

ความสัมพันธ์ของการตรวจเลือดหาระดับอะดีโปคัยน์ฮอร์โมนกับความรุนแรงของตับอักเสบ
และภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

นางสาว วิริยาพร ฤทธิพิศ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2550
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIONSHIP BETWEEN ADIPOKINE HORMONE LEVELS, LIVER INFLAMMATORY
ACTIVITY, AND FIBROSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

-

Miss Wiriyaporn Ridditid

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ของการตรวจเลือดหาระดับอะดิโปคัยน์ฮอร์โมนกับความรุนแรงของตับอักเสบและภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน
โดย	นางสาว วิริยาพร ฤทธิทิศ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	แพทย์หญิง บุปผา พรธิดาร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(แพทย์หญิง บุปผา พรธิดาร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ สุพจน์ ศรีมหาโชคตะ)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สุธน พรธิดาร)

วิทยานิพนธ์ : ความสัมพันธ์ของการตรวจเลือดหาระดับอะดิโปคัยนฮอร์โมนกับความรุนแรงของตับอักเสบและภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

(RELATIONSHIP BETWEEN ADIPOKINE HORMONE LEVELS, LIVER INFLAMMATORY ACTIVITY, AND FIBROSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE) อ.ที่ปรึกษา: รศ.พญ. วโรชา มหาชัย, อ.ที่ปรึกษาร่วม: พญ. นุศมา พรธิดาร, 42 หน้า

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย โรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเป็นสาเหตุหนึ่งที่น่าไปสู่ภาวะตับแข็งจำนวน การวินิจฉัยมาตรฐานของโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันคือการเจาะตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อตับ แต่เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยที่มีภาวะแทรกซ้อน จึงทำให้มีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจเลือดหาระดับอะดิโปคัยนฮอร์โมนเพื่อช่วยในการวินิจฉัยและตรวจดูความรุนแรงของโรค

วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการตรวจเลือดหาระดับอะดิโปคัยนฮอร์โมนกับระดับความรุนแรงของการอักเสบและการเกิดภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

ระเบียบวิธีการวิจัย การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันจากการตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อตับในช่วงเดือนตุลาคม 2549 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2550 และได้ทำการเก็บข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ข้อมูลกลุ่มอาการเมตาบอลิก และได้เก็บเลือดส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและตรวจหาระดับอะดิโปคัยนฮอร์โมนในวันที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อเจาะชิ้นเนื้อตับ แล้วนำข้อมูลมาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะดิโปคัยนฮอร์โมนและระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับ

ผลการวิจัย ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันที่เข้ารับการศึกษานี้ 64 ราย อายุเฉลี่ย 50.0 ± 10.4 ปี เป็นชาย 25 ราย หญิง 39 ราย ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับมากกว่าทั้งการอักเสบของตับและการเกิดภาวะพังผืดในตับมีอัตราส่วนของอะดิโปเนคตินต่อเลปตินต่ำกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป อัตราส่วนของอะดิโปเนคตินต่อเลปตินในเลือดมีประโยชน์ในการประเมินความรุนแรงของตับอักเสบและการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งเรื้อรังจากไขมัน

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

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

ปีการศึกษา.....2550.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4974773630 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORD: NONALCOHOLIC FATTY LIVER / STEATOHEPATITIS / FIBROSIS / RESISTIN / ADIPONECTIN / LEPTIN

WIRIYAPORN RIDTITID: RELATIONSHIP BETWEEN ADIPOKINE HORMONE LEVELS, LIVER INFLAMMATORY ACTIVITY, AND FIBROSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, M.D., THESIS COADVISOR : BUBPHA PORNTTHISARN, M.D. 42 PP.

Background High prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome (MS) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were reported. Liver biopsy is the gold standard to diagnose and assess the severity of NAFLD. But, it has some risk of complications. Adipokine hormone (AH) levels have been proposed as non invasive markers for liver fibrosis and inflammatory activity.

Objective To use adipokine hormone levels for assessment the liver disease severity in lean and overweight Asian NAFLD patients.

Methods All NAFLD patients with age \geq 16 years old during October 2006 to November 2007 were enrolled prospectively for clinical data and liver biopsy. Blood tests for AST, ALT, Lipid profiles, HOMA, leptin, adiponectin, and resistin level were done. MS was defined according to the NCEPT III, with a modification for Asian people. Groups of NAFLD patients including steatosis and steatohepatitis, significant fibrosis and nonsignificant fibrosis were defined by using liver histopathologist, according to Brunt, et al .

Results Sixty-four NAFLD patients (25 M and 39 F) were enrolled. Baseline characteristics including age, gender, MS, FBS, AST, ALT, lipid profile were not significantly different between groups. MS \geq 3 criteria and adiponectin/leptin (A/L) ratio were significantly different between NASH and steatosis groups, and they were also different between significant and non-significant liver fibrosis groups ($p < 0.05$).

Conclusions Adiponectin/leptin (A/L) ratio are very useful to assess for liver disease severity in Asian NAFLD patient.

Department.....Medicine.....Student's signature.....
 Field of study.....Medicine.....Advisor's signature
 Academic year.....2007.....Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของอาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิจัยรวมถึงแพทย์และเจ้าหน้าที่หน่วยโรค
ระบบทางเดินอาหารที่ช่วยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

ขอขอบคุณพยาธิแพทย์ที่ช่วยอ่านผลทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อตับ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องวิจัยของหน่วยโรคระบบทางเดินอาหารที่ช่วยเก็บรักษาชิ้นเนื้อตับ

ขอขอบคุณผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมืออย่างดี

สุดท้าย ขอขอบคุณ บิดา มารดา ที่เป็นกำลังใจที่สำคัญ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางานวิจัย.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	1
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	2
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
2 ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
3 วิธีการดำเนินการ.....	18
รูปแบบการวิจัย (Research design).....	18
ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	18
เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria).....	18
เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	19
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	19
วิธีการศึกษา (Intervention).....	20
การสังเกตและการวัด (Observation and measurement).....	21
การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	22
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	22
ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations).....	22
ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	23

บทที่	หน้า
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application).....	23
อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข (Obstacle).....	24
การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule).....	24
งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย (Budget).....	24
4 ผลการวิจัย.....	26
5 อภิปรายผลวิจัย.....	32
6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	34
รายการอ้างอิง.....	35
ภาคผนวก.....	38
ภาคผนวก ก ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา.....	39
ภาคผนวก ข แบบบันทึกผู้ป่วย.....	40
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	42

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	กลุ่มอาการทางเมตาบอลิกในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน..... 4
2	ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด severe hepatic fibrosis ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง จากไขมัน..... 8
3	ระดับความรุนแรงทางพยาธิวิทยาของการเกิดตับอักเสบในโรคตับอักเสบเรื้อรังจาก ไขมัน..... 11
4	ค่าเฉลี่ยของระดับ hyaluronic acid ตามระดับความรุนแรงของภาวะการเกิดพังผืด ในตับ..... 13
5	ฮอร์โมน adipokine ต่างๆ.....14
6	ตารางการปฏิบัติงาน.....23
7	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไขมัน..... 25
8	พยาธิสภาพความรุนแรงของตับอักเสบและระดับฮอร์โมน adipokine ในผู้ป่วยตับ อักเสบเรื้อรังจากไขมัน..... 26
9	พยาธิสภาพความรุนแรงของการเกิดภาวะพังผืดในตับและระดับฮอร์โมน adipokine ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน..... 27
10	ระดับฮอร์โมน adipokine ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันโดยแบ่งกลุ่มตามดัชนี มวลกาย..... 28
11	พยาธิสภาพความรุนแรงของตับอักเสบและการเกิดภาวะพังผืดในตับ ในผู้ป่วยตับ อักเสบเรื้อรังจากไขมันโดยแบ่งกลุ่มตามดัชนีมวลกาย..... 29

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	การดำเนินโรคของภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับ	5
2	กลไกการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน	6
3	แนวทางการสืบค้นภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเกาะตับ	9
4	พยาธิวิทยาของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน.....	10
5	การใช้อัลตราซาวด์ตับในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน.....	12
6	พยาธิกำเนิดและหน้าที่การทำงานของ leptin.....	15
7	พยาธิกำเนิดและหน้าที่การทำงานของ adiponectin.....	16

คำย่อ

NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
MS	Metabolic syndrome
AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
FBS	Fasting blood sugar
HOMA	Homeostasis model assessment
A/L	Adiponectin/leptin
HBs Ag	Hepatitis B surface antigen
Anti HCV	Hepatitis C antibody
Anti SMA	Smooth muscle antibody
HDL-C	High density lipoprotein
N	Number
SD	Standard deviation

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย

ภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน (nonalcoholic fatty liver disease) เป็นสาเหตุหลักที่สำคัญของ cryptogenic cirrhosis โดยพบประมาณ 30% และนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งตามมาซึ่งทำให้เสียชีวิต จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับความอ้วน เบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง และภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งภาวะต่างๆเหล่านี้ต่างก็เป็นลักษณะสำคัญของ metabolic syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อยขึ้นในปัจจุบัน

การวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันและภาวะ hepatic fibrosis คือการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาซึ่งได้จากการเจาะตับ แต่การเจาะตับมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ผู้เจาะตับ ชิ้นเนื้อตับที่ได้ ราคา ภาวะแทรกซ้อน (เลือดออกและเสียชีวิต) ในปัจจุบันจึงมีการข้อมูลกการศึกษามากมายเพื่อหาวิธีการวินิจฉัยที่ดีเพียงพอแทนการเจาะตับ เช่น การใช้อัลตราซาวด์ตับในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน การใช้การตรวจ biochemical markers หลายตัวในการวินิจฉัยภาวะ hepatic fibrosis เช่น ระดับ hyaluronic acid ในเลือด ซึ่งมีข้อมูลกศึกษาค่อนข้างชัดเจน และการวัดระดับ adipokines ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้อต่ออินซูลินซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก ระดับ adipokines ที่มีการศึกษากันบ้างได้แก่ resistin, adiponectin และ leptin ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลการศึกษาทางประเทศตะวันตกซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่มีดัชนีมวลกายมาก แต่ข้อมูลกศึกษายังไม่ชัดเจนในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันที่มีดัชนีมวลกายน้อย

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NAFLD จะต้องมี
 - 1.1 ระดับ ALT มากกว่าค่า upper normal limit อย่างน้อย 3 ครั้งนานมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน
 - 1.2 ตีมีแอลกอฮอล์น้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน
 - 1.3 มีผล HBs Ag, anti HCV, ANA/AntiSMA เป็นลบ
 - 1.4 มีระดับ ceruloplasmin และ ferritin ในเลือดปกติ
 - 1.5 ผลอัลตราซาวนด์พบ bright liver
 - 1.6 มีผลตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ fatty liver ตาม Brunt classification

2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น metabolic syndrome จะต้องมีเงื่อนไขอย่างน้อย 3 ข้อใน 5 ข้อตาม NCEP-ATP III ได้แก่
 - 2.1 Fasting plasma glucose \geq 110 mg/dL
 - 2.2 Blood pressure \geq 130/85 mmHg
 - 2.3 Waist circumference > 90 cm ในผู้ชายและ > 80 cm ในผู้หญิง (WHO/IASO/IOTF)
 - 2.4 HDL-C < 40 mg/dL ในผู้ชายและ < 50 mg/dL ในผู้หญิง
 - 2.5 Triglyceride \geq 150 mg/dL

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. เนื่องจากการวิจัยจะทำในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไขมันที่ได้รับคำแนะนำให้มาเจาะเลือดเพื่อพิจารณาการรักษาต่อไป เพราะฉะนั้นจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจึงขึ้นอยู่กับจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะตับดังกล่าว ซึ่งได้รับการพิจารณาจากอาจารย์ในหน่วยโรคทางเดินอาหาร

2. การตรวจหาระดับ resistin, adiponectin และ leptin ในเลือดยังไม่ได้เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไป แต่ก็ได้มีการทำเพื่อการวิจัยในโรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อนแล้วก่อนหน้านี้ ซึ่งได้ดำเนินการประสานงานกับทางโรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อนไว้แล้วก่อนเริ่มทำงานวิจัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมน adipokine กับความรุนแรงของการเกิด steatohepatitis และ fibrosis ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเพื่อนำไปใช้เป็น non-invasive markers ในการบอกความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน
2. ทำให้ทราบถึงความเกี่ยวข้องของ metabolic syndrome กับการเกิด liver fibrosis ในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน ซึ่งจะนำไปสู่ early aggressive treatment ของ metabolic syndrome ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเพื่อไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ภาวะตับแข็งต่อไป

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

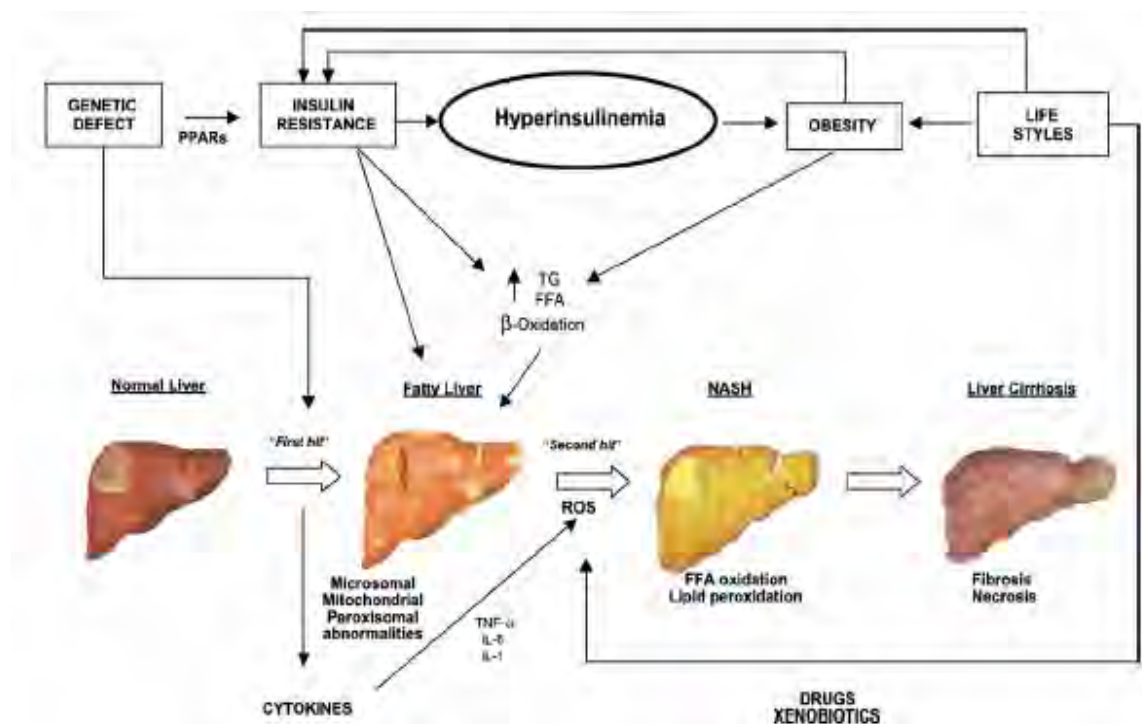
จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ภาวะดัดอ้วนเรื้อรังจากไขมันมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับความอ้วน เมาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง และภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งภาวะต่างๆเหล่านี้ต่างก็เป็นลักษณะสำคัญส่วนหนึ่งของ metabolic syndrome [1, 2, 3, 4, 5] ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 กลุ่มอาการทางเมตาบอลิกในผู้ป่วยดัดอ้วนเรื้อรังจากไขมัน

Sign or Symptom	Prevalence in Study
Overweight (BMI between 25-29.9 kg/m ³)	67%
Central obesity (waist >102 cm for men and >88 cm for women)	47%
Impaired glucose metabolism: Elevated fasting insulin (>100 pmol/l) Postload hyperinsulinemia (>1000pmol/l) First-degree relative with diabetes	57% 27% 47%
Elevated triglycerides (>2 mmol/l)	47%
Hyperuricemia (>400 micromol/l)	27%
Hypertension (>160/95 or currently on medication) First-degree relative with hypertension	17% 57%
Cardiovascular disease Previous acute MI or angina First-degree relative less than 55 years if male and 60 years if female	0 27%

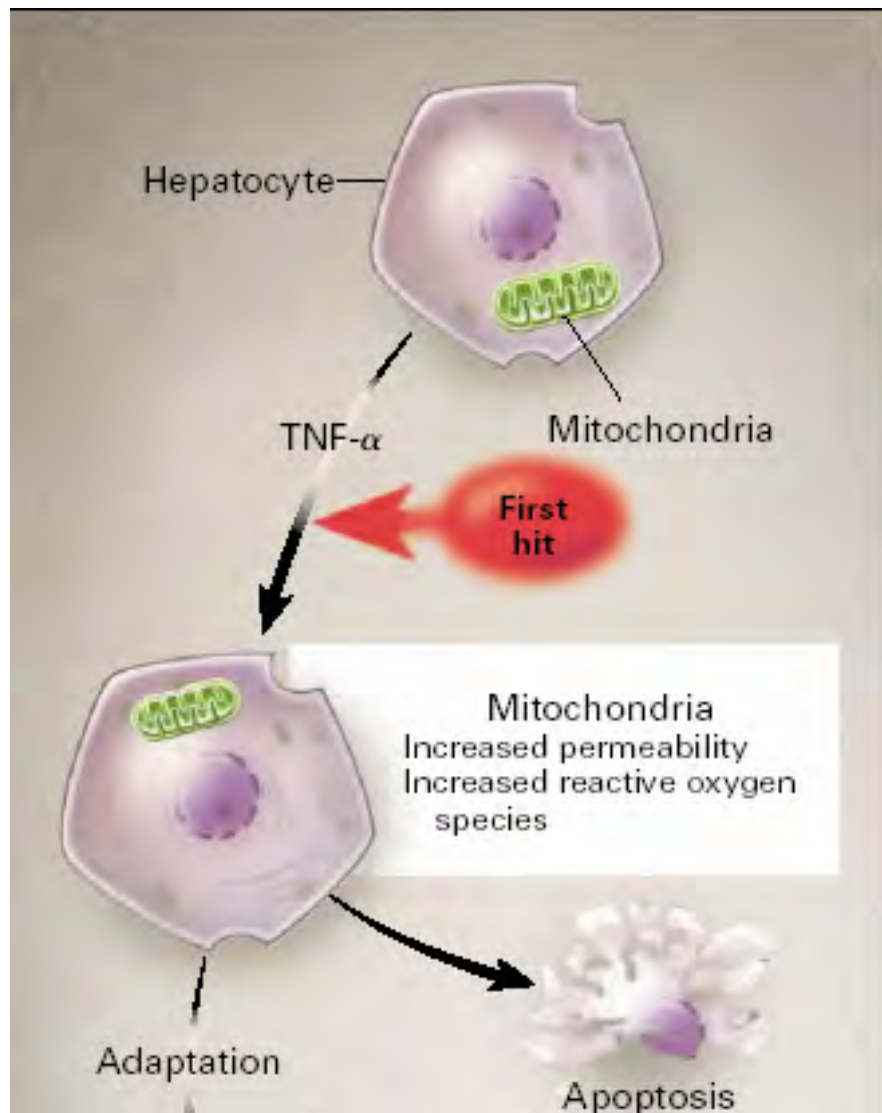
และพบว่าภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับมีผลทำให้เกิดการอักเสบในเนื้อตับเพิ่มมากขึ้น[6, 7, 8, 9, 10] ซึ่งจะนำไปสู่การมีพังผืดแทรกในเนื้อตับและอาจนำไปสู่ภาวะตับแข็งรวมถึงมะเร็งตับในระยะเวลาต่อมา ดังรูปที่ 1 ซึ่งมีการศึกษาพบว่ากลไกการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเป็นไปตาม Two-hit model ดังรูปที่ 2 ข้อมูลชัดเจนจากการศึกษาของ Angulo et al. พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด severe hepatic fibrosis ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน ได้แก่ อายุมากกว่า 45 ปี BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 30 อัตราส่วนของ AST ต่อ ALT มากกว่า 1 และ type 2 diabetes mellitus โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 5.6, 4.3, 4.3 และ 3.5 ตามลำดับ² ดังตารางที่ 2 ซึ่งปัจจัยเสี่ยงบางปัจจัยนี้เป็นลักษณะสำคัญของ metabolic syndrome

ภาพที่ 1 การดำเนินโรคของภาวะไขมันแทรกในเนื้อตับ

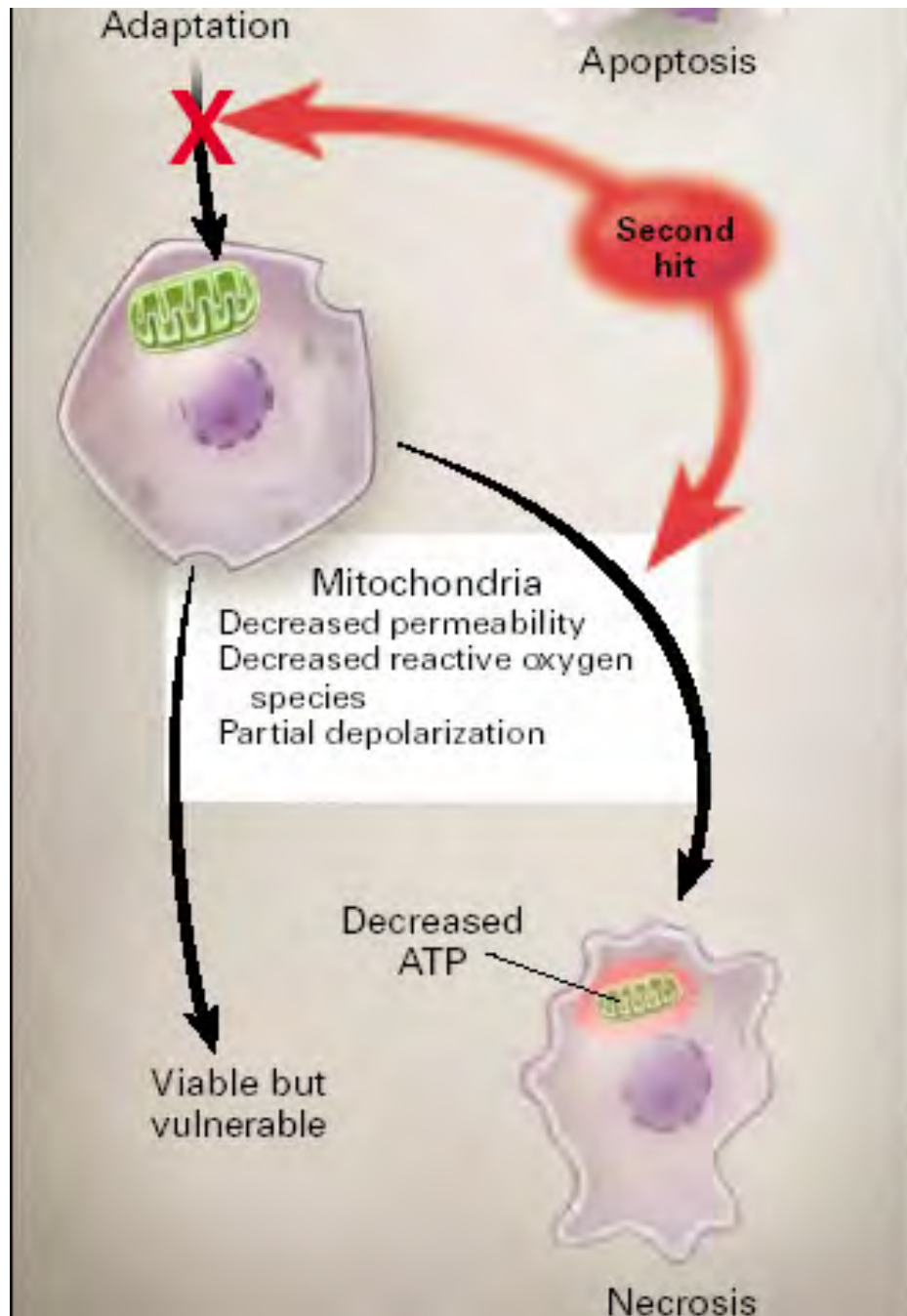


ภาพที่ 2 กลไกการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

ก. First hit



1. Second hit

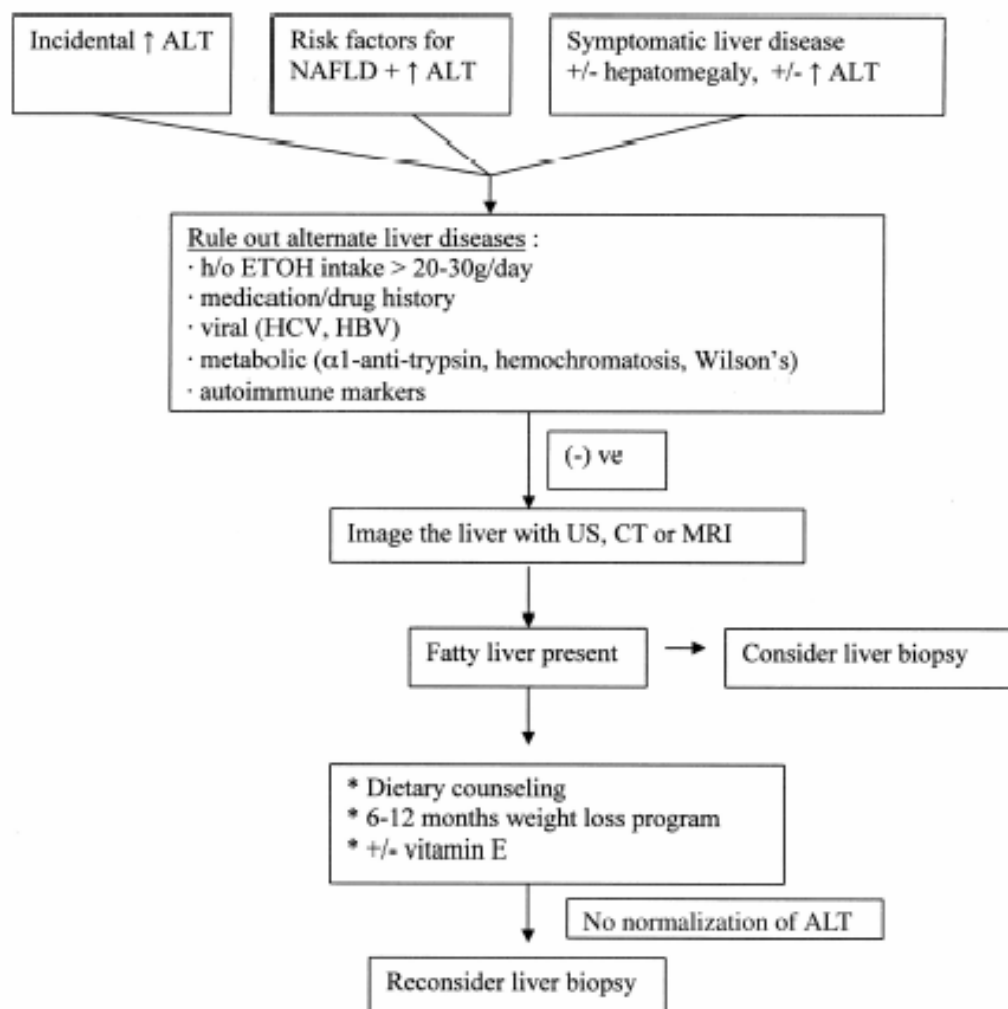


ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด severe hepatic fibrosis ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

RISK FACTOR	ODDS RATIO (95% CI)
Age \geq 45 yr	5.6 (1.5–21.7)
Obesity (body-mass index \geq 30)	4.3 (1.4–13.8)
Aspartate aminotransferase:alanine aminotransferase ratio $>$ 1	4.3 (1.5–12)
Type 2 diabetes mellitus	3.5 (1.2–9.8)

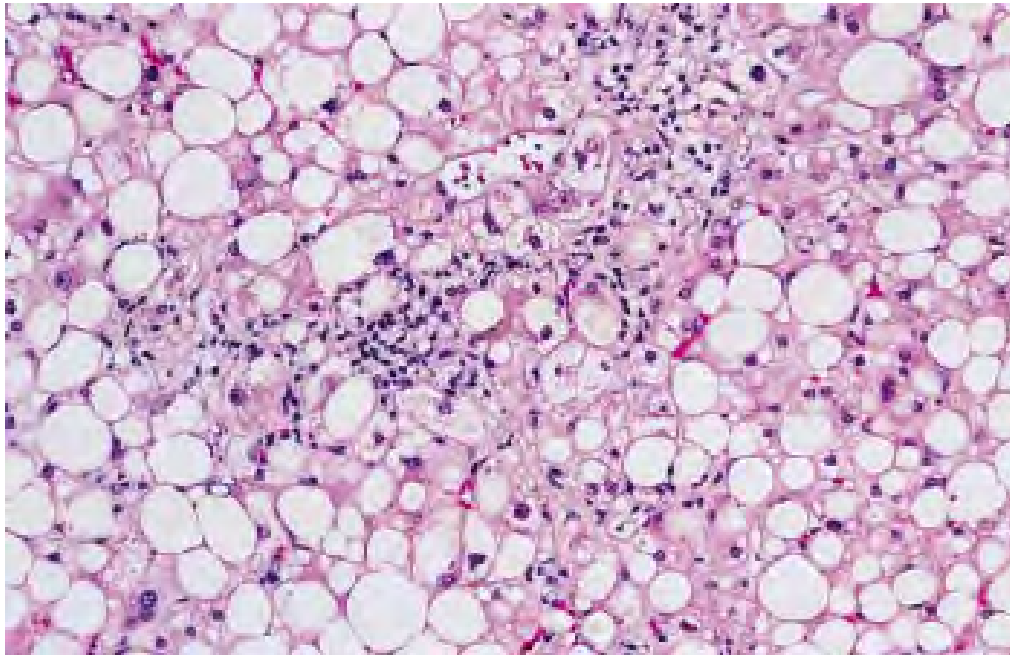
ในปัจจุบัน การตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาซึ่งได้จากการเจาะตับเป็นการวินิจฉัยมาตรฐานของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน ดังภาพที่ 3 นอกจากนี้ผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยายังสามารถบอกถึงพยาธิสภาพความรุนแรงของการอักเสบของตับและการมีพังผืดแทรกในเนื้อตับได้ ดังภาพที่ 4 และตารางที่ 3

ภาพที่ 3 แนวทางการสืบค้นภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเกาะตับ

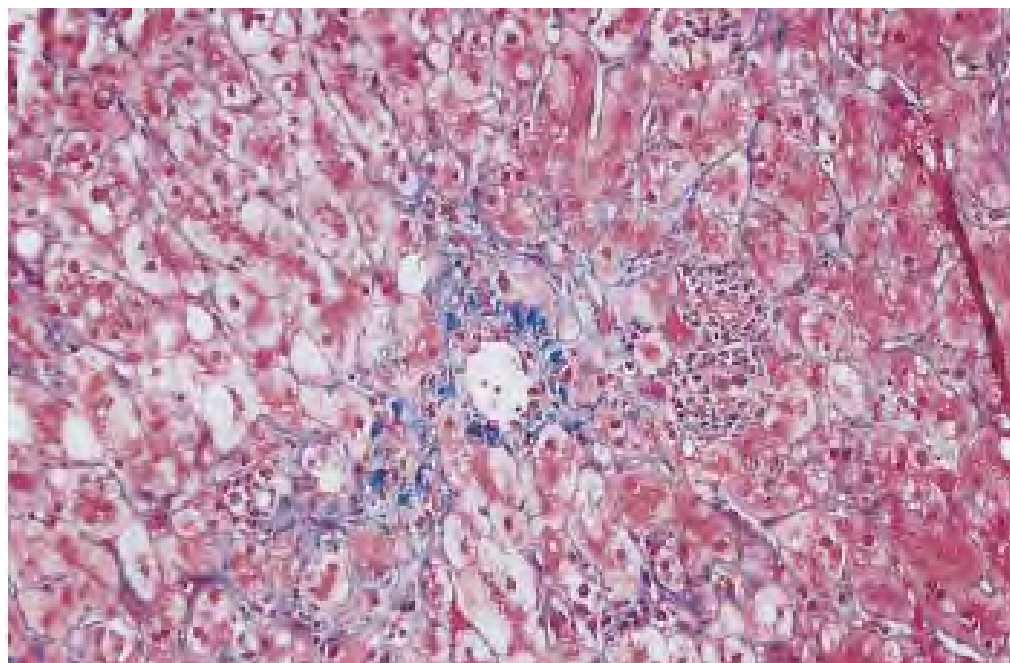


ภาพที่ 4 พยาธิวิทยาของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน (ก. ภาวะไขมันในตับที่มีการอักเสบร่วมด้วย และ ข. การเกิดภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยที่มีตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน)

ก.



ข.

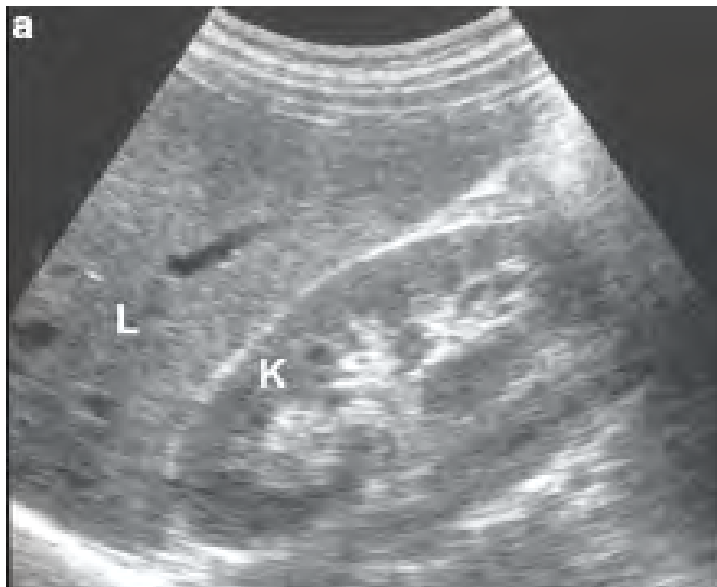


ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงทางพยาธิวิทยาของการเกิดตับอักเสบในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

<p>Grading for steatosis</p> <p>Grade 1: <33% of hepatocytes affected</p> <p>Grade 2: 33% to 66% of hepatocytes affected</p> <p>Grade 3: >66% of hepatocytes affected</p> <p>Grading for steatohepatitis</p> <p>Grade 1, mild</p> <p>Steatosis: predominantly macrovesicular, involves up to 66% of lobules</p> <p>Ballooning: occasionally observed; zone 3 hepatocytes</p> <p>Lobular inflammation: scattered and mild acute inflammation (polymorphonuclear cells) and occasional chronic inflammation (mononuclear cells)</p> <p>Portal inflammation: none or mild</p> <p>Grade 2, moderate</p> <p>Steatosis: any degree; usually mixed macrovesicular and microvesicular</p> <p>Ballooning: obvious and present in zone 3</p> <p>Lobular inflammation: polymorphonuclear cells may be noted in association with ballooned hepatocytes; pericellular fibrosis; mild chronic inflammation may be seen</p> <p>Portal inflammation: mild to moderate</p> <p>Grade 3, severe</p> <p>Steatosis: typically involves >66% of lobules (panacinar); commonly mixed steatosis</p> <p>Ballooning: predominantly zone 3; marked</p> <p>Lobular inflammation: scattered acute and chronic inflammation; polymorphonuclear cells may be concentrated in zone 3 areas of ballooning and perisinusoidal fibrosis</p> <p>Portal inflammation: mild to moderate</p> <p>Staging for fibrosis</p> <p>Stage 1: zone 3 perivenular, perisinusoidal, or pericellular fibrosis; focal or extensive</p> <p>Stage 2: as above, with focal or extensive periportal fibrosis</p> <p>Stage 3: bridging fibrosis, focal or extensive</p> <p>Stage 4: cirrhosis</p>

แต่เนื่องจากการเจาะตับมีข้อจำกัดหลายประการจึงมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับวิธีการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันและการมีพังผืดในตับที่มีความไวและความจำเพาะเพียงพอแทนการเจาะตับ การใช้อัลตราซาวด์ตับในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน ซึ่งพบว่ามีความไวและความจำเพาะค่อนข้างสูงและได้มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง[11, 12, 13, 14, 15] ดังภาพที่ 5

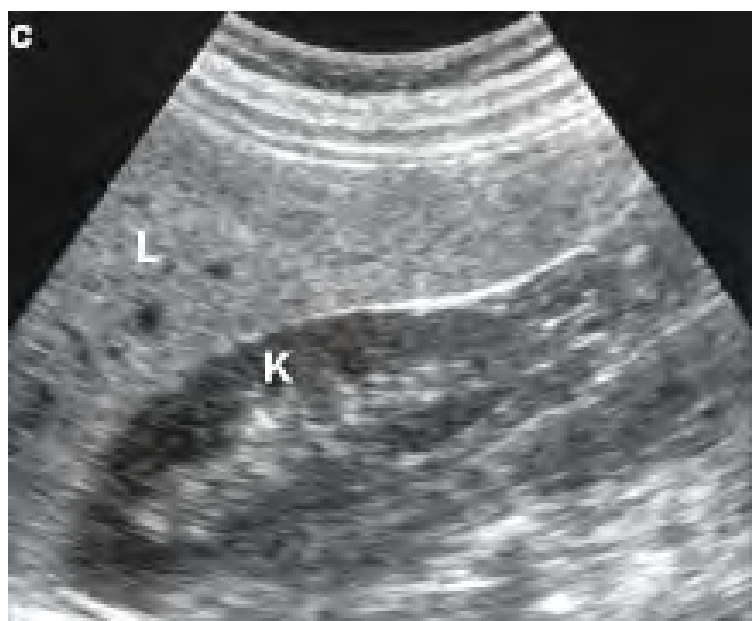
ภาพที่ 5 การใช้อัลตราซาวด์ตับในการวินิจฉัยภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน (ก.ตับปกติ ข.ไขมันเกาะตับปริมาณน้อย ค. ไขมันเกาะตับปริมาณมาก; L = liver, K = kidney)



ก.



ข.



ค.

มีการตรวจหา biochemical markers หลายตัวในการวินิจฉัยภาวะ hepatic fibrosis ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน[16, 17, 18, 19, 20] เช่น ระดับ hyaluronic acid ในเลือดโดยใช้หลักการเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ extracellular matrix deposition กับ hyaluronic acid ซึ่งมีข้อมูลการศึกษาค่อนข้างชัดเจนทั้งในต่างประเทศและในคนไทย[21, 22] ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าเฉลี่ยของระดับ hyaluronic acid ตามระดับความรุนแรงของภาวะการเกิดพังผืดในตับ

Fibrosis score	N	Serum HA (ng/ml)
F0	11	170.4 ± 88.9*
F1	7	135.2 ± 59.0#
F2	2	383.2 ± 353.9**
F3	7	370.2 ± 156.8

*p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ F2, F3, p>0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ F1

#p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ F2, F3

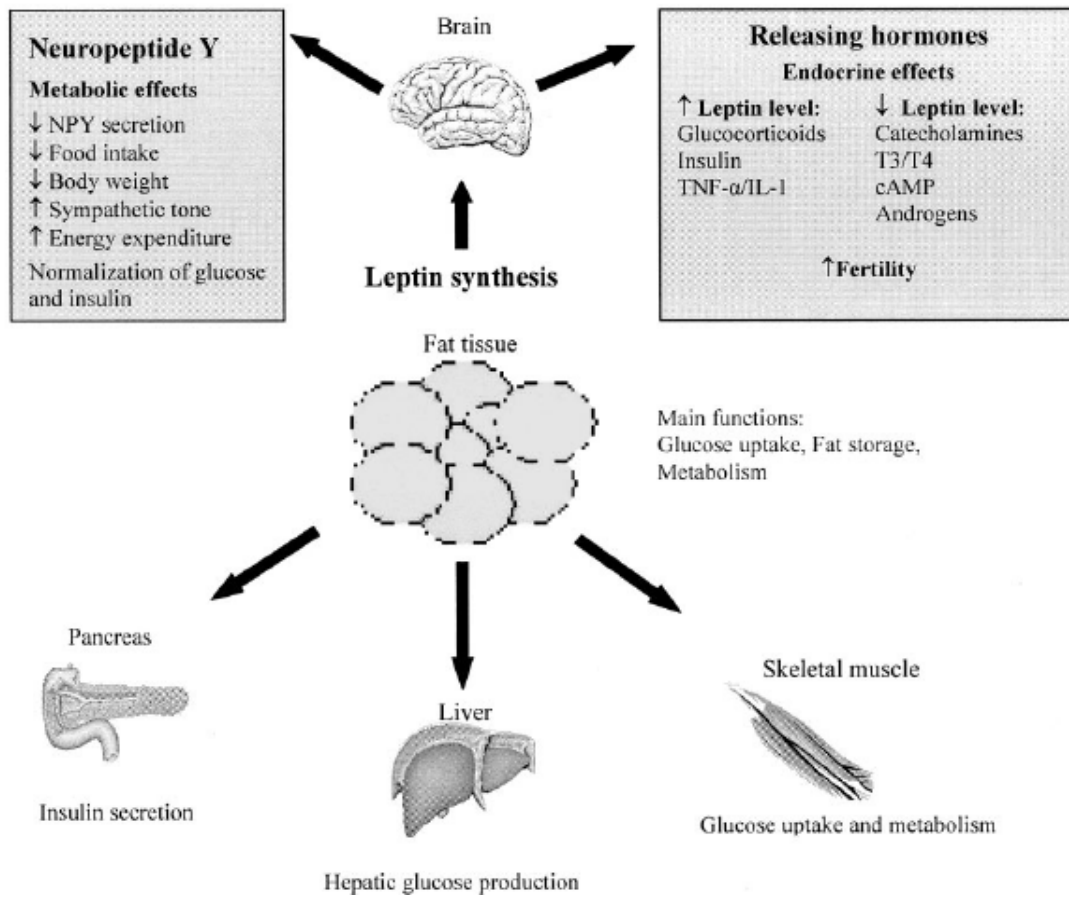
**p>0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ F3

จากข้อมูลการศึกษาพบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งเกือบทุกราย จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของภาวะ hepatic fibrosis กับระดับของ adipokines ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน ได้แก่ adiponectin, leptin และ resistin โดย adiponectin และ leptin ซึ่งฮอร์โมน adipokine มีพยากรณ์และหน้าที่ดังภาพที่ 6, 7 และตารางที่ 5 พบว่ามีข้อมูลชัดเจนว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในขณะที่ resistin ยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน[23] ผู้ป่วยที่ภาวะดื้อต่ออินซูลินจะมีระดับ adiponectin สูง[24, 25, 26] และระดับ leptin ต่ำ[27, 28] แต่ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศและมีข้อมูลการศึกษาน้อยมากในคนไทย

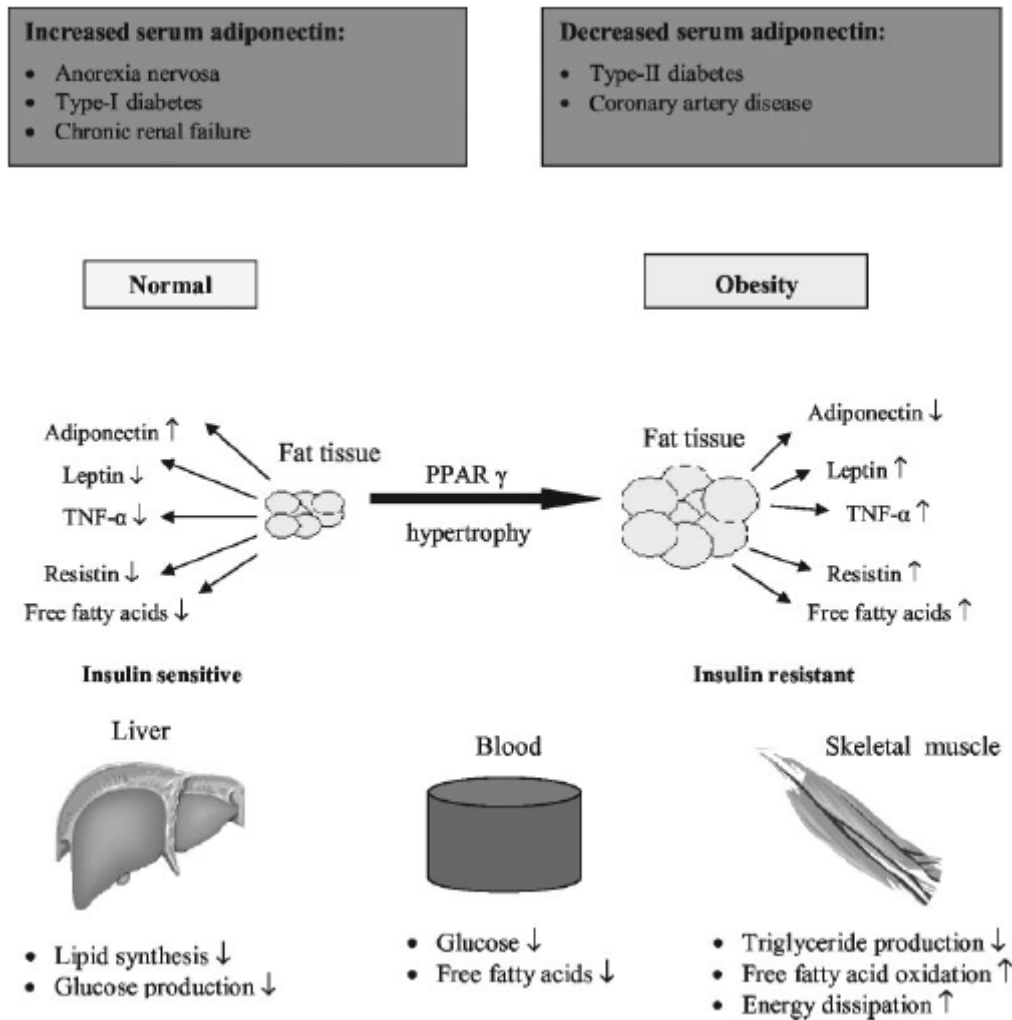
ตารางที่ 5 ฮอร์โมน adipokine ต่างๆ

Molecule	Molecular Mass, kDa	Location of main synthesis	Function
Leptin	16	Adipose tissue	Suppresses appetite
		Blood	Affects energy expenditure
Soluble leptin Receptor	90		Leptin-binding protein that transports leptin To the blood-brain barrier in the hypothalamus
Ghrelin	3.3	Stomach	Stimulate appetite Enhances use of carbohydrates Reduce fat utilization Increase gastric motility and acid secretion
Adiponectin	30	Adipose tissue	Decreases insulin resistance Decreases blood glucose concentrations
Resistin	12.5	Adipose tissue	Action in human not established

ภาพที่ 6 พยาธิกำเนิดและหน้าที่การทำงานของ leptin



ภาพที่ 7 พยาธิกำเนิดและหน้าที่การทำงานของ adiponectin



จากข้อมูลเหล่านี้จึงนำไปสู่สมมติฐานที่ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันร่วมกับ metabolic syndrome น่าจะมีภาวะ hepatic fibrosis สูงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันที่ไม่มี metabolic syndrome ร่วมด้วย และ non-invasive biochemical markers เช่น resistin หรือ adiponectin น่าจะมีความสัมพันธ์กับภาวะ hepatic fibrosis

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไขมันจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ช่วงระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2549 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน 2550

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการตรวจเลือดหาระดับอะดีโนสดีเอมกับระดับความรุนแรงของการอักเสบและการเกิดภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ cross sectional study

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Population) คือผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันจากการเจาะตับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน (NAFLD) จากผลตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาโดยได้รับการเจาะตับตามข้อบ่งชี้ ดังนี้
 - ระดับ ALT มากกว่าค่า upper normal limit อย่างน้อย 3 ครั้งนานมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน

- ต้มแอลกอฮอล์น้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน
- มีผล HBs Ag, anti HCV, ANA/AntiSMA เป็นลบ
- มีระดับ ceruloplasmin และ ferritin ในเลือดปกติ
- ผลอัลตราซาวด์พบ bright liver

2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี

เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ต้มแอลกอฮอล์มากกว่า 20 กรัมต่อวัน
- มีภาวะตับอักเสบจากสาเหตุอื่น เช่น autoimmune hepatitis, Wilson's disease, chronic viral hepatitis B หรือ C, hereditary hemochromatosis, ได้รับยาที่ทำให้เกิด hepatitis ในช่วง 6 เดือนก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าร่วมโครงการวิจัย
- Pregnancy
- Hepatic steatosis จากสาเหตุอื่น ได้แก่
 - มีประวัติของ malignancy
 - ได้รับยาที่ทำให้เกิด hepatic steatosis เช่น corticosteroid, tamoxifen, amiodarone, metrotrexate, estrogen, chloroquine, calcium channel blockers ในช่วง 6 เดือนก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าร่วมโครงการวิจัย
 - Gastrointestinal bypass surgery

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ขนาดตัวอย่าง (Sample size) คำนวณจากข้อมูลของ Kim HC, et al² และ Angulo, et al^[4]

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{(P_1Q_1 + P_0Q_0)})^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

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

$\beta = 0.1, \quad Z_{\beta} = 1.28$

$P_0 =$ Prevalence of metabolic syndrome in NAFLD patients
 $= 0.53$

$R =$ Odds ratios of hepatic fibrosis in NAFLD patients with a
 criteria of metabolic syndrome (DM)
 $= 3.5$

$$P_1 = \frac{P_0 R}{1 + P_0(R-1)} = 0.80$$

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2} = 0.67$$

เพราะฉะนั้น $N = \frac{(1.96 \sqrt{2(0.67)(0.33)} + 1.28 \sqrt{(0.8)(0.2) + (0.53)(0.47)})^2}{(0.8 - 0.53)^2}$

$$= 61.57$$

$$\approx 62 \text{ คน}$$

วิธีการศึกษา (Intervention)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NAFLD ตามข้อตกลงเบื้องต้นจะได้รับการวัดส่วนสูง ชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต วัดรอบเอวและสะโพก
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NAFLD ตามข้อตกลงเบื้องต้นจะได้รับการบันทึก ข้อมูลเพื่อลงผล CBC, PT, LFT, HBs Ag, anti HCV, ANA, anti SMA, ผลอัลตราซาวนด์ตับ และผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ
3. ผู้ป่วยจะอดอาหารอย่างน้อย 6 ชั่วโมงเพื่อได้รับการเจาะเลือดตรวจ OGTT, ceruloplasmin, ferritin, insulin, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, adiponectin และ resistin และบันทึกผล

4. ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลโดยละเอียดถึงรายละเอียดของโครงการวิจัยและต้องได้รับการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) จากผู้ป่วยก่อน
5. ตัวอย่าง serum ที่จะส่งตรวจหาระดับ resistin, adiponectin และ leptin จะได้รับการแยกเก็บที่อุณหภูมิต่ำ -70 °C และนำไปตรวจโดยใช้ RIA และ ELISA kit
6. ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับพยาธิวิทยาที่ย้อมด้วย hematoxylin-eosin และ Masson's trichrome จะได้รับการตรวจสอบโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน เพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยาว่าเข้าได้กับโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันและดูระดับของ steatosis, steatohepatitis และ hepatic fibrosis

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

1. ปริมาณของ hepatic steatosis จะพิจารณาจากพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยแบ่งตาม Brunt classification เป็น grade 0-3 โดยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ grade 0 เป็นกลุ่มที่ไม่มี hepatic steatosis และ grade 1-3 เป็นกลุ่มที่มี hepatic steatosis
2. ระดับของ steatohepatitis จะพิจารณาจากพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยแบ่งตาม Brunt classification เป็น grade 1-3 คือ mild, moderate และ severe
3. ปริมาณของ hepatic fibrosis จะพิจารณาจากพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยแบ่งตาม Brunt classification เป็น F0-F4 โดยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ F0-F1 เป็นกลุ่ม nonsignificant fibrosis และ F2-F4 เป็นกลุ่ม significant fibrosis
4. ดัชนีมวลกาย (Body mass index: BMI) คำนวณจาก

$$\frac{\text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)}}{[\text{ส่วนสูง (เมตร)}]^2}$$
5. Insulin resistance วัดโดย homeostasis model assessment (HOMA) โดยใช้สูตรคำนวณดังนี้

$$\text{Insulin resistance} = \frac{\text{Fasting insulin (}\mu\text{U/mL)} \times \text{Fasting glucose (mg/dL)}}{2.25}$$

6. Waist circumference ต้องวัดที่จุดกึ่งกลางระหว่างขอบล่างสุดของกระดูกซี่โครงกับ iliac crest และ hip circumference ต้องวัดที่จุดที่กว้างที่สุดระหว่างสะโพกและก้น

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บในรูปแบบเก็บรวบรวมข้อมูล (Record form) และลงข้อมูลไว้ในคอมพิวเตอร์

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยจะวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของ continuous variables โดยใช้วิธีการทางสถิติคือ Student's t-test วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของ categorical variables โดยใช้วิธีการทางสถิติคือ Chi-Square test ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายตัวปกติ หรือ Mann-Whitney test ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายตัวไม่ปกติ

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

1. เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยเป็นข้อมูลที่ได้จากการวัดค่าต่างๆจากการเจาะเลือด จึงมีความเสี่ยงค่อนข้างต่ำ
2. การเจาะขึ้นเนื้อตั้นนั้นก็ปฏิบัติตามมาตรฐานการปฏิบัติทั่วไปโดยมีการตรวจอัลตราซาวด์ก่อนการเจาะตั้น และเป็นไปตามข้อบ่งชี้ในการตรวจดังกล่าวอยู่แล้ว
3. ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลโดยละเอียดถึงวิธีการตรวจ และได้ส่งรายละเอียดให้คณะกรรมการพิจารณาเพื่อขอความเห็นและต้องได้รับการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) จากผู้ป่วยก่อน

เนื่องจากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วย จึงมีการเสนอโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์

4. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งคณะกรรมการมีมติให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยแล้ว

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. เนื่องจากกรวิจัยจะทำในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไขมันที่ได้รับคำแนะนำให้มาเจาะเลือดเพื่อพิจารณาการรักษาต่อไป เพราะฉะนั้นจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจึงขึ้นอยู่กับจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะตับดังกล่าว ซึ่งได้รับการพิจารณาจากอาจารย์ในหน่วยโรคทางเดินอาหาร
2. การตรวจหาระดับ resistin, adiponectin และ leptin ในเลือดยังไม่ได้เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไป แต่ก็ได้มีการทำเพื่อการวิจัยในโรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อนแล้วก่อนหน้านี้ ซึ่งได้ดำเนินการประสานงานกับทางโรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อนไว้แล้ว

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

1. ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมน adipokine กับความรุนแรงของการเกิด steatohepatitis และ fibrosis ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเพื่อนำไปใช้เป็น non-invasive markers ในการบอกความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน
2. ทำให้ทราบถึงความเกี่ยวข้องของ metabolic syndrome กับการเกิด liver fibrosis ในโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน ซึ่งจะนำไปสู่ early aggressive treatment ของ metabolic syndrome ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเพื่อไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ภาวะตับแข็งต่อไป
5. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งคณะกรรมการมีมติให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยแล้ว

อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. จำนวนผู้ป่วยที่เข้ามาร่วมในโครงการอาจจะมีจำนวนไม่เพียงพอ ซึ่งขึ้นอยู่กับจำนวนผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะตับ
2. ไม่สามารถคาดการณ์ผลของขึ้นเนื้อตับได้ล่วงหน้าว่า ผู้ป่วยจะอยู่ในกลุ่มที่มีหรือไม่มีภาวะ hepatic fibrosis อาจจะทำให้มีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งมากกว่าอีกกลุ่มหนึ่งได้

การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

ตารางที่ 6 ตารางการปฏิบัติงาน

กิจกรรม	พ.ศ. 2549							พ.ศ. 2550												พ.ศ. 2551									
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4						
1. ศึกษาเตรียมงาน	*	*	*	*																									
2. รวบรวมข้อมูล					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*										
3. วิเคราะห์ข้อมูล																		*											
4. เขียนรายงาน																			*										
5. รายงานผลการวิจัย																				*	*	*	*						

งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย (Budget)

1. หมวดค่าใช้จ่ายทั่วไป 3,000 บาท
2. หมวดค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือดหาระดับ insulin ในเลือด 9,600 บาท
3. หมวดค่าใช้จ่ายในการตรวจหา biochemical marker ในเลือด
 - ค่าใช้จ่ายในการตรวจหาระดับ adiponectin ในเลือด* 40,000 บาท
(ELISA kit 1 ชุด/100 คน)
 - ค่าใช้จ่ายในการตรวจหาระดับ resistin ในเลือด* 40,000 บาท
(ELISA kit 1 ชุด/100 คน)
 - ค่าใช้จ่ายในการตรวจหาระดับ resistin ในเลือด* 40,000 บาท
(ELISA kit 1 ชุด/100 คน)

*หมายเหตุ : serumของผู้ป่วยจำนวน 50 คนได้รับการตรวจโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายจากโรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน

4. ผู้ป่วยที่เข้าโครงการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการตรวจอื่นทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งมีความจำเป็นในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันอยู่แล้ว เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและแยกสาเหตุอื่นของตับอักเสบออกไป ได้แก่ HBs Ag, Anti HCV, ANA, Anti SMA, serum ceruloplasmin, serum ferritin, CBC, LFT, PT, FBS, lipid profile, upper abdominal ultrasonography

รวมงบประมาณทั้งหมด** 92,600 บาท

**ได้รับเงินสนับสนุนจากสมาคมโรคทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไขมันที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2549 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2550 มีผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาวิจัย 64 ราย

ผู้ป่วย 64 ราย ในการศึกษา คือผู้ป่วยไทยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ โดยมีค่าอายุเฉลี่ยเท่ากับ 50.0 ± 10.4 ปี เป็นชาย 25 คน เป็นหญิง 39 คน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าดัชนีมวลกายน้อย โดยมีค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จำนวน 30 คน (ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย 22.2 ± 1.2 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) และมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จำนวน 34 คน (ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย 27.7 ± 1.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันแสดงในตารางที่ 7 โดยแบ่งเป็นกลุ่ม steatosis และกลุ่ม NASH พบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไขมันทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งอายุ, เพศ, ค่าดัชนีมวลกาย, ค่าบอกร่างกาย ดื้อต่ออินซูลินระดับน้ำตาล, ค่าการทำงานของตับ, ระดับไขมันในเลือด ยกเว้นกลุ่มอาการทางเมตาบอลิกที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากไขมัน

Variable	Steatosis (N = 30)		NASH (N = 34)		P value
	Median (range)	95% CI	Median (range)	95% CI	
Age	48.5 (30-67)	37-55	52 (33-68)	45.2-60.5	0.08
Gender (N, M/F)	11/19		14/20		0.91
BMI (kg/m ²)	24.1 (18.6-29.7)	22.2-26.9	25.9 (19.9-31.0)	22.8-29.4	0.11
WC (cm)	84.5 (72-100)	80-88	85 (74-110)	82.0-90.5	0.31
HC (cm)	94 (83-115)	90-100	95.5 (90-115)	91.0-100.2	0.37
MS \geq 3 criteria (N, %)	5 (16%)		24 (70%)		< 0.05*
FBS	99.5 (84-177)	94.0-116.2	113 (88-171)	96.7-120	0.26
HOMA	812 (478-1893)	697.5-933.1	913.5 (555-1720)	703.5-1205.2	0.25
AST	64 (26-162)	36.7-76.5	60.5 (22-195)	38.7-87.2	0.68
ALT	88 (47-200)	73-129.7	106.5 (52-220)	80.2-127.0	0.37
Cholesterol	205 (152-270)	179.7-232.7	209 (151-295)	184.5-232.2	0.58
Triglyceride	140 (82-255)	106.5-177.7	178 (75-315)	145.7-204.2	0.06

* p < 0.05: significant difference

เมื่อเปรียบเทียบดูตามผลทางพยาธิวิทยาในแง่การเกิดการอักเสบของตับ พบว่าผู้ป่วยที่ลักษณะอาการทางเมตาบอลิซึมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อในกลุ่มผู้ป่วย NASH มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม steatosis อย่างมีนัยสำคัญ และมีอัตราส่วนของระดับ adiponectin ต่อ leptin ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 พยาธิสภาพความรุนแรงของตับอักเสบและระดับฮอร์โมน adipokine ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

Variable	Steatosis (N = 30)		NASH (N = 34)		P value
	Median (range)	95% CI	Median (range)	95% CI	
MS \geq 3 criteria (N, %)	5 (16%)		24 (70%)		<0.05*
Adiponectin (ug/ml)	5.6 (2.1-21.0)	3.3-8.7	4.6 (1.2-18.7)	2.9-5.5	<0.05*
Leptin (ng/ml)	5.6 (2.3-50.1)	3.9-15.0	13.3 (1.2-49.6)	8.1-25.6	<0.05*
A/L ratio	0.8 (0.1-4.7)	0.3-1.3	0.3 (0.1-4)	0.2-0.4	<0.05*
Resistin (ng/ml)	41.8 (7.9-228.4)	22.7-71.4	67.7 (9.4-270.7)	22.8-118.1	0.16

* p <0.05: significant difference

เมื่อเปรียบเทียบดูตามผลทางพยาธิวิทยาในแง่การเกิดภาวะพังผืดในตับ พบว่า ผู้ป่วยที่ลักษณะอาการทางเมตาบอลิซึมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อในกลุ่มผู้ป่วยที่มี significant fibrosis มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม nonsignificant fibrosis อย่างมีนัยสำคัญ และมีอัตราส่วนของระดับ adiponectin ต่อ leptin ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 พยาธิสภาพความรุนแรงของการเกิดภาวะพังผืดในตับและระดับฮอร์โมน adipokine ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

Variable	F0-F1 (N = 33)		F2-F4 (N = 31)		P value
	Median (range)	95% CI	Median (range)	95% CI	
MS \geq 3 criteria	8(24%)		21(67%)		<0.05*
Adiponectin (ug/ml)	5.5 (2.1-21.0)	3.2-7.9	4.8 (1.2-18.7)	3.0-5.5	0.16
Leptin (ng/ml)	5.7 (1.2-50.1)	3.9-14.0	13.6 (3.3-49.6)	8.8-26.5	<0.05*
A/L ratio	0.8 (0.1-4.7)	0.3-1.3	0.3 (0.1-4)	0.2-0.4	<0.05*
Resistin (ng/ml)	42.2 (7.9-228.4)	22.7-83.5	66.3 (9.4-270.7)	22.9-112.8	0.28

* p <0.05: significant difference

แต่เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามดัชนีมวลกายเป็น lean และ overweight พบว่า กลุ่มอาการทางเมตาบอลิกรวมถึงพยาธิสภาพความรุนแรงของตับอักเสบและภาวะการเกิดพังผืดในตับไม่มีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 10 และ 11

ตารางที่ 10 ระดับฮอร์โมน adipokine ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันโดยแบ่งกลุ่มตามดัชนีมวลกาย

Variable	Lean NAFLD (N = 30)		Overweight NAFLD (N = 34)		P value
	Median (range)	95% CI	Median (range)	95% CI	
BMI (kg/m ²)	22.5 (18.6-24.6)	21.9-22.8	27.4 (25.0-31.0)	26.4-29.4	< 0.05*
HOMA	812.0 (478.8-1524.0)	651.0-962.5	904.8 (564.0-1893.9)	740.7-1205.2	< 0.05*
MS \geq 3 criteria (N, %)	12 (40%)		17 (50%)		0.43
Adiponectin (ug/ml)	5.1 (1.2-21.0)	2.9-8.0	4.91 (2.4-19.2)	3.2-6.0	0.72
Leptin (ng/ml)	8.8 (1.2-49.6)	4.4-15.0	12.4 (2.7-50.1)	6.4-19.3	0.20
A/L ratio	0.4 (0.1-4.7)	0.2-1.2	0.4 (0.1-2.6)	0.2-0.7	0.33
Resistin (ng/ml)	31.3 (9.4-267.7)	20.7-68.9	69.6 (7.9-270.7)	35.0-116.1	< 0.05*

* p < 0.05: significant difference

ตารางที่ 11 พยาธิสภาพความรุนแรงของตับอักเสบและการเกิดภาวะพังผืดในตับ ในผู้ป่วยตับ
 อักเสบเรื้อรังจากไขมันโดยแบ่งกลุ่มตามดัชนีมวลกาย

Variable (N, ratio)	Lean NAFLD (N = 30)	Overweight NAFLD (N = 34)	P value
F0-F1 / F2-F4	17 / 13 (1.3:1)	16 / 18 (0.8:1)	0.60
NASH / Fatty liver	15 / 15 (1:1)	19 / 14 (1.35:1)	0.82

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

โรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลินและกลุ่มอาการทางเมตาบอลิกโดยกลุ่มอาการทางเมตาบอลิกพบได้บ่อยในกลุ่มประเทศตะวันตกมากกว่าประเทศทางเอเชีย [1, 2, 5, 6, 9, 10] โรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเป็นโรคที่มีพยาธิสภาพแตกต่างกันตั้งแต่การมีไขมันเกาะตับโดยไม่มีการอักเสบจนเกิดการอักเสบในตับและนำไปสู่ภาวะตับแข็ง [3] การตรวจมาตรฐานที่ช่วยวินิจฉัยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน คือการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา [13, 14, 15] แต่เนื่องจากการตรวจที่มีภาวะแทรกซ้อน ดังนั้น จึงมีการศึกษาเพื่อหาวิธีตรวจที่มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า เช่น การตรวจเลือดเพื่อวัดระดับฮอร์โมน adipokine [17, 21]

จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยที่ลักษณะอาการทางเมตาบอลิกมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อในกลุ่ม NASH มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม fatty liver อย่างมีนัยสำคัญ และมีอัตราส่วนของระดับ adiponectin ต่อ leptin ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบดูตามผลทางพยาธิวิทยาในแง่การเกิดภาวะพังผืดในตับ พบว่า ผู้ป่วยที่ลักษณะอาการทางเมตาบอลิกมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อในกลุ่ม significant fibrosis มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม nonsignificant fibrosis อย่างมีนัยสำคัญ และมีอัตราส่วนของระดับ adiponectin ต่อ leptin ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันแน่ชัดว่า พยาธิสภาพการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเป็นไปตามสมมติฐาน two-hit model [3] โดยขั้นตอนแรกคือเกิดจากการเพิ่มการสร้างกรดไขมันและการเก็บไขมันในตับ ซึ่งกระบวนการนี้ถูกกระตุ้นโดยภาวะดื้อต่ออินซูลิน และนำไปสู่การเกิดไขมันสะสมในตับ ขั้นตอนที่สองเกิดจากการเพิ่มกระบวนการ oxidation ของกรดไขมัน ทำให้เพิ่ม oxidative stress และเพิ่มการผลิต proinflammatory cytokines ต่อมาเมื่อมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าเนื้อเยื่อไขมันในร่างกายที่สร้างฮอร์โมน adipokine เป็นส่วนสำคัญในพยาธิสภาพการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน โดยฮอร์โมนที่ผลการศึกษาชัดเจน ได้แก่ leptin [27, 28] และ adiponectin [24, 25, 26] ซึ่งพบว่าระดับ leptin ที่สูงและระดับ adiponectin ที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับการเกิดการสะสมไขมันในตับและการเกิดภาวะพังผืดในตับ หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการหาอัตราส่วนของระดับ adiponectin ต่อ leptin ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน [29, 30] แต่ยังไม่ทราบบทบาทชัดเจนในการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน ส่วนบทบาทของ resistin ในมนุษย์ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน [23]

จากการศึกษานี้ พบว่าระดับ adiponectin ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยที่มีไขมันในตับโดยไม่มีการอักเสบและผู้ป่วยที่มีตับอักเสบจากไขมัน ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ผู้วิจัยคิดว่าอาจเป็นเพราะระดับของ adiponectin มีการเปลี่ยนแปลงเป็นระยะในระหว่างวัน ดังนั้นการนำระดับ adiponectin และ leptin มาเทียบอัตราส่วนกันเป็นการเพิ่มความแตกต่างให้เห็นชัดเจนมากขึ้นจึงทำให้เกิดความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่เมื่อดูเฉพาะระดับ adiponectin และ leptin จึงพบว่าไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ยังพบว่ากลุ่มอาการทางเมตาบอลิก ระดับ adiponectin และ leptin รวมถึงพยาธิสภาพความรุนแรงของตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าดัชนีมวลกาย

ผู้วิจัยคิดว่า การพบว่าอัตราส่วนของ adiponectin กับ leptin ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันที่มีตับอักเสบและการเกิดพังผืดในตับรุนแรงกว่าเป็นองค์ความรู้ใหม่ที่ได้จากงานวิจัยนี้ และจะนำไปสู่การศึกษาถึงการใช้ออร์โมน adipokine ในการตรวจวินิจฉัยและช่วยติดตามความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันต่อไปในอนาคต

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้พบว่า ลักษณะอาการทางเมตาบอลิกมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อมีความสำคัญในการบอกพยาธิสภาพความรุนแรงของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน และอัตราส่วนของระดับ adiponectin ต่อ leptin ที่ต่ำลงสามารถบอกพยาธิสภาพความรุนแรงของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันทั้งด้านการเกิดการตับอักเสบและการเกิดพังผืดในตับ

การศึกษานี้เป็นการเริ่มต้นศึกษาที่ทำให้ทราบว่าอัตราส่วนของระดับ adiponectin ต่อ leptin ที่ต่ำลงมีความสัมพันธ์พยาธิสภาพความรุนแรงของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน ดังนั้นจึงต้องมีการวิจัยต่อไปในอนาคตเพื่อศึกษาเพิ่มเติม นำไปสู่ความรู้ที่มีประโยชน์ ในการพัฒนาองค์ความรู้ เพื่อการดูแล รักษาผู้ป่วยให้ได้ผลดียิ่งขึ้นต่อไป

รายการอ้างอิง

- [1] Marchesini G, Bugianesi E. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis, and the Metabolic Syndrome. **Hepatology** 2003;37:917-923.
- [2] Marchesini G, Bugianesi E. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis, and the Metabolic Syndrome. **Hepatology** 2003;37:917-923.
- [3] Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical Aspects of Fatty Liver Disease. **Semin in Liver Dis** 2004;24:349-362.
- [4] Kim HC, Choi SH. Severity of Ultrasonographic Liver Steatosis and Metabolic Syndrome in Korean Men and Women. **World J Gastroenterol** 2005;11:5314-5321.
- [5] Ryan MC, Wilson AM. Associations Between Liver Histology and Severity of the Metabolic Syndrome in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Diabetes Care** 2005;28:1222-1224.
- [6] Akbar DH, Kawther AH. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome: What We Know and What We Don't Know. **Med Sci Monit** 2006;12:RA23-RA26.
- [7] Angelico F, Ben MD. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:1578-1582.
- [8] Marceau F, Biron S. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1513-1517.
- [9] Brent A, Tetri N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. **Am J Med Sci** 2005;330:326-335.
- [10] Shen YH, Yang WS. Bright Liver and Alanine Aminotransferase Are Associated with Metabolic Syndrome in Adults. **Obesity Research** 2005;13:1238-1245.
- [11] Saverymuttu SH, Joseph AEA, Maxwell JD. Ultrasound Scanning in the Detection of Hepatic Fibrosis and Steatosis. **BMJ** 1986;292:13-15.

- [12] Llang RJ, Wang HH, Lee WJ. Diagnostic value of ultrasonographic examination for nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. **Obesity Surgery** 2007;17:45-56.
- [13] Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. **N Eng J Med** 2000;342:1266-1271.
- [14] Ness MMV, Diehl AM. Is Liver Biopsy Useful in the Evaluation of Patients with Chronically Elevated Liver Enzymes?. **Annals of Internal Medicine** 1989;111:473-478.
- [15] Sorbi D, McGill DB. An Assessment of the Role of Liver Biopsies in Asymptomatic Patients With Chronic Liver Test Abnormalities. **Am J Gastroenterol** 2000;95:3206-3210.
- [16] Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of Liver Fibrosis: A Concise Review. **Am J Gastroenterol** 2004;1160-1174.
- [17] Graham DY, Rockey DC, D. Bissell M. Noninvasive Measures of Liver Fibrosis. **Hepatology** 2006;43:S113-S120.
- [18] Dooley CA, Ratzu V, Giral P. Liver Fibrosis in Overweight Patients. **Gastroenterology** 2000;118:1117-1123.
- [19] Blaser Angulo P, Keach JC. Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. **Hepatology** 1999;30:1356-1362.
- [20] Marchesini G, Brizi M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. **Diabetes** 2001;50:1844-1850.
- [21] Tangkijvanich P, Kongtawelert P. Serum Hyaluronan: A Marker of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology** 2003;21:115-120.
- [22] Pawipok C, Kongtawelert P. Efficacy of Serum Hyaluronic Acid Level for Predicting Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Disease. **Thai J Gastroenterol** 2006;7:83-87.

- [23] Yagmur E, Trautwein C. Resistin Serum Levels Are Associated with Insulin Resistance, Disease Severity, Clinical Complications, and Prognosis in Patients with Chronic Liver Diseases. **Am J Gastroenterol** 2006;101:1244-1252.
- [24] Targher G, Bertolini L. Associations between Plasma Adiponectin concentrations and Liver Histology in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Clinical Endocrinology** 2006;64:679-683.
- [25] Tietge UJF, Boker KHW. Elevated Circulating Adiponectin Levels in Liver Cirrhosis Are Associated with Reduced Liver Function and Altered Hepatic Hemodynamics. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2004;287:E82-E89.
- [26] Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. **Clinical Chemistry** 2004;50:1511-1525.2006.
- [27] Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Am J Gastroenterol** 2000;95:3584-8.
- [28] Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Phonrat B. Serum leptin and lipid profiles in Thai obese and overweight subjects. **Int J Vitam Nutr Res** 2001;71: 74-81.
- [29] Inoue M, Maehata E, Yano M. Correlation between the adiponectin-Leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. **Metabolism Clinical and Experimental** 2005;54:281-6.
- [30] Inoue M, Yano M, Yamakado M. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. **Metabolism Clinical and Experimental** 2006;55:1248-54.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ชื่อโครงการ ความสัมพันธ์ของการตรวจเลือดหาระดับอะดิโพคายน์ฮอริโมนกับภาวะ
พังผืดในตับและกลุ่มอาการทางเมตาบอลิกในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการตรวจเลือดหาระดับอะดิโพคายน์ฮอริโมน กับระดับความ
รุนแรงของการอักเสบและการเกิดภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมัน

ขั้นตอนและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันจากการ
ตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อตับ และได้ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลกลุ่มอาการเมตาบอลิก
และได้เก็บเลือดส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและตรวจหาระดับอะดิโพคายน์ฮอริโมนใน
วันที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อเจาะชิ้นเนื้อตับ แล้วนำข้อมูลที่ได้มาศึกษาความสัมพันธ์กับพยาธิ
สภาพความรุนแรงของตับอักเสบและการเกิดพังผืดในตับ

ผลข้างเคียงของการตรวจ

ผลข้างเคียงของการเจาะเลือดอาจมีอาการวิงเวียน หน้ามืด แต่ไม่เป็นอันตราย ส่วน
ผลข้างเคียงของการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ อาจมีภาวะเลือดออกในตับได้ แต่พบได้เพียงร้อยละ 0.1
หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการศึกษานี้ กรุณาติดต่อ พญ.วิริยาพร ฤทธิพิศ โทรศัพท์ 081-7662320

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้วและยินยอมเข้าร่วมการ
ศึกษาวิจัยนี้

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอม
(.....)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ลงชื่อ.....แพทย์ผู้วิจัย
(.....)

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกผู้ป่วย

No. Age.....years

1. GenderMaleFemale

2. Anthropometric measurement :

Weightkg Height.....m BMI.....kg/m²

Waist circumference.....cm Hip circumference.....cm Waist-Hip ratio.....

3. Criterias of metabolic syndrome :

No. of criterias : ...0 criteria ...1 criteria2 criteria3criteria4 criteria....5 criteria

Duration of metabolic syndrome ($\geq 3/5$)..........FPG ≥ 110 mg/dl.....BP $\geq 130/85$ mmHg

.....Waist circumference > 90 cm for men, > 80 cm for women

.....HDL-C < 40 mg/dl for men, < 50 mg/dl for women

.....Triglyceride ≥ 150 mg/dl

4. Laboratory findings :

Hct WBC..... Platelet count..... PT...../.....sec INR.....

AST.....U/L ALT.....U/L AP.....U/L TB.....mg/dL DB.....mg/dL Albumin.....gm/dL

FBS.....mg/dL Serum insulin..... μ U/mL HOMA-IR.....

Cholesterol.....mg/dL TG.....mg/dL HDL-C.....mg/dL LDL-C.....mg/dL

HBsAg..... AntiHCV..... ANA..... AntiSMA.....

Serum ceruloplasmin.....mg/dL Serum ferritin.....ng/mL

Serum adiponectin.....ng/mL Serum resistin.....ng/mL

5. Upper abdominal ultrasonography :

.....Normal

.....Bright liver

6. Liver biopsy :Done : Dx..... Patho No.....

.....Not done

Grading for steatosis :Grade1

.....Grade2

.....Grade3

Grading for steatohepatitis :Grade1, mild

.....Grade2, moderate

.....Grade3, severe

Staging for fibrosis :F0

.....F1

.....F2

.....F3

.....F4

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	แพทย์หญิง วิริยาพร ฤทธิทิศ
ภูมิลำเนา	กรุงเทพมหานคร
การศึกษา	แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ2 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2543
พ.ศ. 2544-2548	แพทย์ใช้ทุนและแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
พ.ศ. 2549-2551	ปัจจุบันกำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร ที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย