วคราวในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีทั้งที่เป็นทายาทของผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและทายาทของผู้ที่มีความดันปกติ ยิ่งปริมาณน้ำตาลซูโครสที่รับประทานมีมากขึ้นเท่าไร ยิ่งทำให้การทำงานของหลอดเลือดแย่ลงมากขึ้นเท่านั้น อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นจากการรับประทานน้ำตาลปริมาณต่างๆ กับการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง



บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



1. Israili ZH, Hernández-Hernández R, Valasco M. The Future of Antihypertensive Treatment. *American Journal of Therapeutics*. 2007;14(2):121-34.
2. Organization WH. Cardiovascular diseases. World Health Organization 2019.
3. World Health Organization. Country Office for T. Hypertension care in Thailand: best practices and challenges, 2019. Bangkok: World Health Organization. Country Office for Thailand; 2019 2019.
4. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):448-55.
5. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: Evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(7):1610-6.
6. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(13):951-61.
7. Goldstein IB, Shapiro D, Guthrie D. Ambulatory blood pressure and family history of hypertension in healthy men and women. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):486-91.
8. Goldstein IB, Shapiro D, Weiss RE. How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults. *Journal of hypertension*. 2008;26(2):276-83.
9. Zhou L, Chen Y, Sun N, Liu X. Family history of hypertension and arterial elasticity characteristics in healthy young people. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008;31(5):833-9.
10. Kucerova J, Filipovsky J, Staessen JA, Cwynar M, Wojciechowska W, Stolarz K, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(3):264-9.
11. Evrengul H, Tanriverdi H, Kilic ID, Dursunoglu D, Ozcan EE, Kaftan A, et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. *Cardiol Young*. 2012;22(4):451-6.
12. Boutcher YN, Park YJ, Boutcher SH. Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2009;107(6):653-8.

13. Corvol P, Jeunemaitre X, Charru A, Soubrier F. Can the genetic factors influence the treatment of systemic hypertension? The case of the renin-angiotensin-aldosterone system. *The American journal of cardiology*. 1992;70(12):14d-20d.
14. Mah E, Noh SK, Ballard KD, Matos ME, Volek JS, Bruno RS. Postprandial hyperglycemia impairs vascular endothelial function in healthy men by inducing lipid peroxidation and increasing asymmetric dimethylarginine:arginine. *J Nutr*. 2011;141(11):1961-8.
15. Mah E, Bruno RS. Postprandial hyperglycemia on vascular endothelial function: mechanisms and consequences. *Nutr Res*. 2012;32(10):727-40.
16. Kobayashi R, Yoshida S, Okamoto T. Arterial stiffness after glucose ingestion in exercise-trained versus untrained men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(11):1151-6.
17. Suzuki K, Watanabe K, Futami-Suda S, Yano H, Motoyama M, Matsumura N, et al. The effects of postprandial glucose and insulin levels on postprandial endothelial function in subjects with normal glucose tolerance. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11(1):98.
18. Watanabe K, Oba K, Suzuki T, Ouchi M, Suzuki K, Futami-Suda S, et al. Oral glucose loading attenuates endothelial function in normal individual. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(5):465-73.
19. Kobayashi R, Hashimoto Y, Hatakeyama H, Okamoto T. Acute effects of aerobic exercise intensity on arterial stiffness after glucose ingestion in young men. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(1):138-44.
20. Xu JX, Su L, Chen L, Lin JX. Protection from vascular endothelial dysfunction in acute glycemic load-induced primary hypertension by vitamin C and E. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):7246-55.
21. Kriengsinyos W, Chan P, Amarra MSV. Consumption and sources of added sugar in Thailand: a review. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2018;27(2):262.
22. OECD/FAO. *OECD-FAO Agricultural Outlook 2020-2029*. FAO/OECD Publishing Rome/Paris; 2020.
23. สุนทรื รัตนชูเอก, ชูติมา ศิริกุลชยานนท์. การศึกษาทบทวนองค์ความรู้เกี่ยวกับความหวาน. เครือข่ายเด็กไทยไม่กินหวาน สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ และทันตแพทยสภา. 2006.

24. Li L-J, Geng S-R, Yu C-M. Endothelial dysfunction in normotensive Chinese with a family history of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(1):1-8.
25. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: &em&tStandards of Medical Care in Diabetes—2020&/em&t. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S14.
26. Sukonthasarn A, KNAR, Sitthisook S., Chattranukulchai P., Roubanthhisuk W., Saengwattanaroj S., Satirapoj B., Rod-aree P., Charnnarong N., Boonyasirinant T., Tejavaniya S., Khananuraksa P., Methavigul K., Wataganara T., Yapan P. 2019 Thai Guidelines on The Treatment of Hypertension. Thai Hypertension Society. 2019;1:1-96.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
28. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
29. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
30. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
31. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):643-8.
32. Organization WH. A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis. World Health Organization 2013. 2013.
33. Lacroix S, Rosiers CD, Tardif J-C, Nigam A. The role of oxidative stress in postprandial endothelial dysfunction. *Nutr Res Rev*. 2012;25(2):288-301.
34. Cai H, Harrison D. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circulation research*. 2000;87:840-4.
35. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94(6):1298-303.

36. Jones LC, Hingorani AD. Genetic regulation of endothelial function. *Heart*. 2005;91(10):1275-7.
37. Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart*. 2001;85(2):215-7.
38. Portela N, Amaral JF, Mira PAC, Souza LV, Martinez DG, Laterza MC. Peripheral Vascular Resistance Impairment during Isometric Physical Exercise in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents. *Arq Bras Cardiol*. 2017:0.
39. Clifford PS. Local control of blood flow. *Advances in Physiology Education*. 2011;35(1):5-15.
40. McComb MN, Chao JY, Ng TM. Direct Vasodilators and Sympatholytic Agents. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2016;21(1):3-19.
41. Secomb TW. Theoretical models for regulation of blood flow. *Microcirculation*. 2008;15(8):765-75.
42. Pearson JD. Normal endothelial cell function. *Lupus*. 2000;9(3):183-8.
43. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.
44. Favarato D, da Luz PL. Chapter 34 - Endothelial Function and Cardiovascular Risk Factors. In: Da Luz PL, Libby P, Chagas ACP, Laurindo FRM, editors. *Endothelium and Cardiovascular Diseases*: Academic Press; 2018. p. 513-26.
45. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1235-41.
46. Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(11):2368-75.
47. Philpott A, Anderson TJ. Reactive hyperemia and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(10):2065-7.

48. Louie JCY, Moshtagian H, Boylan S, Flood VM, Rangan A, Barclay A, et al. A systematic methodology to estimate added sugar content of foods. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(2):154-61.
49. Phonsuk P, Vongmongkol V, Ponguttha S, Suphanchaimat R, Rojroongwasinkul N, Swinburn BA. Impacts of a sugar sweetened beverage tax on body mass index and obesity in Thailand: A modelling study. *PloS one*. 2021;16(4):e0250841.
50. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(1):52-67.
51. Silva Monteiro L, Kulik Hassan B, Melo Rodrigues PR, Massae Yokoo E, Sichieri R, Alves Pereira R. Use of Table Sugar and Artificial Sweeteners in Brazil: National Dietary Survey 2008-2009. *Nutrients*. 2018;10(3).
52. Amine E, Baba NH, Belhadj M, Yap M, Djazayeri A, Forrestre T, et al. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. 2003:i-149.
53. Hess J, Latulippe ME, Ayoob K, Slavin J. The confusing world of dietary sugars: definitions, intakes, food sources and international dietary recommendations. *Food Funct*. 2012;3(5):477-86.
54. American Diabetes A. Postprandial Blood Glucose. *Diabetes Care*. 2001;24(4):775.
55. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):217S-22S.
56. Siervo M, Corander M, Stranges S, Bluck L. Post-challenge hyperglycaemia, nitric oxide production and endothelial dysfunction: the putative role of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):1-10.
57. Group DS, on behalf of the European Diabetes Epidemiology G. Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality: Comparison of Fasting and 2-Hour Diagnostic Criteria. *Archives of internal medicine*. 2001;161(3):397-405.
58. Node K, Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:23.
59. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, Motz E, Lizzio S, Russo A, et al. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal

- and non-insulin-dependent diabetic subjects. *European journal of clinical investigation*. 1998;28(4):329-33.
60. Niswender KD. Basal Insulin: Physiology, Pharmacology, and Clinical Implications. *Postgraduate Medicine*. 2011;123(4):17-26.
61. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JM. INSULIN AS A VASCULAR HORMONE: IMPLICATIONS FOR THE PATHOPHYSIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1998;25(3-4):175-84.
62. Kahn AM, Seidel CL, Allen JC, O'Neil RG, Shelat H, Song T. Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Hypertension*. 1993;22(5):735-42.
63. Delgado A. Hyperinsulinemia and not glucose level is a predisposing factor to endothelial dysfunction. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(4):590.
64. Kolka CM. The vascular endothelium plays a role in insulin action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2020;47(1):168-75.
65. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *The Journal of nutrition*. 2005;135(5):969-72.
66. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol*. 2009;27(2):175-94.
67. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*. 2015;5(35):27986-8006.
68. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(1):9-19.
69. Aguilar TAF, Navarro BCH, Pérez JAM. Endogenous Antioxidants: A Review of their Role in Oxidative Stress. *A Master Regulator of Oxidative Stress - The Transcription Factor Nrf2* 2016.
70. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6501046.
71. Patchesung M, Boonla C, Amnattrakul P, Dissayabutra T, Mutirangura A, Tosukhowong P. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation and oxidative stress: correlation and bladder cancer diagnostic potential. *PLoS One*. 2012;7(5):e37009.

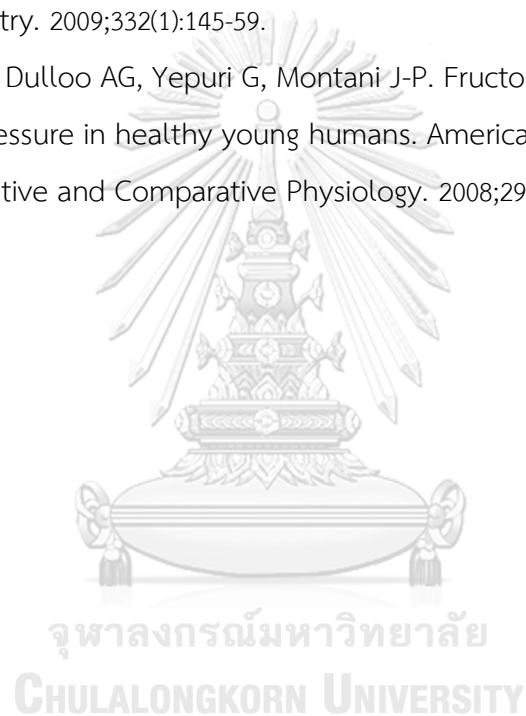
72. Floegel A, Kim D-O, Chung S-J, Koo SI, Chun OK. Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2011;24(7):1043-8.
73. Gero D. Hyperglycemia-Induced Endothelial Dysfunction. *Endothelial Dysfunction - Old Concepts and New Challenges* 2018.
74. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J*. 2003;79(930):195-200.
75. Williams JS, Stimpson TV, Tremblay JC, Fenuta AM, Pyke KE. The influence of acute hyperglycaemia on brachial artery flow-mediated dilatation in the early and late follicular phases of the menstrual cycle. *Exp Physiol*. 2019;104(6):957-66.
76. Grasser EK, Dulloo A, Montani JP. Cardiovascular responses to the ingestion of sugary drinks using a randomised cross-over study design: Does glucose attenuate the blood pressure-elevating effect of fructose? *Br J Nutr*. 2014;112(2):183-92.
77. Gliemann L, Rytter N, Lindsborg M, Slingsby MHL, Akerstrom T, Sylow L, et al. Endothelial mechanotransduction proteins and vascular function are altered by dietary sucrose supplementation in healthy young male subjects. *J Physiol*. 2017;595(16):5557-71.
78. Kobayashi R, Yoshida S, Okamoto T. Arterial stiffness after glucose ingestion in exercise-trained versus untrained men. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2015;40(11):1151-6.
79. Englund N, Hallböök T, Ling LG. The validity of strain gauge plethysmography. *Scand J Clin Lab Invest*. 1972;29(2):155-8.
80. Whitney RJ. The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol*. 1953;121(1):1-27.
81. Whongsiri P, Pimratana C, Wijitsettakul U, Sanpavat A, Jindatip D, Hoffmann MJ, et al. Oxidative stress and LINE-1 reactivation in bladder cancer are epigenetically linked through active chromatin formation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;134:419-28.
82. Ma-on C, Sanpavat A, Whongsiri P, Suwannasin S, Hirankarn N, Tangkijvanich P, et al. Oxidative stress indicated by elevated expression of Nrf2 and 8-OHdG promotes hepatocellular carcinoma progression. *Medical Oncology*. 2017;34(4):57.

83. Boutcher YN, Hopp JP, Boutcher SH. Acute effect of a single bout of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young males with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(5):311-9.
84. Xu XJ, Gang YJ, Liu X, Huang GR, Chu C, Mu JJ, et al. Association of arterial stiffness in non-hypertensive offspring with parental hypertension: the Hanzhong adolescent hypertension cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(17):9030-40.
85. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426-31.
86. Yildirim A, Kosger P, Ozdemir G, Sahin FM, Ucar B, Kilic Z. Carotid intima-media thickness and elastic properties of aortas in normotensive children of hypertensive parents. *Hypertension Research*. 2015;38(9):621-6.
87. Xiang AH, Azen SP, Buchanan TA, Raffel LJ, Tan S, Cheng L-C, et al. Heritability of subclinical atherosclerosis in Latino families ascertained through a hypertensive parent. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(5):843-8.
88. Nassereddine S, Hassani Idrissi H, Habbal R, Abouelfath R, Korch F, Haraka M, et al. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):127.
89. Chen XJ, Qiu CG, Kong XD, Ren SM, Dong JZ, Gu HP, et al. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):3928-34.
90. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Ellsworth DL, Boerwinkle E, Berenson GS. Combined effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and insulin resistance status on blood pressure and familial risk of hypertension in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 2001;14(10):1046-52.
91. Allemann Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P, Shaw S, Jaeger P, et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *The Lancet*. 1993;341(8841):327-31.



92. Grunfeld B, Balzaret M, Romo M, Gimenez M, Gutman R. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension*. 1994;23(1\_supplement):112.
93. Wang Y, Yang M, Lee S-G, Davis CG, Koo SI, Chun OK. Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(10):1626-35.
94. Marfella R, Quagliari L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest*. 2001;108(4):635-6.
95. Hecker M, Wagner AH. Role of protein carbonylation in diabetes. *Journal of inherited metabolic disease*. 2018;41(1):29-38.
96. Meziat C, Loader J, Reboul C, Walther G. Acute hyperglycemia impairs flow-mediated dilatation through an increase in vascular oxidative stress: winter is coming for excess sugar consumption. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):E1103-E5.
97. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2000;2(6):345-50.
98. Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem Soc Trans*. 2021;49(1):313-25.
99. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(33):4137. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
100. Nakayama H, Tsuge N, Sawada H, Higashi Y. Chronic intake of onion extract containing quercetin improved postprandial endothelial dysfunction in healthy men. *Journal of the American College of Nutrition*. 2013;32(3):160-4.
101. วิไลวรรณ จุฑามักดีกุล, อรอนงค์ กุลพัฒน์. ผลของการออกกำลังกายด้วยระดับความหนักสูงสลับกับความหนักที่เบา ลงต่อการไหลเวียนเลือดที่แขนหลังรับประทานอาหารน้ำตาลสูงในวัยรุ่นชายสุขภาพดีที่ไม่ออกกำลังกาย. *วารสาร วิทยาศาสตร์ และ เทคโนโลยี หัวเฉียว เฉลิมพระเกียรติ ISSN 2651-2483 (Online)(TCI Tier 2)*. 2018;4(1):16-28.
102. Jutapakdeekul W, Kulaputana O. Acute Exercise Improves Forearm Blood Flow during Postprandial Hyperglycemia in Normotensive Offspring of Hypertensive Parents. *JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND*. 2019;102(10):1053-9.

103. Marini MA, Fiorentino TV, Andreozzi F, Mannino GC, Perticone M, Sciacqua A, et al. Elevated 1-h post-challenge plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance or impaired glucose tolerance are associated with whole blood viscosity. *Acta diabetologica*. 2017;54(8):775-84.
104. Klein A, Kiat H. The mechanisms underlying fructose-induced hypertension: A review. *Journal of hypertension*. 2015;33.
105. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and cellular biochemistry*. 2009;332(1):145-59.
106. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani J-P. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008;294(3):R730-R7.



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวมันตา กรกฎ
วัน เดือน ปี เกิด	2 สิงหาคม 2538
วุฒิการศึกษา	หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต คณะสหเวชศาสตร์ ภาควิชากายภาพบำบัด มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ที่อยู่ปัจจุบัน	38/120 หมู่บ้านอินดี้ บางนา-รามคำแหง 2 ถนนรามคำแหง 2 แขวงดอกไม้ เขตประเวศ กรุงเทพฯ 10250



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY