

เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Silymarin และ Resveratrol

ต่อการลดระดับเอนไซม์ตับในผู้ป่วยไขมันพอกตับ

สินีนาด โสพล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปีการศึกษา 2564

**COMPARISON OF EFFICACY BETWEEN SILYMARIN AND
RESVERATROL ON LIVER ENZYME LEVELS IN PATIENTS WITH
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

SINEENART SOLOT

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

**Department of Anti-aging and Regenerative Medicine
College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University
Academic Year 2021**



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Silymarin และ Resveratrol ต่อการลดระดับเอนไซม์ตับในผู้ป่วยไขมันพอกตับ
เสนอโดย สินีนาถ โสฬส
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย
ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว

..... ประธานกรรมการ
(พันโทผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์วิชา สุวรรณพิลาทธร)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์(ร่วม)
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เอกกรช บำรุงพิชน์)

..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์(ร่วม)
(ดร.นายแพทย์ ภาวิต หน่อไชย)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มาศ ไม้ประเสริฐ)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว
..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 30 เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2565

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Silymarin และ Resveratrol ต่อการลดระดับเอนไซม์ตับในผู้ป่วยไขมันพอกตับ
ชื่อผู้เขียน	สินีนารถ โสพล
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผศ.ดร.นพ.พัฒนา เต็งอำนวย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ดร.นพ.ภาวิต หน่อไชย และ ผศ.ดร.เอกราช บำรุงพืชน์
หลักสูตร	วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2564

บทคัดย่อ

ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) เป็นการสะสมไขมันในตับที่กำลังเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังและมะเร็งตับที่เพิ่มมากขึ้นทั่วโลก ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข ภาวะดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับกลุ่มโรคเมตาบอลิก ภาวะดื้ออินซูลิน รวมทั้งกระบวนการอักเสบ ถึงแม้ว่าการลดน้ำหนัก ควบคุมอาหารจะสามารถลดการเกิดไขมันพอกตับได้ แต่ปัจจุบันยังไม่มียาใดที่รักษาโรคนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากพยาธิกำเนิดของโรคนั้นซับซ้อน มีการศึกษาประโยชน์ของสารพฤษเคมีอย่าง silymarin ที่มีคุณสมบัติ hepatoprotective ที่สำคัญ และคุณสมบัติในด้าน caloric restriction ของ resveratrol เพื่อนำมาใช้รักษาภาวะไขมันพอกตับ ดังผู้วิจัยจึงเกิดความสนใจต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาไขมันพอกตับของสารทั้งสองชนิด

วัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Silymarin และ Resveratrol ต่อการลดระดับเอนไซม์ตับ (ALT) ในผู้ที่มีไขมันพอกตับ

รูปแบบการศึกษาวิจัยเป็นการทดลองแบบ Randomized, double-blind, controlled trial ศึกษาในผู้ที่ได้รับวินิจฉัยเป็นไขมันพอกตับอายุ 25-70 ปี จำนวน 46 คน โดยทำการสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

กลุ่มที่ 1 อาสาสมัคร 24 คน จะได้รับ Silymarin 750 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ 2 อาสาสมัคร 22 คน จะได้รับ Resveratrol 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ และประเมินน้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย เจาะเลือดดูค่า alanine aminotransferases (ALT), creatinine, fasting blood sugar, และ triglyceride รวมทั้งประเมินไขมันสะสมในตับ(Controlled Attenuation Parameter;CAP) ด้วยเครื่อง Fibroscan ก่อนและหลังสิ้นสุดการทดลอง

เมื่อสิ้นสุดการทดลองผลการศึกษพบว่ากลุ่มที่ได้รับประทาน Resveratrol มีน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย fasting blood sugar ,creatinine,triglyceride, CAP ลดลงแตกต่างกันกับการรับประทาน Silymarin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่รับประทาน Silymarin มากกว่ากลุ่มที่รับประทาน Resveratrol ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในระบบทางเดินอาหาร แต่เมื่อเปรียบเทียบสองกลุ่มพบไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการศึกษา การรับประทาน Resveratrol หรือ Silymarin เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ให้ผลในการรักษาภาวะไขมันพอกตับ ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ : ไขมันพอกตับ, เรสเวอราทรอล, ซิลิมาริน, เอนไซม์ตับ



Thesis Title	COMPARISON OF EFFICACY BETWEEN SILYMARIN AND RESVERATROL ON LIVER ENZYME LEVELS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
Author	Sineenart Solot
Thesis Advisor	Assistant Professor Patana Teng-Umuay, Ph.D., M.D.
Co-Thesis Advisor	Phawit Norchai, M.D., Ph.D., Assistant Professor Akkarach Bumrumpert, Ph.D.
Department	Anti-aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2021

ABSTRACT

The accumulation of hepatic triglycerides (steatosis) is a symptom of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is related to metabolic syndrome, insulin resistance, and inflammation. Various therapy strategies have been evaluated, including calorie restriction, metformin, lipid-lowering agents, and antioxidants. As a result, no single intervention has been shown to improve liver histology in a significant way. Alternative therapy methods are being pursued with vigor. Silymarin, which is an extract of *Silybum marianum* and contains the active component silybin, has a remarkable biological effect. It is one of the most intriguing alternatives. Because of its antioxidant, anti-inflammatory, and antifibrotic properties, it is used to treat a variety of liver illnesses, including chronic liver disease, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Resveratrol, a natural polyphenol, influences energy metabolism and mitochondrial function and mimics calorie restriction.

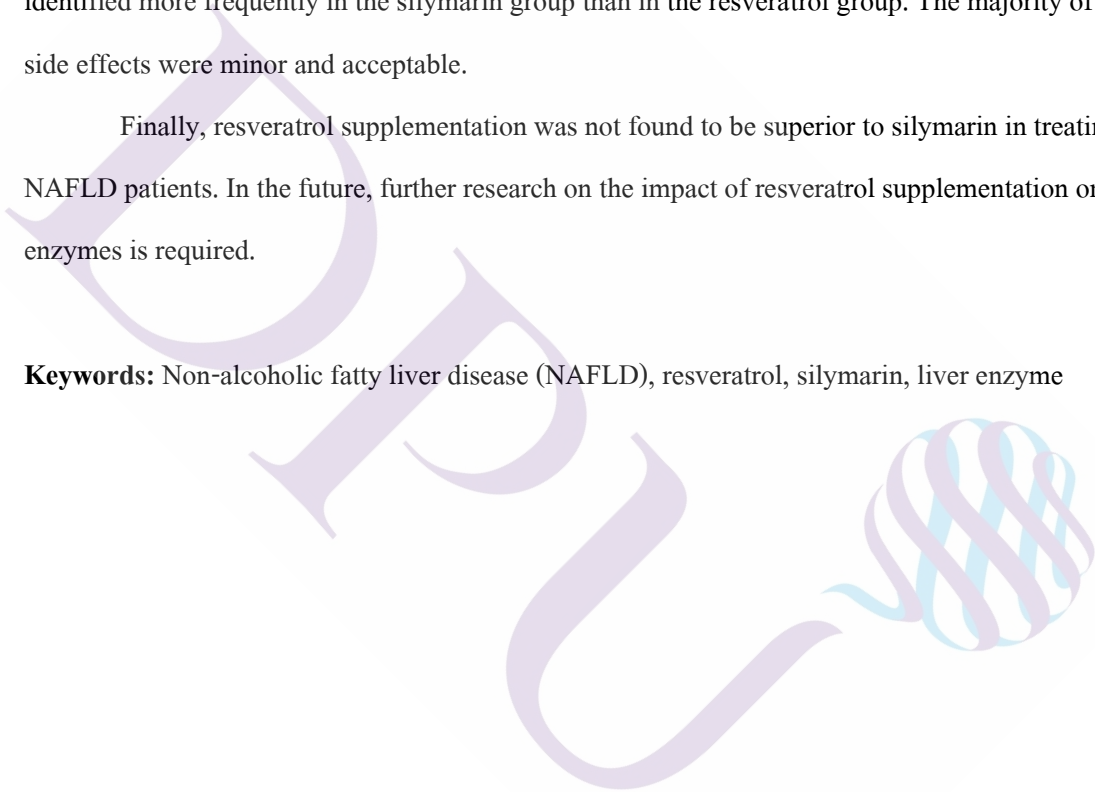
The purpose of this study was to compare resveratrol and silymarin influenced liver enzyme levels in NAFLD patients. Forty-six NAFLD patients were supplemented with either resveratrol 500

mg daily or silymarin 750 mg daily for 12 weeks in this randomized double-blind controlled clinical study. The following measurements were taken body weight, height, BMI, serum triglyceride, alanine transferase, creatinine, and fasting blood sugar. Transient elastography was used to analyze the controlled attenuation parameter.

When compared to silymarin, resveratrol did not significantly lower BMI, triglycerides, creatinine, fasting blood sugar, or CAP after a 12-week administration. Adverse effects were identified more frequently in the silymarin group than in the resveratrol group. The majority of the side effects were minor and acceptable.

Finally, resveratrol supplementation was not found to be superior to silymarin in treating NAFLD patients. In the future, further research on the impact of resveratrol supplementation on liver enzymes is required.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), resveratrol, silymarin, liver enzyme



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความกรุณาอย่างสูงยิ่งจากบุคคลหลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นพ.พัฒนา เต็งอำนวย ท่านอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก วิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาสละเวลาอันมีค่าให้คำปรึกษาแนะนำตลอดการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ และกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ดร.นพ.ภาวิต หน่อไชย และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เอกราช บำรุงพืชน์ ที่กรุณาให้คำแนะนำเกี่ยวกับความรู้หลักการทำวิจัย สถิติ และการวิเคราะห์ข้อมูล รวมทั้งกรุณาให้ความช่วยเหลือในการแก้ไข และให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ที่ทำให้งานวิจัยครั้งนี้มีคุณค่ามากขึ้นในการทำวิจัย และกราบขอบพระคุณอาจารย์ ดร.ปณิธิ สุวรรณอมรเลิศ ที่ให้คำแนะนำ และตรวจทานรูปเล่มวิจัยให้ถูกต้องครบถ้วนสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ นพ.จักรพันธ์ พงษ์เสถียร ผู้อำนวยการโรงพยาบาลวัฒนแพทยอำนาจ ที่ให้ความอนุเคราะห์สถานที่ เครื่องมืออุปกรณ์ในการเก็บข้อมูล รวมทั้งบุคลากรในการช่วยทำงานวิจัย ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความช่วยเหลือและขอขอบพระคุณอย่างสูงจากใจจริง

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์ทุกท่าน ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้อันทรงคุณค่าด้วยความเมตตา รวมทั้งขอบคุณเจ้าหน้าที่สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพทุกท่านที่ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในทุกด้านเสมอมา

คุณค่าและประโยชน์ใดๆอันพึงมีจากการศึกษาวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอมอบแก่บิดามารดา คณาจารย์ ผู้มีพระคุณและกัลยาณมิตรทุกท่าน

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	๗
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	๘
กิตติกรรมประกาศ.....	๑
สารบัญตาราง.....	๗
สารบัญภาพ.....	๘
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐานของงานวิจัย.....	4
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
1.6 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	5
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย.....	5
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	
2.1 แนวคิดและทฤษฎีไขมันพอกตับ.....	6
2.2 แนวคิดและทฤษฎีกลไกการเกิดไขมันพอกตับ.....	8
2.3 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับ Silymarin.....	16
2.4 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับ Resveratrol	20
2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Silymarin กับการรักษาไขมันพอกตับ.....	26

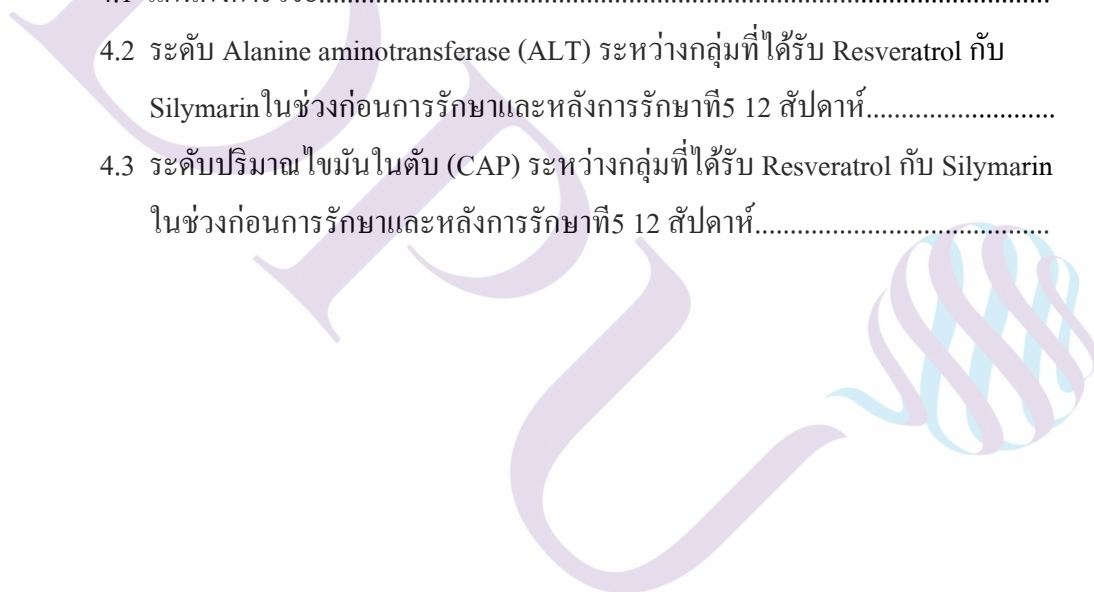
2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Resveratrol กับการรักษาไขมันพอกตับ.....	28
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	31
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล.....	33
3.3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
3.4 การรวบรวมข้อมูล.....	39
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	39
3.6 ระยะเวลาดำเนินงาน.....	40
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	42
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมงานวิจัย.....	44
4.2 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักของงานวิจัย (primary outcome).....	45
4.3 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รองของงานวิจัย (secondary outcome).....	46
4.4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกและห้องปฏิบัติการอื่นๆ.....	48
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	51
5.1 สรุปและอภิปรายผลการวิจัย.....	51
5.2 จุดแข็งของงานวิจัย.....	54
5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ.....	54
บรรณานุกรม.....	56
ภาคผนวก.....	
ก เอกสารแสดงความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัย.....	63
ข เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย.....	66
ค แบบบันทึกการบริโภคอาหาร.....	68
ง แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	69
จ แบบสอบถามอาการไม่พึงประสงค์.....	71
ฉ แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo.....	72
ประวัติผู้เขียน.....	73

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 สาเหตุของไขมันพอกตับ.....	7
2.2 เกณฑ์ในการวินิจฉัยไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์.....	12
2.3 แนวทางการรักษาไขมันพอกตับ แบบปรับเปลี่ยนพฤติกรรม.....	14
2.4 แนวทางการรักษาไขมันพอกตับแบบใช้ยา.....	15
2.5 สรุปการออกฤทธิ์ของ silymarin และ resveratrol ในการรักษาไขมันพอกตับ...	25
2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Silymarin กับการรักษาไขมันพอกตับ.....	27
2.7 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Resveratrol กับการรักษาไขมันพอกตับ.....	29
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	44
4.2 วิเคราะห์ผลลัพธ์หลักของการศึกษาวิจัย (primary outcome).....	45
4.3 วิเคราะห์ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (secondary outcome).....	46
4.4 วิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่สำคัญ.....	48
4.5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	50

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 สมมุติฐานการเกิดไขมันพอกตับ.....	9
2.2 การดำเนินโรคไขมันพอกตับ ไปสู่ตับอักเสบ ตับแข็ง และมะเร็งตับ.....	10
2.3 กลไกการออกฤทธิ์ของ silymarin ในการรักษาโรคไขมันพอกตับ.....	19
2.4 กลไกการออกฤทธิ์ของ resveratrol ในการรักษาไขมันพอกตับ.....	24
4.1 แผนผังการวิจัย.....	43
4.2 ระดับ Alanine aminotransferase (ALT) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 5 12 สัปดาห์.....	45
4.3 ระดับปริมาณไขมันในตับ (CAP) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 5 12 สัปดาห์.....	47



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) เป็นการสะสมไขมันในตับที่กำลังเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังและมะเร็งตับที่เพิ่มมากขึ้นทั่วโลก ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข และมีการสำรวจพบความชุกของประชากรที่ประสบปัญหาดังกล่าวมากถึงร้อยละ 15-35 ทั่วโลก(Estes, Razavi, Loomba, Younossi, & Sanyal, 2018) โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศอเมริกาใต้พบได้ถึงร้อยละ 30.45 ในฝั่งยุโรปพบ ร้อยละ 24 ส่วนในประเทศแถบเอเชียปัญหาไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ก็พบได้มากขึ้นเช่นกัน เนื่องจากทุกวันนี้ตามเมืองใหญ่ มีวิถีชีวิตที่เนือยนิ่งกับที่(sedentary lifestyle) รักความสะดวกสบายมากขึ้น บริโภคอาหารทำลายสุขภาพมากขึ้น ประกอบกับมีความเครียดสะสม ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้เกิดโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Non-communicable disease, NCDs) อาทิ โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันโลหิตสูงก็ตามมา และก่อเกิดภาวะไขมันพอกตับในที่สุด ซึ่งจากการศึกษาพบว่าในทวีปเอเชียมีความชุกของภาวะไขมันพอกตับดังกล่าวถึงร้อยละ 25 (Younossi, 2019) และในประเทศไทยเองนั้นภาวะไขมันพอกตับก็มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นตามการเพิ่มขึ้นของกลุ่มโรคเมตาบอลิกซินโดรม จากข้อมูลงานวิจัยที่ผ่านมาพบความชุกสูงถึงร้อยละ 46.41 โดยพบในเพศชาย(ร้อยละ 61.84)มากกว่าเพศหญิง(ร้อยละ 29.89) และมีความสัมพันธ์กับกลุ่มโรคเมตาบอลิกซินโดรมร้อยละ 13.52 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (มุกดา รัตนงามกุล, 2560).

ในปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนมากขึ้นในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไขมันพอกตับกับภาวะเมตาบอลิกซินโดรม จากข้อมูลในวารสารสมาคมโรคตับของยุโรป ปี 2019 ที่มีการทบทวนงานวิจัยต่างๆ ไว้พบว่าในกลุ่มประชากรโรคอ้วนจะมีความชุกของภาวะไขมันพอกตับได้มากถึงร้อยละ 25 และพบภาวะไขมันพอกตับที่มีตับอักเสบ(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) ร้อยละ 3-5 ทั่วโลก ขณะที่งานวิจัยแบบ meta-analysis ในปี 2010 พบผู้ป่วยที่มีไขมันพอกตับสัมพันธ์กับโรคอ้วน ร้อยละ 51 สัมพันธ์กับเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 23 สัมพันธ์กับไขมันในเลือดสูงร้อยละ 69 และสัมพันธ์กับกลุ่มเมตาบอลิกซินโดรมถึงร้อยละ 42 (Younossi, 2019)

จะเห็นได้ว่าในทุกวันนี้ภาวะไขมันพอกตับเกิดขึ้นได้ไม่ยาก โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการแสดงใดๆ และตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจสุขภาพอัลตราซาวด์ระดับ หากไม่ได้รับการรักษา ก็จะมีผลทำให้ตัวโรคดำเนินไปมากขึ้น จนกระทั่งกลายเป็นไขมันพอกตับที่มีตับอักเส্বর้อยละ 15-30 นำไปสู่ตับแข็ง(cirrhosis) ร้อยละ 12-35 มะเร็งตับ(HCC)ร้อยละ 25 และเสียชีวิตในที่สุดได้มากถึง ร้อยละ 33 (ทงนศักดิ์ ชาวจีน, 2553). นอกจากนี้มีอาการทางตับแล้ว ภาวะไขมันพอกตับและตับอักเสบยังเกี่ยวข้องกับลักษณะอาการของโรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคทางเดินหายใจอุดกั้นด้วย ซึ่งจากปัญหาดังกล่าวข้างต้นทำให้เห็นว่าไขมันพอกตับ นอกจากจะเป็นปัญหาต่อสุขภาพของประชากรทั่วโลกแล้ว ยังส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจของโลกด้วยเช่นกัน ในการคิดค้นหาแนวทางป้องกัน แนวทางดูแลรักษาทั้งตัวโรคเอง และภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาต่างๆ ให้มีประสิทธิภาพ อีกทั้งยังเป็นภาระต่อสังคม และครอบครัวอีกด้วย

ในปัจจุบันมีแนวทางการรักษาภาวะไขมันพอกตับหลากหลายวิธี ทั้งการไม่ใช้ยาและใช้ยา ซึ่งการรักษาแบบไม่ใช้ยานั้นจะเป็นเกี่ยวกับการปรับพฤติกรรมการใช้ชีวิต อาทิเช่น ควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ส่วนยาที่ใช้รักษาก็มีหลายชนิด เช่น metformin, vitamin E, GLP-1 analogue เป็นต้น แต่ก็ยังไม่มีการรักษาใดรักษาหนึ่งที่สามารถช่วยใช้เซลล์ตับดีขึ้นได้ การแพทย์ทางเลือกจึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น ซึ่งจะเห็นได้จากงานวิจัยมากมายมีการศึกษาประโยชน์ของสารสกัดธรรมชาติอย่าง silymarin ที่มีคุณสมบัติเป็น hepatoprotective ใช้ในการรักษาไขมันพอกตับ ทั้ง monotherapy และ combination ดังเช่น งานวิจัยที่ศึกษาผลของ silymarin ผสมกับ vitamin E ในการรักษาผู้ป่วยไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ เทียบกับกลุ่มควบคุม ตีพิมพ์ในวารสาร European review for medical and pharmacological sciences ปี 2015 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized clinical pilot study พบว่า

สามารถทำให้ค่าดัชนีมวลกาย น้ำหนัก ค่าเอนไซม์ GGT ค่า fatty liver index และ NAFLD fibrosis score ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Aller R. et al., 2015) ในขณะที่การศึกษาแบบ meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials ตีพิมพ์ในวารสาร Medicine ปี 2017 แสดงให้เห็นว่าใช้ silymarin ร่วมกับ Ganfusheng, Simvastatin หรือ vitamin E ลดเอนไซม์ตับ (Liver enzyme,ALT) ในผู้ป่วย NAFLD ได้ดีกว่า silymarin monotherapy แต่จาก subgroup analysis กลับพบว่า monotherapy ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า combination therapy (Zhong et al., 2017)

นอกจาก silymarin แล้วในปัจจุบันก็มีการศึกษาที่พูดถึง resveratrol ซึ่งเป็น polyphenol ที่พบได้ในพืชหลายชนิด มีประโยชน์ในการป้องกันโรคและชะลอการดำเนินโรคเรื้อรังต่างๆ เช่น มะเร็ง โรคหัวใจหลอดเลือด เบาหวาน และโรคตับเรื้อรังเช่นกัน ด้วยคุณสมบัติ caloric restriction จึงมีการศึกษาเพื่อนำมาใช้รักษาภาวะไขมันพอกตับ ซึ่งจะเห็นได้จากงานวิจัยในหนู ที่ตีพิมพ์ในวารสาร nutrition ปี 2014 แสดงให้เห็นว่า resveratrol ช่วยลดการสร้างไขมันที่ตับ ลดการเกิดกระบวนการอักเสบในร่างกาย และทำให้ metabolic profile ดีขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนั้นยังมีประโยชน์ทำให้การแสดงออกของยีนที่ควบคุมการเผาผลาญในร่างกายเพิ่มขึ้นอีกด้วย (Andrade et al., 2014) ในขณะเดียวกันงานวิจัยแบบ RCT ที่ทำการศึกษาในมนุษย์ ตีพิมพ์ในวารสาร science direct ปี 2014 ก็พบว่า resveratrol มีประสิทธิภาพในการลดระดับเอนไซม์ตับ ลดค่าการอักเสบ และป้องกันตับเสียหายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Faghihzadeh, Adibi, Rafiei, & Hekmatdoost, 2014)

อย่างไรก็ตามการใช้สารพฤษเคมีในผู้ป่วยที่มีไขมันพอกตับ ยังมีการศึกษาที่ไม่มากนัก และผู้วิจัยมีความเห็นว่า Resveratrol เป็นสารพฤษเคมีที่มีคุณสมบัติที่โดดเด่นหลายด้านไม่ด้อยไปกว่า silymarin ดังผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาไขมันพอกตับของสารทั้งสองชนิดเปรียบเทียบกัน

1.2 คำถามงานวิจัย

คำถามหลัก

การรับประทาน Resveratrol อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ จะสามารถลดค่าเอนไซม์ตับ (ALT) ในผู้ป่วยไขมันพอกตับได้ดีกว่า Silymarin หรือไม่

คำถามรอง

การรับประทาน resveratrol อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ สามารถทำให้ค่าไขมันสะสมในตับ (Controlled Attenuation Parameter, CAP) ที่วัดจากเครื่อง fibroscan ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับรับประทาน silymarin หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ Resveratrol เปรียบเทียบกับ Silymarin ในการลดค่าเอนไซม์ตับ และค่าไขมันสะสมในตับ (CAP) ในผู้ป่วยไขมันพอกตับ

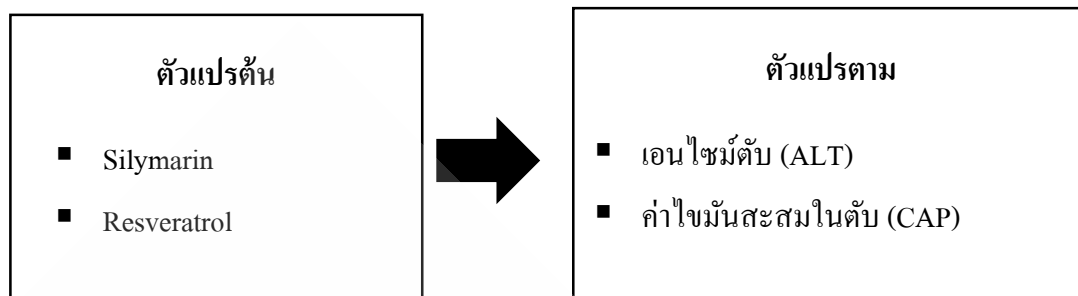
1.4 สมมติฐานของงานวิจัย

Resveratrol มีประสิทธิภาพในการลดค่าเอนไซม์ตับ (ALT) และค่าไขมันสะสมในตับ ในผู้ป่วยไขมันพอกตับได้ดีกว่า Silymarin

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพของ resveratrol ในการลดระดับเอนไซม์ตับ (ALT) และระดับไขมันสะสมในตับ เปรียบเทียบกับ Silymarin
2. เพื่อใช้สารพฤกษเคมี ในการป้องกันการเกิดโรคตับเรื้อรังและภาวะแทรกซ้อนด้านหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากภาวะไขมันพอกตับ (NAFLD) ในอนาคตได้

1.6 กรอบแนวคิดการวิจัย



1.7 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย

ภาวะไขมันสะสมในตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) คือ โรคตับที่มีการสะสมของไขมัน ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ ภายในเซลล์ตับซึ่งอาจเป็นเพียงภาวะไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ตับ หรือมีอาการอักเสบของตับร่วมด้วย โดยไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากพอ (ในเพศชายน้อยกว่า 30 กรัมต่อวัน และในเพศหญิงน้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน) ที่ทำให้เกิดโรคตับและไม่มีสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดโรคตับ

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎีไขมันพอกตับ

ในปัจจุบันไขมันพอกตับเป็นปัญหาอันดับหนึ่งของโรคตับเรื้อรังที่พบได้บ่อย เนื่องจากความชุกของโรคอ้วนที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งจะพบภาวะดังกล่าวได้ 1 ใน 3 ของคนที่มีน้ำหนักเกิน และหากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ถูกวิธี การดำเนินโรคก็จะเป็นไปเรื่อยๆ จนแสดงอาการต่างๆตามมารวมทั้งเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจหลอดเลือด เบาหวาน ไขมันโลหิตสูงได้

ไขมันสะสมในตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) คือโรคตับที่มีการสะสมของไขมัน ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ภายในเซลล์ตับ ซึ่งอาจเป็นเพียงภาวะไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ตับ หรือมีอาการอักเสบของตับร่วมด้วย โดยไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากพอที่ทำให้เกิดโรคตับ (ในผู้หญิง น้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน และในผู้ชายน้อยกว่า 30 กรัมต่อวัน) และไม่มีสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดโรคตับ

โดยสาเหตุของการเกิดไขมันพอกตับ ที่พบนั้นจะแบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ แบบปฐมภูมิ ซึ่งมักมีความสัมพันธ์กับกลุ่มโรคเมตาบอลิก(metabolic syndrome) ส่วนชนิดทุติยภูมินั้นมีสาเหตุมาจากการที่มีเมตาบอลิซึมของไขมันผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด ผู้ป่วยที่ผ่าตัดลำไส้ ภาวะขาดสารอาหาร การได้รับยาหรือเคมีบำบัดบางชนิด ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง เป็นต้น ซึ่งในงานวิจัยนี้จะกล่าวถึงเฉพาะชนิดปฐมภูมิตำนั้น

ตารางที่ 2.1 สาเหตุของไขมันพอกตับ

สาเหตุปฐมภูมิ	สาเหตุทุติยภูมิ
อ้วนลงพุง	แอลกอฮอล์
เบาหวาน	ได้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ
ไตรกลีเซอไรด์สูง	ได้รับสารพิษ
ความดันโลหิตสูง	ยาเป็นพิษต่อดับ เช่น amiodarone, tamoxifen
	กลุ่มโรคผิดปกติทางการเผาผลาญไขมัน
	ภาวะที่น้ำหนักรลดลงอย่างรุนแรง เช่น ผ่าตัดลำไส้

ที่มา: จุลสารสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ปี 2553

ภาวะไขมันพอกตับสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ระยะตามพยาธิสภาพของเนื้อตับ คือ

ระยะที่ 1 เป็นระยะที่มีแต่ไขมันสะสมในเซลล์ตับอย่างเดียว ยังไม่พบการอักเสบร่วมด้วย (simple steatosis)

ระยะที่ 2 เป็นระยะที่มีไขมันสะสมในตับ และพบการอักเสบของตับเล็กน้อย (Fat accumulation + lobar inflammation) ซึ่งหากไม่ได้มีการรักษาที่ดี การอักเสบจะดำเนินไปเรื่อยๆ เกินกว่า 6 เดือน จะกลายเป็นตับอักเสบเรื้อรังตามมา

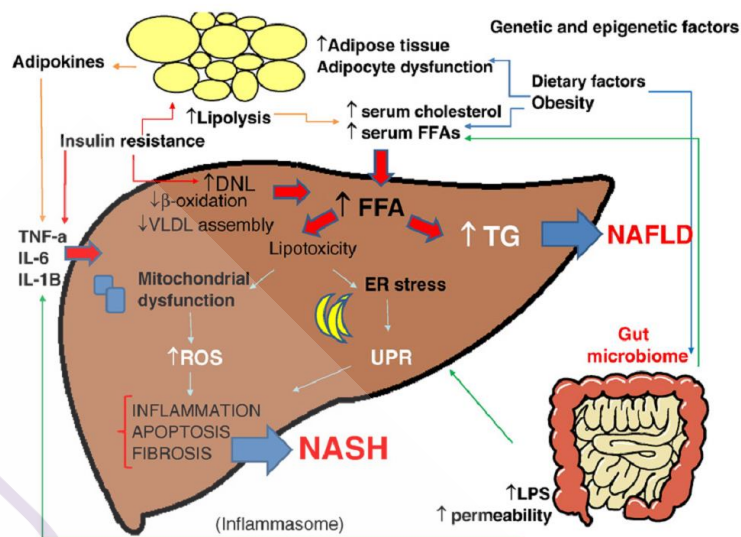
ระยะที่ 3 เป็นระยะที่มีไขมันสะสมในเซลล์ตับ และมีตับอักเสบรุนแรงร่วมกับมีเซลล์ตับบวมโต (fat accumulation + ballooning degeneration) เซลล์ตับค่อยๆ ถูกทำลาย จนทำให้เกิดพังผืดในตับ

ระยะที่ 4 เป็นระยะที่มีการตายของเซลล์ตับ ตับทำงานผิดปกติ และอาจมีพังผืดสะสมภายในตับร่วมด้วย เป็นตับแข็ง และอาจจะกลายเป็นมะเร็งตับได้ในที่สุด (fat accumulation + ballooning degeneration + Mallory hyaline or Fibrosis)

ในระยะที่ 3 และ 4 จะเรียกว่าเป็น ภาวะ Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (ทงงศักดิ์ ชาวจีน. 2553)

2.2 แนวคิดและทฤษฎีกลไกการเกิดไขมันพอกตับ

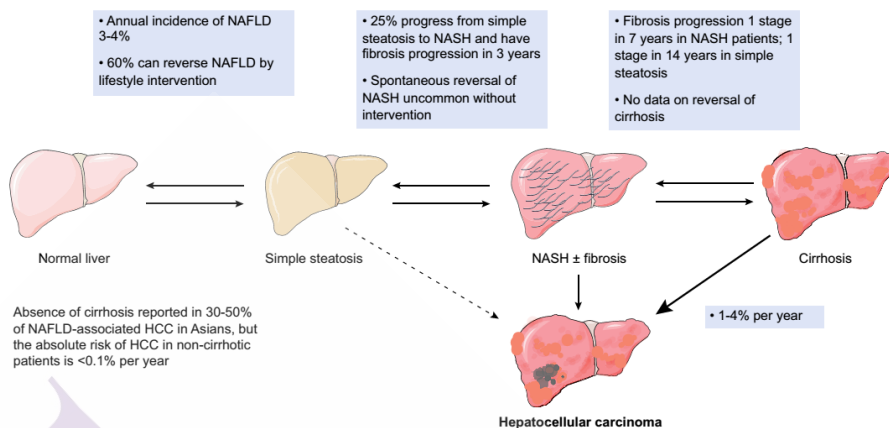
ปัจจุบันเชื่อว่าพยาธิกำเนิดของไขมันสะสมในตับซับซ้อนและเชื่อว่าเกิดได้จากหลายปัจจัย (Multi-hit hypothesis) ซึ่งปัจจัยแรกที่มีความสัมพันธ์กับไขมันพอกตับโดยตรงคือ ภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) โดยเริ่มจากภาวะดื้ออินซูลิน ทำให้มีการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระจากเนื้อเยื่อไขมันเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณที่มาก ทำให้มีกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) เข้าสู่ตับมากขึ้น เกิดการสะสมในรูปไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้กรดไขมันอิสระที่ไปรวมกันในตับเป็นจำนวนมากยังทำให้เกิดภาวะ intrahepatic insulin resistance ขยับยั้งขบวนการ β -oxidation ของกรดไขมัน ในขณะที่เดียวกัน จะลดการสร้าง VLDL เนื่องจาก apo-B ลดลงจึงทำให้มีการสะสมกรดไขมันอิสระและเกิดพิษต่อตับไปทำลาย mitochondria จนทำงานผิดปกติ และเกิดอนุมูลอิสระขึ้น รวมทั้งมีการทำลาย endoplasmic reticulum ส่วนปัจจัยต่อมาที่เกิดตามหลัง steatosis เป็นผลโดยตรงของ fatty acid ที่หลั่งสาร adipocytokine, proinflammatory cytokines ไปกระตุ้นการทำงานของ Kupffer cell ในตับ ทำให้ตับเกิดการอักเสบ อีกทั้งยังมีผลไปกระตุ้น hepatic stellate cell ทำให้มีการสร้างคอลลาเจนเมทริกและคอลลาเจนชนิดที่ 3 มากขึ้น จากกลไกดังกล่าวข้างต้นทำให้ตัวโรคดำเนินไปมากขึ้น เกิดตับอักเสบ พังผืดตับแข็งและบางกรณีเกิดเป็นมะเร็งตับในที่สุด (Byrne & Targher, 2015)



รูปภาพที่ 2.1 สมมุติฐานการเกิดไขมันพอกตับ

ที่มา: Buzzetti, Pinzani & Tsochatzis (2016, p. 1040)

นอกจากการที่ภาวะดื้ออินซูลินเป็นสาเหตุหลักของการเกิดไขมันพอกตับแล้ว ปัจจัยทางด้าน พฤติกรรมการบริโภคและพันธุกรรมก็เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดไขมันพอกตับเช่นกัน กล่าวคือ พฤติกรรมการบริโภคที่ไม่ดีต่อสุขภาพ โดยเฉพาะการบริโภคอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง คาร์โบไฮเดรตสูง รวมทั้งน้ำตาลฟรุกโตสที่มากเกินไป มีพฤติกรรมการใช้ชีวิตเนืองนิ่ง ไม่ออกกำลังกาย ร่วมกับมียีน PNPLA3 polymorphism ก็มีความสำคัญที่ทำให้เกิดไตรกลีเซอไรด์สะสมที่ตับมากขึ้น ทำให้เป็นไขมันพอกตับ และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพังคืดที่ตับได้ นอกจากนี้ยังเป็นเหตุให้เกิดความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (dysbiosis) ส่งผลให้ระดับ ethanol ที่ได้จากการหมักไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น มีผลในการเปลี่ยนแปลงระดับของ short chain fatty acid และฮอร์โมนจากลำไส้ นำไปสู่ผนังลำไส้ไม่แข็งแรง เกิดรูรั่วให้สารต่างๆสามารถเข้าออกได้ง่าย อีกทั้งนี้ภาวะ dysbiosis ยังทำให้เพิ่ม incretin, trimethylamine, cresol, indole และ lipopolysaccharide ที่แบคทีเรียสร้างขึ้น ซึ่งสารเหล่านี้สามารถผ่านทางระบบเลือดของตับเข้าไปสู่เซลล์ตับ อีกทั้งยังไปกระตุ้นกระบวนการอักเสบ และก่อให้เกิดการพัฒนาเป็นมะเร็งตับตามมา (Byrne & Targher, 2020)



รูปภาพที่ 2.2 การดำเนินโรคไขมันพอกตับ ไปสู่ตับอักเสบ ตับแข็ง และมะเร็งตับ

ที่มา: Fan, Kim, & Wong (2017, p. 867)

2.2.1 การวินิจฉัยโรคไขมันพอกตับ

การวินิจฉัยไขมันพอกตับต้องวินิจฉัยแยกจากโรคอื่นๆ หรือสาเหตุจากพฤติกรรมที่อาจเป็นไปได้มากกว่าออก โดยอาศัยซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการส่งตรวจเพิ่มเติมที่สำคัญ เช่น การตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ อัลตราซาวด์ มีความไวร้อยละ 60-100 และความจำเพาะร้อยละ 77-95 ด้วยความที่อัลตราซาวด์เป็นการตรวจที่ปลอดภัย ราคาถูก ตรวจได้ง่ายจึงใช้เป็นเครื่องมือแรกในการวินิจฉัย แต่ก็มีข้อจำกัดในบางกรณี เช่น ไขมันในตับน้อยกว่าร้อยละ 20 หรือ ผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กิโลกรัมต่อตารางเมตร(ทงศักดิ์ ชาวจีน, 2013)

การวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (Liver stiffness Measurement หรือ transient Elastography) ด้วยเครื่อง Fibroscan® จัดเป็นอีกหนึ่งวิธีที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางเพื่อนำมาใช้บอกถึงความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ (Castera, Forns, & Alberti, 2008) โดยอาศัยหลักการส่งคลื่นความถี่วิทยุความถี่ต่ำระดับ 50 เฮิร์ตซ์ ค่าที่ได้จะขึ้นอยู่กับความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่อ บ่งบอกถึงภาวะพังผืดในตับได้ (Sandrin et al., 2003) ทำโดยผ่านบริเวณตำแหน่งด้านสีข้างขวา (mid axillary line) ตัดกับแนวลิ้นปี่ (Xiphoid) โดยให้ผู้ป่วยนอนหงายเหยียดแขนขวาขึ้นมากที่สุด โดยคลื่นดังกล่าวจะวัดความยืดหยุ่น

ของตับในระดับที่ลดลงไปจากผิวหนัง 1-2.5 นิ้ว ขนาดเนื้อตับที่วัด 1x4 เซนติเมตร ค่าที่วัดได้จาก Fibroscan® มีข้อมูล 2 ส่วน คือ

1) ปริมาณไขมันในตับ (CAP) หน่วยเป็นเดซิเบลต่อเมตร (dB/m) ซึ่งแบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับ คือ S0 - S3 โดย S0 คือ < 248 dB/m (ปริมาณไขมันในตับน้อยกว่าร้อยละ 10) S1 คือ 248-267 dB/m (ปริมาณไขมันในตับร้อยละ 10-33) S2 คือ 268-279 dB/m (ปริมาณไขมันในตับร้อยละ 33 - 66) และ S3 คือ ≥ 280 dB/m (ปริมาณไขมันในตับมากกว่าร้อยละ 66) (Karlas T et al., 2017)

2) ความรุนแรงของพังผืดในตับ (Transient elastography, TE) หน่วยเป็นกิโลปาสคาล (kPa) ซึ่งแบ่งระยะเป็น F0-F4 โดย F0-F1 คือ ≤ 7 kPa, F2 คือ 7.1-9.9 kPa, F3 คือ 10-13.9 kPa และ F4 คือ >14 kPa (Bonder & Afdhal, 2014; Lim JK et al., 2017) ซึ่งคล้ายไปกับการแบ่งระยะของภาวะพังผืดตับ ซึ่งระยะ 0 คือ ไม่มีพังผืดในตับ ระยะที่ 1 คือ มีพังผืดอยู่ที่บริเวณ perisinusoidal หรือ portal, ระยะที่ 2 คือ มีพังผืดอยู่ที่บริเวณ perisinusoidal และ portal หรือ periportal, ระยะที่ 3 คือ มีพังผืดอยู่ที่บริเวณ septal หรือมี bridging fibrosis และระยะที่ 4 คือ มีภาวะตับแข็ง (cirrhosis) (Kleiner et al., 2005)

จากการศึกษาเมื่อ 2011 พบว่าการวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับโดย Fibroscan นั้น สามารถใช้เป็นเครื่องมือที่ค่อนข้างหนึ่งในการตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา หากค่าที่ได้ลดลงมากกว่า 1 kPa ถือว่ามีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ (Musso, Gambino, Cassader, & Pagano, 2011)

อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย Fibroscan มีข้อจำกัดในด้านอัตราการล้มเหลวจากการตรวจความยืดหยุ่นในตับซึ่งพบได้ร้อยละ 2.6 (Chalasan et al., 2018) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีดัชนีมวลกายเกิน 28 กิโลกรัมต่อตารางเมตร หรือประสบการณ์ของผู้ทำการตรวจมีน้อยกว่า 500 ครั้ง นอกจากนี้อาจพบผลบวกปลอมได้ในผู้ที่มีตับอักเสบเฉียบพลัน

ปัจจุบันการเจาะตับเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน เพื่อประเมินความรุนแรงและพยากรณ์โรคจัดเป็นมาตรฐานหลักในการดูแลรักษาผู้ป่วย (Leoni et al., 2018) ซึ่งสามารถแยกภาวะ

ไขมันพอกตับ(NAFLD) จากการที่มีตับอักเสบ ซึ่งหากพบเซลล์ตับที่มีลักษณะบอลลูน(Ballooning hepatocyte)รวมถึงพังศืดในตับร่วมด้วย จะเรียกว่าภาวะตับอักเสบจากไขมันสะสมในตับ (Nonalcoholic steatohepatitis;NASH) ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบและหรือมีพังศืดในตับนั้น จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีเพียงไขมันพอกตับ โดยจะกลายเป็นตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งพบภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายสูงกว่าผู้ที่มีไขมันพอกตับอย่างเดียวถึงร้อยละ 25 และร้อยละ 11 ตามลำดับ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันพอกตับจึงเป็นกลุ่มที่สมควรได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังที่กล่าวมา(Musso et al., 2011)

ตารางที่ 2.2 เกณฑ์ในการวินิจฉัยไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์

	EASL	NICE	Asia-Pacific	AISF	AASLD
Required criteria	Steatosis in > 5% of hepatocytes by either imaging or histology No other causes of steatosis Insulin resistance	Excessive fat in the liver No other causes of steatosis No significant alcohol consumption	Hepatic steatosis by either imaging or histology No other causes of steatosis No significant alcohol consumption	Hepatic steatosis on either imaging or histology No other causes of steatosis No significant alcohol consumption	Evidence of hepatic steatosis either by imaging or histology No other causes of steatosis No significant alcohol consumption No coexisting chronic liver disease
Alcohol consumption threshold (men)	30 g/d	30 g/d	2 standard drink/d 140 g/wk	30 g/d	21 standard drink/wk 294 g/wk
Alcohol consumption threshold (women)	20 g/d	20 g/d	1 standard drink/d 70 g/wk	20 g/d	14 standard drink/wk 196 g/wk

EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; MRI: Magnetic resonance imaging.

ที่มา: Leoni et al.(2018, p. 3363)

2.2.2 แนวทางการรักษาไขมันพอกตับ

โรคไขมันสะสมในตับมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน ภาวะดื้ออินซูลิน ไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มโรคทางเมตาบอลิก การรักษาจึงมุ่งเน้นกลไกในการเกิดโรคไขมันสะสมในตับด้วยการแก้ไขปัจจัยเสี่ยง ซึ่งการรักษาจะแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ การรักษาแบบไม่ใช้ยา และใช้ยา

2.2.2.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา คือ เป็นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) ทั้งการบริโภคและการออกกำลังกาย เนื่องจากมีหลักฐานที่ชี้ชัดว่าพฤติกรรมการใช้ชีวิตที่ไม่ดีสัมพันธ์ใกล้ชิดกับการเกิดไขมันพอกตับ

1. การควบคุมอาหาร

- จำกัดปริมาณการกิน อยู่ที่ 500-1000 กิโลแคลอรีต่อวัน เป็นการลดน้ำหนักได้ 7-10% จากน้ำหนักตัวตั้งต้น

- เน้นอาหารที่มีปริมาณไขมันน้อยถึงปานกลาง ปริมาณคาร์โบไฮเดรตปานกลาง และโปรตีนสูง

- แนะนำอาหารเมดิเตอร์เรเนียน

- งคอาหารที่มีส่วนประกอบของน้ำตาลฟรุกโตส

- ดื่มแอลกอฮอล์ ปริมาณจำกัด คือ ผู้หญิงไม่เกิน 20 กรัมต่อวัน และผู้ชายไม่เกิน 30 กรัมต่อวัน

- ส่วนกาแฟสามารถดื่มได้ปกติ

2. การออกกำลังกาย

- แนะนำให้ออกกำลังกายแบบแอโรบิกและแบบมีแรงต้าน อย่างน้อย 150-200 นาที ต่อสัปดาห์(3-5 วันต่อสัปดาห์) ในความหนักปานกลาง (Leoni et al., 2018); (European Association for the Study of the, European Association for the Study of, & European Association for the Study of, 2016)

ตารางที่ 2.3 แนวทางการรักษาไขมันพอกตับ แบบปรับเปลี่ยนพฤติกรรม

	EASL	NICE	Asia-Pacific	AISF	AASLD
Dietary restrictions	500-1000 kcal deficit; weight loss of 500-1000 g/wk with a 7%-10% total weight loss	Main recommendations on diet of NICE's obesity and preventing excess weight gain guidelines	500-1000 kcal deficit	1200-1600 kcal/d; fat-low (< 30% of total calories); carbohydrate-low (< 50% of total calories)	500-1000 kcal deficit
Physical activity	Aerobic and resistance training (150-200 min/wk in 3-5 sessions)	Main recommendation of on physical activity of NICE's obesity and preventing excess weight gain guidelines	Aerobic and resistance training	Aerobic and resistance training	Aerobic and resistance training (> 150 min/wk)
Gold standard diet	Low-to-moderate fat and moderate-to-high carbohydrate intake Low-carbohydrate ketogenic diets or high-protein Mediterranean diet	No specific suggestions	All, excluding very low-calorie diets	Mediterranean diet	No specific suggestions

EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases.

ที่มา: Leoni et al.(2018, p. 3368)

2.2.2.2 การรักษาโดยใช้ยา ตามแนวทางคำแนะนำของสมาคมโรคตับของทั้งยุโรป เอเชีย แปซิฟิก และสถาบันสุขภาพนานาชาติ เป็นไปในทางเดียวกัน คือ จะแนะนำให้รักษาด้วยยากับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการพัฒนาไปเป็นไขมันพอกตับที่มีตับอักเสบ(NASH) หรือระยะเริ่มต้นของพังศืดที่ตับ และตับแข็ง เช่น ผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี , มีกลุ่มโรคเมตาบอลิก, เบาหวาน หรือมีค่าเอนไซม์ตับ ALT สูงขึ้น แต่ปัจจุบันยังไม่มียาใดที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาภาวะไขมันพอกตับที่มีตับอักเสบ อย่างไรก็ตาม แนวทางปฏิบัติก็มีการพูดถึงยาที่อาจจะมีประโยชน์ในการรักษาไว้อยู่มากมาย

ตารางที่ 2.4 แนวทางการรักษาไขมันพอกตับแบบใช้ยา

	EASL	NICE	ASIA-PACIFIC	AISF	AASLD
Metformin	Insufficient evidence	Not beneficial	Not beneficial	Not mentioned	Not beneficial
Vitamin E	Insufficient evidence	Consider use regardless of diabetes	Not beneficial	Insufficient evidence	Consider use in non-diabetic, biopsy-proven NASH
PPAR-gamma agonists	Consider use in selected diabetic patients	Consider pioglitazone in adults regardless of diabetes	Insufficient evidence in Asian	Insufficient evidence, potentially useful	Pioglitazone indicated in biopsy-proven NASH (regardless of diabetes)
PUFA	Not beneficial	Insufficient evidence	Not beneficial	Not mentioned	Not beneficial
Pentoxifylline	Insufficient evidence	Not mentioned	Not beneficial	Not mentioned	Not mentioned
GLP-1 analogues	Insufficient evidence, potentially useful	Insufficient evidence	Insufficient evidence in Asian patients	Insufficient evidence, potentially useful	Insufficient evidence
UDCA	Not beneficial	Not beneficial	Not mentioned	Not mentioned	Not beneficial
Obetycolic acid	Scarce evidence	Not mentioned	waiting for ongoing RCT results	Waiting for ongoing RCT results	Insufficient evidence
Silymarin	Not mentioned	Not mentioned	insufficient evidence, potentially useful	Not mentioned	Not mentioned
Statins	Safe but not beneficial	Safe but not beneficial	Safe but not beneficial	Safe but not beneficial	Safe but not beneficial

EASL: European Association for the Study of the Liver; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; AISF: Italian Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptors; PUFA: Poly-unsaturated fatty acids; GLP-1: Glucagon-like peptide-1.

ที่มา: Leoni et al.(2018, p. 3369)

หากผู้ป่วยมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การบริโภค การใช้ชีวิต รวมถึงรับประทานยาแล้วยังไม่ได้ผล การผ่าตัดกระเพาะ (bariatric surgery) จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งการผ่าตัดก็สามารถช่วยลดน้ำหนัก ลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเมตาบอลิกได้ อีกทั้งยังช่วยให้ตับทำงานดีขึ้นและให้ผลที่ดีที่สุดในระยะยาว

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการศึกษาถึงสมุนไพร สารสกัดจากธรรมชาติ ที่อาจมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และต้านการอักเสบ เพื่อนำมาใช้รักษาไขมันพอกตับให้มีประสิทธิภาพ ซึ่งในงานวิจัยชิ้นนี้ ผู้วิจัยจะกล่าวถึง Silymarin และ Resveratol ต่อไป

2.3 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับ Silymarin

จากงานวิจัยทางคลินิกในปัจจุบันได้กล่าวถึงคุณสมบัติมากมายของ silymarin ที่ใช้ในการรักษาโรคตับ ซึ่ง Silymarin นั้น ได้มาจากการนำส่วนของเมล็ด และผลของ Milk Thistle หรือ St Mary's Thistle มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Silybum marianum (L.) Gaertn.* มาสกัดจนได้สารสำคัญออกมา Silymarin ประกอบด้วยสาร Flavanolignans 7 ชนิด เช่น Silybin Silychristin Silydianin Isosilybinin Isosilychristin เป็นต้น และสาร flavonoid เช่น taxifolin โดยสารที่ออกฤทธิ์สำคัญและมีประโยชน์ทางคลินิก คือ Silybin เป็นสารประกอบที่พบได้มากถึง 70% ของ silymarin (Federico, Dallio, & Loguercio, 2017)

2.3.1 เกล็ดขจลนศศศศ

สารสกัด Silymarin มีคุณสมบัติละลายไขมันดี แต่ละลายน้ำไม่ดี ประมาณ 20-50% มีการดูดซึมในทางเดินอาหาร ด้วยเหตุผลนี้ในระยะหลังนักวิทยาศาสตร์จึงได้มีการปรับปรุงพัฒนาสูตรยาขึ้น เพื่อเพิ่มการละลายน้ำ และเพิ่ม bioavailability เช่น มีการนำมาผสมกับ phosphatidylcholine หรือผสมกับ glycol-conjugated เป็นต้น หลังรับประทาน Silymarin จะพบว่ามีระดับในเลือดสูงสุด ที่ 2-4 ชม. หลังจากนั้น 3-7% จะขับออกทางปัสสาวะ ส่วนใหญ่ 80% จะไปผ่านกระบวนการสันดาป phase I, phase II ที่ตับ จับกับ Glucuronide 55% และ Glucuronide sulfate 28% และขับออกทางน้ำดี มีส่วนน้อยขับออกทางอุจจาระ (Federico, Dallio, & Loguercio, 2017; Gillissen & Schmidt, 2020; Loguercio & Festi, 2011)

2.3.2 เกล็ดขพลศศศศ

กลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาไขมันพอกตับ มีดังนี้

2.3.2.1 ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

Silymarin มีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่โดดเด่น จึงได้ขึ้นชื่อว่ามีคุณสมบัติเป็น hepatoprotective ด้วยกระบวนการต่างๆดังนี้

- กระตุ้นการสร้าง glutathione ในตับ โดยการเพิ่มสารตั้งต้น cysteine
- เพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น Glutathione, superoxide dismutase, catalase, glutathione

peroxidase และ glutathione reductase

- จับกินสารอนุมูลอิสระ (scavenger)
 - ยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ของเยื่อหุ้มเซลล์ของตับ ไม่ให้เยื่อหุ้มตับถูกทำลาย ทำให้คงความเป็นเยื่อเลือกผ่านได้
 - ป้องกันตับได้รับบาดเจ็บจากสารพิษ (carbon tetrachloride) หรือ จากสารเคมี ด้วยการยับยั้ง NF-kB ทำให้ไม่เกิดการหลั่ง TNF- α , IL-2, IL-4
 - ยับยั้งการเกิด superoxide anion radical, nitric oxide (NO)
 - เพิ่ม ATP โดยผ่านกระบวนการ phosphorylation ให้ ADP
 - ลดปริมาณระดับ malondialdehyde (MDA)
 - มีคุณสมบัติเป็น iron chelator
 - เพิ่มการกระตุ้นให้ nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) เข้าสู่นิวเคลียส ซึ่ง Nrf2 นั้นมีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของยีน antioxidant responsive element (ARE)
 - กระตุ้น RNA polymerase ให้มีการสร้างโปรตีนในเซลล์ตับที่ถูกทำลาย
- นอกจากนี้ยังพบว่าสาร dehydrosilybin (DHS) ซึ่งเป็นรูปออกซิไดซ์ของ silybin มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีฤทธิ์แรงกว่า silybin เนื่องจากมีพันธะกรดไขมันไม่อิ่มตัว ทำให้มีความสามารถในการให้หมู่ไฮโดรเจนแก่สารอื่นได้ดี และยังละลายทั้งในน้ำและน้ำมันได้ดี จึงทำปฏิกิริยาที่เยื่อหุ้มเซลล์ในการจัดการกับสารอนุมูลอิสระได้ดีกว่า (Cacciapuoti, Scognamiglio, Palumbo, Forte, & Cacciapuoti, 2013)

2.3.2.2 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

เนื่องจากกระบวนการอักเสบเรื้อรัง มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคของตับ ไปเป็นตับอักเสบ ฟังคีต และตับแข็งตามมา ซึ่งปัจจัยหลักที่สำคัญในกระบวนการอักเสบคือ การกระตุ้น NF-kB pathway ซึ่ง silymarin เองก็มีกลไกในการยับยั้ง NF-kB pathway ด้วย

ในภาวะปกติ NF-kB จะทำปฏิกิริยาจับกับ inhibitory protein 1 k β (Ik β) และอยู่ใน

cytoplasm เมื่ออยู่ในสภาวะที่มีอนุมูลอิสระเกิดขึ้นในเซลล์ จะมีการกระตุ้น NF- κ B ให้แยกตัวออกจาก IkB α โดยตัว IkB α จะถูกย่อยสลายไป ส่วน NF- κ B จะเข้าไปอยู่ใน nucleus ผ่าน kinase phosphorylation และกระตุ้นยีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบตามมา

หน้าที่ของ Silymarin คือ จะเป็นตัวยับยั้งการกระตุ้น NF- κ B โดยจะไปยับยั้ง phosphorylation และการทำลาย IkB α ทำให้ลดการอักเสบในที่สุด นอกจากจะลดการอักเสบผ่าน NF- κ B pathway แล้ว ยังมีผลในการลดการแสดงออกของ inducible nitric oxide synthase (iNOs) , Cyclooxygenase -2 (COX-2) และลดการสร้าง leukotriene อีกด้วย (Federico et al., 2017; Gillessen & Schmidt, 2020; Loguercio & Festi, 2011)

2.3.2.3 ฤทธิ์ด้านการเกิดพังผืด

การเกิดพังผืดที่ตับเป็นผลจากการที่เซลล์ตับถูกทำลายเรื้อรัง จนมีการกระตุ้น hepatic stellate cells (HSC) ให้พัฒนาไปเป็น myofibroblast ซึ่งทำหน้าที่สร้างคอลลาเจนมาสะสมที่ตับ เกิดเป็นพังผืดและตับแข็งในที่สุด จากวารสารโรคตับ ปี 2011 ได้กล่าวถึงการทดลองในหลอดแก้วเกี่ยวกับการสร้างพังผืดที่ตับของมนุษย์ จาก HSC พบว่า silybin มีคุณสมบัติด้านการเกิดพังผืดได้ โดยการยับยั้ง platelet-derived growth factor (PDGF)-induce DNA synthesis , PDGF- induced cell migration และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ อีกทั้งยังลด TGF- β ที่จะไปชักนำให้เกิดการสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 1 ขึ้นเองในตับด้วย (Loguercio & Festi, 2011)

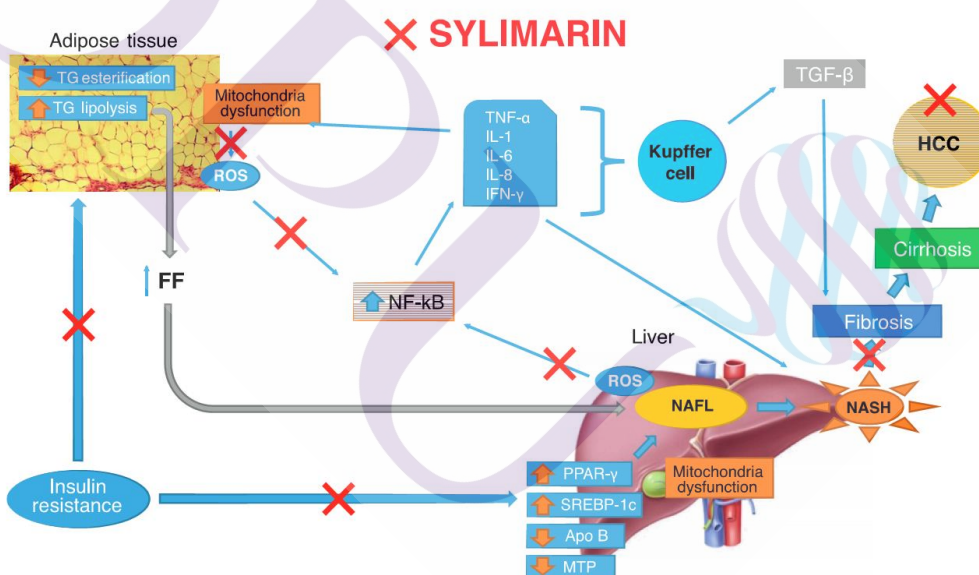
2.3.2.4 ฤทธิ์เกี่ยวกับกระบวนการเผาผลาญ

Silybin มีกลไกไปรบกวนการทำงานของ insulin ซึ่งผ่านกระบวนการยับยั้ง insulin-dependent glucose transporter 4 ทำให้การนำ glucose เข้าเซลล์ไขมันเปลี่ยนไป นอกจากนี้มีการศึกษาในหนู ยังพบว่า silybin มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ต่างๆในตับ เช่น pyruvate kinase, glycolytic flux, glucose-6-phosphate hydrolysis และ glucose -6- phosphatase ทำให้ลดกระบวนการ gluconeogenesis และ glycogenolysis ส่งผลให้ระดับน้ำตาลลดลง รวมทั้งยังเป็นการลดสารอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรียอีกด้วย (Loguercio & Festi, 2011)

อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลจากวารสาร โมเลกุล ปี 2017 ที่บอกว่า silybin มีคุณสมบัติ insulin

sensitizer เนื่องจากมันสามารถลดไขมันที่มาสะสมที่ตับ ลดการอักเสบของตับ รวมทั้งลดไขมันในเลือด นอกจากนี้ยังทำให้ค่า homeostasis model assessment-IR (HOMA-IR) และค่า insulin tolerance test ดีขึ้นอีกด้วย ยิ่งไปกว่านั้นยังทำให้ visceral fat ลดลง โดยมีการไปเปลี่ยนแปลงยีน Adipose triglyceride lipase gene(ATGL) และยับยั้งกระบวนการสร้างน้ำตาลใหม่ นอกจากนี้บทบาทที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งในเรื่อง insulin sensitizer คือ มีบทบาทเพิ่มการทำงานของ Phosphatidylinositol-3-kinase(PI3K) ซึ่งมีความสำคัญในการไปกระตุ้นการแสดงออกของ GLUT4 ที่ผิวเซลล์ (Federico et al., 2017)

ในแง่ไขมัน silymarin ยังมีกลไกในการไปปรับเปลี่ยนการทำงานที่เกี่ยวข้องกับ lipid metabolism โดยผ่านการกระตุ้น SIRT1/AMPK pathway ให้มีการทำงานของ peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARA), sterol regulatory element-binding proteins(SREBP) ลดลง และเพิ่มการทำงานของ Apolipoprotein B (ApoB) อีกด้วย เป็นต้น (Federico et al., 2017; Yan et al., 2020)



รูปภาพที่ 2.3 กลไกการออกฤทธิ์ของ silymarin ในการรักษาโรคไขมันพอกตับ

ที่มา: Federico et al. (2017, p. 7)

2.4 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับ Resveratrol

Resveratrol เป็นสารชนิด polyphenol พบได้ในพืชหลายชนิด เช่น องุ่น เบอร์รี่ ถั่ว และพบมากในไวน์แดง เป็นต้น โครงสร้างพื้นฐานประกอบด้วยฟีนอล 2 วง เชื่อมกันด้วยพันธะคู่ styrene จะได้รูปแบบ 3,5,4' -Trihydroxystilbene (น้ำหนักโมเลกุล 228.25 g/mol) และการเกิดพันธะคู่ดังกล่าวทำให้ resveratrol มีโครงสร้างต่างกัน 2 รูปแบบ คือ แบบ cis- และ แบบ trans- โดยรูปแบบที่เป็น trans-isomer จะพบมากกว่า และเสถียรมากกว่าแบบ cis-isomer

2.4.1 เกษัชจลนศาสตร์

Resveratrol มีคุณสมบัติที่ไม่ค่อยละลายน้ำจึงทำให้การดูดซึมไม่ดี เพื่อเป็นการเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ จึงมีการเติมเอทานอล (50 mg/ml) หรือสารละลายอื่นๆเข้าไปด้วย

หลังรับประทาน resveratrol เข้าไปจะถูกดูดซึมเข้าลำไส้เล็ก โดย passive diffusion หรือเข้าสู่เซลล์โดยอาศัยโปรตีนตัวพาที่เชื่อมหุ้มเซลล์ เช่น integrins เมื่อเข้าสู่กระแสเลือด resveratrol จะอยู่ใน 3 รูปแบบ คือ ในรูปแบบที่จับกับ glucuronide , sulfate และรูปอิสระ โดยรูปอิสระจะไปจับกับอัลบูมินในเลือด และ lipoprotein คือ LDL จากนั้นจะไปจับกับ receptor สำหรับอัลบูมิน และ LDL ที่เชื่อมหุ้มเซลล์ เพื่อปล่อยให้ resveratrol เข้าไปในเซลล์นั้นๆต่อไป ดังนั้นการจับกันของอัลบูมินและ resveratrol จึงมีบทบาทที่สำคัญในการกระจายตัวและการดูดซึม (Gambini et al., 2015)

Resveratrol มีกระบวนการเผาผลาญเกิดขึ้นที่ตับ และขับเข้าน้ำดี ไปสู่ enterohepatic circulation กลับเข้าลำไส้เล็กดูดซึมกลับไปใช้ใหม่อีกครั้ง ซึ่งส่วนที่ไม่ดูดซึมจะขับออกทางอุจจาระ นอกจากนี้ resveratrol ยังมีคุณสมบัติที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการเผาผลาญได้เอง โดยไปเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ใน phase II และเมื่อผ่าน phase II จะมีการรวมตัวกับ glucuronide และ sulfate ซึ่งยังคงไม่หมดฤทธิ์ สามารถเปลี่ยนกลับไปเป็น resveratrol ได้อีกที่ตับ ไชมัน และหัวใจ (Chaplin, Carpena, & Mercader, 2018)

2.4.2 เกษขพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาไขมันพอกตับ มีดังนี้

2.4.2.1 ฤทธิ์ด้านการสะสมไขมันที่ตับ

ภาวะ insulin resistance มีบทบาทสำคัญในการเกิดไขมันพอกตับ คือ ทำให้เนื้อเยื่อไขมันมีการสลาย triglyceride ออกมาเป็น free fatty acid (FFA) จำนวนมากเข้าสู่ตับผ่านทางตัวพาที่เชื่อมไขมัน และไปสะสมที่ตับ ซึ่ง resveratrol มีกลไกในการยับยั้งการสลายไขมันที่เนื้อเยื่อไขมัน โดยไปกระตุ้น AMP-activated protein kinase (AMPK) ทำให้ไม่เกิดการสลายไขมัน รวมทั้งปรับเปลี่ยนการแสดงออกของตัวพาไขมันเข้าเซลล์ตับด้วย และยังกระตุ้น mitochondrial β -oxidation ผลที่ได้คือ ลดระดับ FFA ในเลือด ลดระดับ FFA ไปสะสมที่ตับ และทำให้เกิด hepatic และ peripheral insulin sensitivity เพิ่มขึ้นอีกด้วย

นอกจากมีกลไกยับยั้งการสลายไขมันที่เนื้อเยื่อไขมันแล้ว resveratrol ยังไปกระตุ้น AMPK ที่ตับ ทำให้ลดการทำงานของ sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) และ fatty acid synthase (FAS) ส่งผลให้หยุดกระบวนการ anabolic metabolism ไม่มีการสร้าง cholesterol และ triglyceride เกิดขึ้นที่ตับ อีกทั้งการกระตุ้น AMPK ยังเป็นการกระตุ้นให้เกิด catabolic metabolism คือ เพิ่มกระบวนการ fatty acid β -oxidation โดยผ่านการยับยั้ง acetyl-CoA carboxylase (ACC) และกระตุ้น Carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1) (Heeboll et al., 2014); Alberdi G et al., 2013; Li Y et al., 2011) จากกลไกดังกล่าวจึงเป็นเหตุผลที่ resveratrol ได้ชื่อว่า เป็น AMPK activator

อย่างไรก็ตามภาวะ insulin resistance นอกจากจะมีบทบาทในการเกิดไขมันพอกตับแล้ว ภาวะ de novo lipogenesis ก็มีความสำคัญไม่น้อยเช่นกัน กล่าวคือเป็นภาวะที่ตับสร้างไขมันขึ้นมาเอง โดยใช้สารอาหารพวกคาร์โบไฮเดรตที่รับประทานเข้าไป มักพบมากในน้ำตาลฟรุกโตสถึง 15% ซึ่งตามปกติแล้ว ตับจะสร้างไขมันขึ้นมาเอง 5% ของส่วนประกอบไขมันในตับ แต่เมื่อมีภาวะไขมันพอกตับที่มีตับอักเสบ (NASH) จะทำให้เกิดกระบวนการ de novo lipogenesis ได้มากขึ้น 25% ซึ่งกระบวนการดังกล่าวถูกควบคุมโดย insulin และ glucose กล่าวคือ หลังรับประทานอาหาร หรือแม้กระทั่งในภาวะ insulin resistance นั้น insulin จะไปกระตุ้นตัวถอดรหัสของยีน SREBP-1c ส่งผลให้เกิดการถอดรหัสของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไขมันเพิ่มมากขึ้น เช่น ACC, FAS และ peroxisome

proliferator-activated receptor (PPAR γ) เป็นต้น ส่วนน้ำตาล glucose จะไปกระตุ้นการถอดรหัสของ ยีน carbohydrate response element binding protein (ChREBP) ทำให้มีการสร้างไขมันเกิดขึ้น

ดังนั้นต้นเหตุที่ไปกระตุ้นการทำงานของทั้ง SREBP-1c และ ChREBP คือ liver X receptor ซึ่งเป็นตัวถอดรหัสที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ lipid และ cholesterol metabolism จะถูกยับยั้งด้วย resveratrol นั้นเอง (Heeboll et al., 2014; Yan et al., 2020)

2.4.2.2 ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

Resveratrol มีกลไกการออกฤทธิ์ในแง่ antioxidant หลายทางดังนี้

1. neutralize oxidative stress โดยไปกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีน antioxidant enzyme เพิ่มขึ้น เช่น catalase, manganese superoxide dismutase (MnSOD) รวมทั้งเพิ่มการทำงานของ catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, NADPH quinone oxidoreductase และ glutathione-S-transferase เพื่อเป็นการป้องกันดับถูกทำลายจากอนุมูลอิสระต่างๆ
2. จากการศึกษาในหนู พบว่าสามารถลดการสร้างอนุมูลอิสระขึ้นในไมโทคอนเดรีย โดยยับยั้ง mitochondrial respiration และยับยั้งการทำงานของ complex III โดยแย่งจับกับ CoQ10
3. เพิ่มระดับของ nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) และชักนำให้เข้าสู่ นิวเคลียส ซึ่ง Nrf2 นั้นมีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของยีน antioxidant responsive element (ARE) (Chaplin et al., 2018)

2.4.2.3 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

ภาวะไขมันพอกตับหากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม จะส่งผลให้มีการดำเนินโรค ไปเป็นตับอักเสบต่อมา ซึ่งการอักเสบของตับมาจากกระบวนการหลายปัจจัย คือ

ปัจจัยภายในตัวเอง เป็นการที่มี cholesterol, FFA และ lipotoxic intermediate จำนวนมาก มาสะสมภายในตับ จนเกิด lipotoxicity ซึ่งส่งผลทำให้ตับได้รับการบาดเจ็บ ไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ภายในตับ เกิดเป็นการอักเสบตามมา โดย NF- κ B มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ คือมันจะไป กระตุ้นให้เพิ่มสารก่อการอักเสบต่างๆ เช่น TNF- α , IL-1, IL-6 และ TNF- α receptor เมื่อ Kupffer cell และเซลล์ตับที่บาดเจ็บถูกกระตุ้น ก็จะมีการปล่อย TGF- 1β ไปกระตุ้นการทำงานของ Hepatic stellate cell จนก่อนให้เกิดการสร้างพังผืดตาม

ส่วนปัจจัยภายนอกที่ทำให้ตับมีการอักเสบนั้นมาจากอาหารจำพวก trans fat และ fructose สารพวกอนุพันธ์จากลำไส้สร้างขึ้น และส่วนประกอบอนุพันธ์ที่เนื้อเยื่อไขมันสร้าง (leptin, resistin, IL-6 TNF- α) สิ่งต่างๆเหล่านี้จะไปชักนำให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย

กลไกของ Resveratrol ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ มีดังนี้

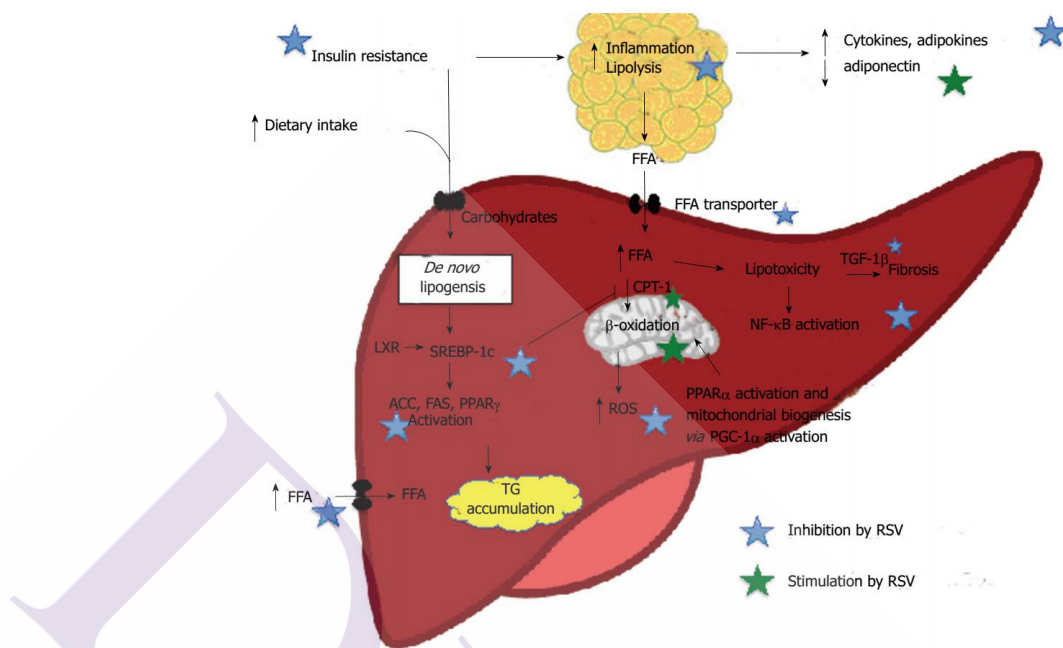
1. ลด hepatic macrophage เข้ามายังบริเวณที่มีการบาดเจ็บ
2. ยับยั้ง NF-kB pathway ส่งผลให้ระดับ TNF- α , IL-1, IL-6 ลดลง
3. ลดระดับ lipopolysaccharide (LPS) ซึ่งทำให้ไม่สามารถไปกระตุ้นการทำงานของ NF-kB

ได้ (Heeboll et al., 2014; Carpena, & Mercader, 2018)

2.4.2.4 ฤทธิ์เกี่ยวข้องกับจุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut microbiota)

Resveratrol สามารถถูก metabolize โดย gut microbiota จนได้เป็นอนุพันธ์ของ resveratrol คือ dihydroresveratrol ซึ่งมีคุณสมบัติเหมือน resveratrol นอกจากนี้ยังได้ผลผลิตเป็นเชื้ออีก 2 สายพันธุ์ คือ *Slackia equolifaciens* และ *Adlercreutzia equolifaciens* ทำให้เปลี่ยนแปลงองค์ประกอบเดิมของ gut microbiota ไป แต่ผลผลิตเหล่านี้ก็ยังคงมีประโยชน์ต่อร่างกาย

จากการศึกษาในหนูพบว่า resveratrol สามารถทำให้ภาวะ gut dysbiosis ดีขึ้น โดยเพิ่มอัตราส่วนของ bacteroidetes ต่อ firmicutes อีกทั้งยังยับยั้งการเจริญเติบโตของ enterococcus faecalis เพิ่มการเจริญเติบโตของ Lactobacillus และ Bifidobacterium นอกจากนี้ resveratrol ยังช่วยรักษาภาวะ leaky gut ได้อีกด้วย โดยทำหน้าที่รักษาความแข็งแรงระหว่างเซลล์ของลำไส้ด้วย (Yan et al., 2020)



รูปภาพที่ 2.4 กลไกการออกฤทธิ์ของ resveratrol ในการลดไขมันพอก

ที่มา: Heeboll et al.(2014, p. 191)

ตารางที่ 2.5 สรุปการออกฤทธิ์ของ silymarin และ resveratrol ในการรักษาไขมันพอกตับ

กลไก	Silymarin	Resveratrol
1.metabolic effect		
SIRT1 activator	/	/
AMPK activator	/	/
Inhibition of LXR dependent hepatic lipogenesis	-	/
Insulin sensitizer	/	/
2.anti-inflammation		
Inhibition of NF-kB activity	/	/
NLRP3 antagonism	/	/
3. Antioxidant		
NRF2 activator	/	/
4.improve gut dysbiosis/leaky gut		
Modulating gut microbiota	-	/
Contributing to gut barrier integrity	-	/

ตัดแปลงมาจาก: Yan et al., Herbal drug discovery for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease 2020

2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Silymarin กับการรักษาไขมันพอกตับ

จากการศึกษาของ Ali-Akbar Hajaghamohammadi, Amir Ziaee และ Ramin Rafiei ในปี 2008 ได้ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ silymarin ในการลดค่าเอนไซม์ตับในผู้ที่ เป็นไขมันพอกตับ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 25 คน คือ กลุ่มที่ได้รับ Silymarin 140 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้ยาหลอก ให้รับประทานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า Silymarin สามารถลดค่าเอนไซม์ตับทั้ง AST และ ALT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Ali-Akbar Hajaghamohammadi & Amir Ziaee & Ramin Rafiei, 2008) ซึ่งมีความสอดคล้องกับงานวิจัยของ Hajiaghamohammadi, Ziaee, Oveisi และ Masroor ปี 2012 ที่ใช้ Silymarin ขนาดเดียวกัน และระยะเวลาการรักษา 8 สัปดาห์เท่ากัน ก็สามารถลดระดับ AST และ ALT ได้ดีกว่า metformin (Hajiaghamohammadi, Ziaee, Oveisi, & Masroor, 2012)

Hajiani และ Jalal Hashemi ปี 2009 ได้ทำการศึกษาโดยที่ใช้ silymarin ขนาด 2100 มิลลิกรัม รับประทาน 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับวิตามินอี ก็พบว่า Silymarin สามารถลดระดับเอนไซม์ AST ได้ดีกว่า Vitamin E อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (Hajiani & Jalal Hashemi, 2009)

นอกจากนี้การศึกษาของ Wah Kheong, Nik Mustapha และ Mahadeva ในปี 2017 ที่ใช้ขนาด silymarin สูงถึง 2100 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยไขมันพอกตับ ให้รับประทานเป็นเวลา 48 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอก พบว่า Silymarin สามารถลดระดับพยาธิสภาพของพังผืดตับ, liver stiffness, ค่าเอนไซม์ของอัตราส่วน AST ต่อ เกล็ดเลือด ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม และพบว่าผู้เข้าร่วมการทดลองเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดท้อง กรดไหลย้อน ถ่ายเหลว ปวดศรีษะ เป็นต้น แต่ไม่มีความแตกต่างที่เป็นนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (Wah Kheong, Nik Mustapha, & Mahadeva, 2017)

Zhong และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ในปี 2017 เกี่ยวกับผลการรักษาของ Silymarin ในไขมันพอกตับระหว่าง combine therapy และ monotherapy จำนวน 8 งานวิจัย 587 คน พบว่า Silymarin สามารถลดค่าเอนไซม์ตับได้ดีกว่ายาอื่นๆ จาก subgroup analysis ซึ่งคัดงานวิจัยที่มีวิตามินอีออก พบว่า silymarin monotherapy ให้ผลการรักษาในการลดระดับเอนไซม์ตับได้ดีกว่าแบบ combine therapy (Zhong et al., 2017)

และจากงานวิจัยล่าสุดปี 2019 ของ Navarro และคณะ ได้ทำการศึกษาใช้ Silymarin 420

มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับ 700 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามีพยาธิสภาพของตับดีขึ้น แต่ค่าอื่นๆ เช่น AST,ALT,HOMA-IR ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มควบคุม ส่วนผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับกลุ่มที่ได้รับยา คือ อาการทางเดินอาหาร เช่น แน่นท้อง ท้องอืด ท้องเสีย เป็นต้น แต่พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(Navarro et al., 2019)

ตารางที่ 2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Silymarin กับการรักษาไขมันพอกตับ

รูปแบบ	ปีที่ศึกษา	เรื่องที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (mg/d)	ระยะเวลา	จำนวนตัวอย่าง	ผลการศึกษา	อ้างอิง
Human	2013	ศึกษา silymarin ในผู้ที่มีไขมันพอกตับ (case series)	Epaclin มี silymarin 210 mg และ vitamin E 10 mg	6 mo.	72 คน	Epaclin สามารถทำให้ค่า steato test , AST,ALT,GG T,TNF- α ,hepatorenal retio ดีขึ้น	(Cacciapuoti et al., 2013)
<i>In vivo</i>	2014	ศึกษาผลของ milk thistle ในการรักษาไขมันพอกตับ และไขมันพอกตับที่มีตับอักเสบ (NASH)	Low dose Milk thistle 500mg/kg High dose Milk thistle 1000mg/kg	4-8 wks	Control = 5 ตัว Low dose = 5 ตัว High dose = 5 ตัว	High Milk thistle สามารถลดค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตับในหนูทดลองได้ และลดค่าอัตราส่วนของน้ำหนักตับต่อน้ำหนักตัวของหนูได้เช่นกัน นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยาจะมีค่า NAS score	(Pais & D'Amato, 2014)

						และ steatosis ลดลงมากกว่า กลุ่มควบคุม	
Human	2015	ผลของการปรับพฤติกรรมร่วมกับ silymarin ในการรักษาไขมันพอกตับ และกลุ่มโรคเมตาบอลิก	Eurosil (วันละ 2 เม็ด) มี silibin 125 mg Vitamin E 30 IU	3 mo.	Control =35 คน Intervention =43 คน	กลุ่มที่ได้รับยา Eurosil จะมีค่าชีวเคมีที่เปลี่ยนไปดีขึ้น (รอบเอว,ดัชนีมวลกาย,ผลอัลตราซาวนด์ตับ,ค่าดัชนีไขมันพอกตับ)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(Sorrentino, Crispino, Coppola, & De Stefano, 2015)

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Resveratrol กับการรักษาไขมันพอกตับ

(Ahn, Cho, Kim, Kwon, & Ha, 2008) ได้ศึกษาผล

ของ resveratrol ในหนูที่เป็นไขมันพอกตับต่อการแสดงออกของยีนเผาผลาญไขมัน พบว่าการรับประทาน 1% resveratrol 1.25 g/kg เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้ลดการแสดงออกของยีนที่เพิ่มการสร้างไขมันที่ตับ (FAS,PPARY,CD36) และเพิ่มการแสดงออกของยีนที่ลดการสร้างไขมัน (PPAR α) ((Ahn et al., 2008)) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Andrade และคณะในปี 2014 พบว่าหนูที่ได้รับ resveratrol 30 mg/kg/d มีกระบวนการเผาผลาญไขมันดีขึ้น โดย resveratrol ไปกระตุ้น SIRT1,AMPK และทำให้เพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลิน รวมทั้งลดค่าการอักเสบด้วย ((Andrade et al., 2014))

การศึกษาในมนุษย์ ของ Forouzan Faghihzadeh, Adibi และ Hekmatdoost ในปี 2015 ได้ทำการศึกษา Resveratrol ในผู้ป่วยไขมันพอกตับที่มีความเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือด แสดงให้เห็นว่าการ

รับประทาน resveratrol 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ สามารถลดค่าเอนไซม์ตับ ALT และระดับไขมันตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีผลข้างเคียงใดๆ ((Faghihzadeh, Adibi, & Hekmatdoost, 2015)) นอกจากนี้ในปีเดียวกัน Shihui Chen และคณะ ได้ทำการศึกษาโดยใช้ resveratrol ขนาดสูงกว่า คือ 600 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์เช่นกัน พบว่า Resveratrol สามารถลดค่าเอนไซม์ตับ, น้ำตาล, ไขมัน, คอเลสเตอรอลรวม, ตัวชี้วัดภาวะคืออินซูลิน รวมทั้งทำให้ค่าการอักเสบในร่างกายดีขึ้น และไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหมือนกัน ((Chen et al., 2015))

ตารางที่ 2.7 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของ Resveratrol กับการรักษาไขมันพอกตับ

รูปแบบ	ปีที่ศึกษา	เรื่องที่ศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ (mg/d)	ระยะเวลา	จำนวนตัวอย่าง	ผลการศึกษา	อ้างอิง
<i>In vivo</i>	2011	Resveratrol ทำให้ภาวะคืออินซูลิน, น้ำตาลสูง และไขมันพอกตับดีขึ้นในหนู	0.04% resveratrol	ตลอดชีวิต (≤ 22 . 5mo)	Control = 19 ตัว Interventio n = 13 ตัว	Resveratrol ทำให้ระดับน้ำตาลและภาวะคืออินซูลินดีขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้ไขมันพอกตับลดลง lipid peroxidation	(Labbé et al., 2011)
<i>In vivo</i>	2013	Resveratrol มีผลยับยั้ง T0901317 ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการเกิดไขมันสะสมที่ตับ	200 mg/kg/d	5 days	Control = 5 ตัว Interventio n (T0901317) = 5 ตัว Interventio n (T0901317	Resveratrol มีฤทธิ์ยับยั้ง T0901317 ไม่ให้มีการกระตุ้นสร้างไขมันสะสมที่ตับ นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ	(Gao & Liu, 2013)

					+resveratrol) = 5 ตัว	ไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอล และมีผลลดระดับน้ำตาลอีกด้วย	
Human	2019	ศึกษาผลของ resveratrol ในไขมันพอกตับ	1.Resveratrol 50 mg/d 2.Resveratrol 200 mg/d	6 mo.	44 คน	Resveratrol มีผลลดค่าไขมันตับจากอัลตราซาวนด์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	(Theodotou et al., 2019)



บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ที่มีไขมันพอกตับซึ่งได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลวัฒนแพทยอำนาจ จ.กระบี่

รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยเชิง Therapeutic research แบบสุ่มปลายปิดสองด้าน (Randomized, Double blinded, controlled trial)

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไขมันพอกตับ ณ โรงพยาบาลวัฒนแพทยอำนาจ จ.กระบี่ และได้รับคำแนะนำในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการออกกำลังกายมาแล้ว ตั้งแต่มีตุลาคม 2562 และเริ่มทำการเก็บข้อมูลหลังจากได้รับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย จนถึงเดือน มีนาคม 2564 ซึ่งเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ารับการศึกษาและไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกจากการศึกษามี ดังนี้

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operation definition)

1. โรคไขมันพอกตับ คือ ภาวะที่มีไขมันสะสมมากกว่าร้อยละ 5 จากการตรวจพยาธิวิทยาหรือทางอัลตราซาวด์ โดยไม่พบสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ แอลกอฮอล์ ยาบางชนิด เช่น สเตียรอยด์ (Leoni et al., 2018)

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าทำการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ที่มีอายุ 25-70 ปี
2. เพศชายหรือเพศหญิง
3. ผู้ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นไขมันพอกตับ ภายใน 1 ปีก่อนเริ่มวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกรอกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. คีมีแอลกอฮอล์มากกว่า 140 กรัมต่อสัปดาห์ในผู้ชาย และมากกว่า 70 กรัมต่อสัปดาห์ในผู้หญิงในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา หรือมีประวัติติดแอลกอฮอล์ (แอลกอฮอล์ 10 กรัมต่อวัน = เบียร์ 350 มล., ไวน์ 120 มล. หรือสุรา 35 มล.)
2. มีโรคตับจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ซี ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกัน โรค hemochromatosis
3. ตับอักเสบ ตับแข็ง หรือมีน้ำในช่องท้อง มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารจากเส้นเลือดโป่งพอง (esophageal varices) มีประวัติสับสนจากโรคตับ (hepatic encephalopathy)
4. ได้รับยาที่ทำให้เกิดตับอักเสบจากไขมันพอกตับ (steatohepatitis) ภายในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา ได้แก่ tamoxifen, methotrexate, aminodarone, valpoic acid, glucocorticoid
5. ได้รับยาหรืออาหารเสริมที่มีการศึกษาว่ามีประโยชน์ในการรักษาไขมันพอกตับ ได้แก่ Pioglitazone, metformin, liraglutide, statin, fenofibrate, VitaminE, Folic acid, Omega 3, N-acetylcysteine ภายใน 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มงานวิจัย
6. มีโรคไตเสื่อมเรื้อรังที่มีค่า GFR < 60 ml/min/1.73 m²
7. มีโรคประจำตัว เช่น โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคไทรอยด์สูงหรือต่ำ โรคจิตเภท โรคเอดส์ หรือมะเร็ง
8. หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

3.1.1 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

ใช้โปรแกรมในการคำนวณ โดยอาศัยค่า mean difference และ ค่า standard deviation ของ primary outcome คือ ALT อ้างอิงจากงานวิจัยที่ผ่านมา มีการศึกษาผลของ resveratrol ในผู้ป่วยไขมันพอกตับที่มีความเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือด ปี 2015 (Faghihzadeh et al., 2015) ดังนี้

ค่า mean difference \pm S.D. = 24.5 \pm 29.7

กำหนดค่าความเชื่อมั่น (α) = 0.05 และค่าอำนาจของการทดสอบ = 0.8

สัดส่วนในการทดสอบ = 1:1 เป็น การทดสอบแบบ one-side tail

จะได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 20 คน และเมื่อติดตามจำนวนผู้ป่วยที่มีโอกาสอยู่ศึกษาไม่ครบจนจบงานวิจัย ร้อยละ 20 (dropout rate) จะได้จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 24 คน

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล

3.2.1 แบบบันทึกข้อมูล

ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล เช่น อายุ เพศ

ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัว ยาที่รับประทานเป็นประจำ ผลการตรวจร่างกาย (น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต)

ส่วนที่ 3 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Alanine aminotransferase (ALT), Triglyceride, Fasting blood sugar, Creatinine

ส่วนที่ 4 ข้อมูลค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับจาก Fibroscan ได้แก่ ค่า CAP (dB/m), TE (kPa)

3.2.2 เครื่องชั่งน้ำหนัก และ วัดส่วนสูง ของยี่ห้อ SECA รุ่น SECA284 ได้ผ่านการตรวจสอบและวัดความเที่ยงตรงครั้งล่าสุด เมื่อวันที่ 27 เมษายน 2563

3.2.3 เครื่องวัดความดันโลหิต ยี่ห้อ Welch Allyn รุ่น 75CE ได้ผ่านการตรวจสอบและวัดความเที่ยงตรงครั้งล่าสุด เมื่อวันที่ 2 มกราคม 2563

3.2.4 วัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับ โดยเครื่อง fibroscan® รุ่น 530 compact step 1 เลขที่ F80841 นำเข้าโดยบริษัทเวลอร์ เฮลท์ จำกัด ผ่านการรับรองมาตรฐาน ISO 13485:2016

3.2.5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยบริษัท เนชั่นแนล เฮลท์แคร์ ซิสเต็มส์ จำกัด ได้ผ่านการ

รับรองมาตรฐาน Laboratory Accreditation ISO 15190:2003

1. ตรวจ fasting blood sugar ใช้วิธี enzymatic:HK: cobas c501,c502,c702 analyzer
2. ตรวจ Triglyceride ใช้วิธี Enzymatic: Cobas c501,c502,c702 analyzer
3. ตรวจ Liver enzyme (ALT) ใช้วิธี Enz-kin;IFCC: Cobas c501,c502,c702

Analyzer

3.2.6 ผลิตภัณฑ์อาหารเสริม Silymarin สกัดจากผลของต้น milk thistle ผสมในตัวทำละลาย Ethyl acetate มีส่วนประกอบที่สำคัญ Silibinin 55% ผลิตปี 2019 หมดอายุปี 2024 วัตถุดิบจากประเทศอิตาลี นำเข้าและบรรจุอัดเม็ด โดยบริษัท คับเบิล ยู.ยู.อาร์.เอ็กซ์.จำกัด เม็ดยาเป็น ลักษณะแคปซูลขนาดเบอร์ 0 สีขาวเหลือง

3.2.7 ผลิตภัณฑ์อาหารเสริม Resveratrol สกัดจาก Polygonum Cuspidatum Sieb. ผสมตัวทำละลาย ethanol มีส่วนประกอบ resveratrol 98.45% ผลิตเมื่อปี 2019 หมดอายุปี 2021 วัตถุดิบจากประเทศจีน นำเข้าและบรรจุอัดเม็ด โดยบริษัท คับเบิล ยู.ยู.อาร์.เอ็กซ์.จำกัด เม็ดยาเป็น ลักษณะแคปซูลขนาดเบอร์ 1 สีขาว

3.3 วิธีดำเนินการวิจัย

ดำเนินการวิจัยที่รพ.วัฒนแพทย์อ่าวนาง จ.กระบี่ โดยมีขั้นตอนการวิจัยดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยทุกรายที่มีไขมันพอกตับที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์โดยรังสีแพทย์ ในช่วง 1 ปี ก่อนเริ่มงานวิจัยที่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ซึ่งเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกเข้ารับการศึกษา และไม่ใช่เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น จะได้รับการตรวจหาว่า

1) มีไขมันพอกตับที่มาจากสาเหตุอื่นร่วมด้วยหรือไม่ โดยการซักประวัติการใช้แอลกอฮอล์ ต่อวันคิดเป็นปริมาณกรัมต่อสัปดาห์ ประวัติการใช้ยาที่ทำให้เกิดไขมันพอกตับ ได้แก่ tamoxifen, methotrexate, aminodarone, valpoic acid, glucocorticoid ตามประวัติการใช้ยาที่อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรัง หากพบว่ามีตับอักเสบจากแอลกอฮอล์หรือยาจะพิจารณาคัดผู้ป่วยออก

2) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ รวมถึงตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และได้ให้เวลาอิสระในการตัดสินใจ ก่อนลงนามให้ความยินยอมก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

2. เมื่อผู้ป่วยยืนยันเข้าร่วมงานวิจัยแล้ว จะได้รับบันทึกน้ำหนักตัว BMI และตรวจเนื้อตับด้วย Fibroscan โดยหากมีการเปลี่ยนแปลงจากเดิม คือ ผล Fibroscan มีค่า CAP < 248 dB/m จะพิจารณาคัดออกจากการศึกษา

3. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวและเน้นย้ำให้เห็นความสำคัญของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการกินอาหาร โดยแนะนำควบคุมอาหาร ลดปริมาณแคลลอรี่ต่อวัน ลดอาหารจำพวกแป้ง น้ำตาล และออกกำลังกายสม่ำเสมอทุกวันหรืออย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ เช่น เดินเร็ว วิ่ง ปั่นจักรยาน เป็นต้น เพื่อให้ลดน้ำหนักอย่างน้อยร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัวเดิม จากนั้นทำการบันทึกผลทุกวัน

1) มีอาหาร รายการอาหาร ส่วนประกอบและปริมาณอาหาร ระหว่างเข้าร่วมงานวิจัย 3 วันต่อสัปดาห์ (วันธรรมดา 2 วัน วันหยุด 1 วัน) ดังแบบฟอร์มที่แนบท้ายมา

2) ชนิด ความถี่ และระยะเวลาของการออกกำลังกายใน 1 สัปดาห์ของผู้ป่วยทุกรายที่ปฏิบัติระหว่างเข้าร่วมงานวิจัย

4. ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มโดยใช้การสุ่มแบบบล็อก (block randomization) เป็น 2 กลุ่ม คือ

1) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Silymarin ขนาด 375 มิลลิกรัม วันละ 2 เม็ด เป็นเวลา 12 สัปดาห์

2) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Resveratrol ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 2 เม็ด เป็นเวลา 12 สัปดาห์

5. การสุ่มนั้นจะใช้การสุ่มแบบ block of four จะทำได้ 6 วิธี โดยเขียนสัญลักษณ์ตัวอักษร S และ R ใส่ซองจดหมายปิดผนึกแทนกลุ่มที่ได้รับยา silymarin และ resveratrol ดังนี้

1) SSRR

2) SRRS

3) SRSR

4) RSRS

5) RSSR

6) RRSS

จากนั้นใช้วิธี simple randomization โดยให้ผู้ช่วยวิจัยจับสลากซองจดหมายปิดผนึกดังกล่าวเป็นจำนวน 12 ครั้ง จะได้ผู้เข้าร่วม 48 คน

6. ผู้ป่วยรายแรกที่เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการเปิดซองที่ 1 และจ่ายยาไปตามสัญลักษณ์ที่กำหนดไว้

ในช่องจากการทำ block randomization จากนั้นเรียงไปตามลำดับก่อนหลังของการเข้างานวิจัย (consecutive case)

7. ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยแต่ละรายอยู่ในกลุ่มใด การจัดยาและจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยจะทำโดยผู้ช่วยงานวิจัย 1 คนซึ่งไม่ทราบผลการตรวจตับและผลเลือดของผู้ป่วย อีกทั้งผู้ป่วยเองก็ไม่ทราบว่าตนเองได้รับยาชนิดใดตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาวิจัย

8. ผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง กำหนดระดับดัชนีมวลกาย โรคร่วม โดยเฉพาะโรคเบาหวาน ไชมันในเลือดสูง โรคประจำตัวอื่นๆ ประวัติการแพ้ยา ตรวจสอบยาและอาหารเสริมที่รับประทานปัจจุบัน ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบ มะเร็งตับ บันทึกข้อมูลโดยผู้ทำวิจัย ดังใบบันทึกข้อมูลที่แนบท้ายมา

9. ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดตรวจ ALT, FBS, Creatinine, triglyceride และสามารถใช้ผลตรวจเดิมได้ แต่ต้องไม่เกิน 3 เดือน ก่อนเริ่มงานวิจัย

10. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจหาค่าความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง fibroscan ก่อนเริ่มให้ยาในการศึกษา โดยเจ้าหน้าที่ที่ตรวจประจำและมีประสบการณ์ในการตรวจมากกว่า 500 ครั้ง

11. วิธีการให้ยา

- 1) กลุ่มที่ได้รับยา Silymarin 375 มิลลิกรัม จะรับประทานยาครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 12 สัปดาห์
- 2) กลุ่มที่ได้รับยา Resveratrol 250 มิลลิกรัม จะรับประทานยาครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 12 สัปดาห์

12. การติดตามผู้ป่วย

1. จัดตั้งไลน์กลุ่ม เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ Silymarin และ กลุ่มที่ได้รับ Resveratrol จะมีการติดตามทุก 2 สัปดาห์ สอบถามวิธีการกินยา ความสม่ำเสมอในการกินยา ติดตามอาการข้างเคียงของการให้ยาโดยผู้ทำวิจัยและผู้ช่วยวิจัย บันทึกผลอาการข้างเคียงจากยาโดยเฉพาะ silymarin ที่พบได้บ่อย เช่น ปวดท้อง แน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ถ่ายเหลว เป็นต้น หากมีอาการข้างเคียงมากหรือไม่สามารถทนไหวจะแนะนำให้ผู้ป่วยเข้ารับการตรวจกับผู้วิจัยอีกครั้งที่โรงพยาบาล เพื่อรับยาบรรเทาอาการ ส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้น้อยแต่รุนแรงมาก เช่น แพ้ยารุนแรง จะแนะนำให้หยุดยา

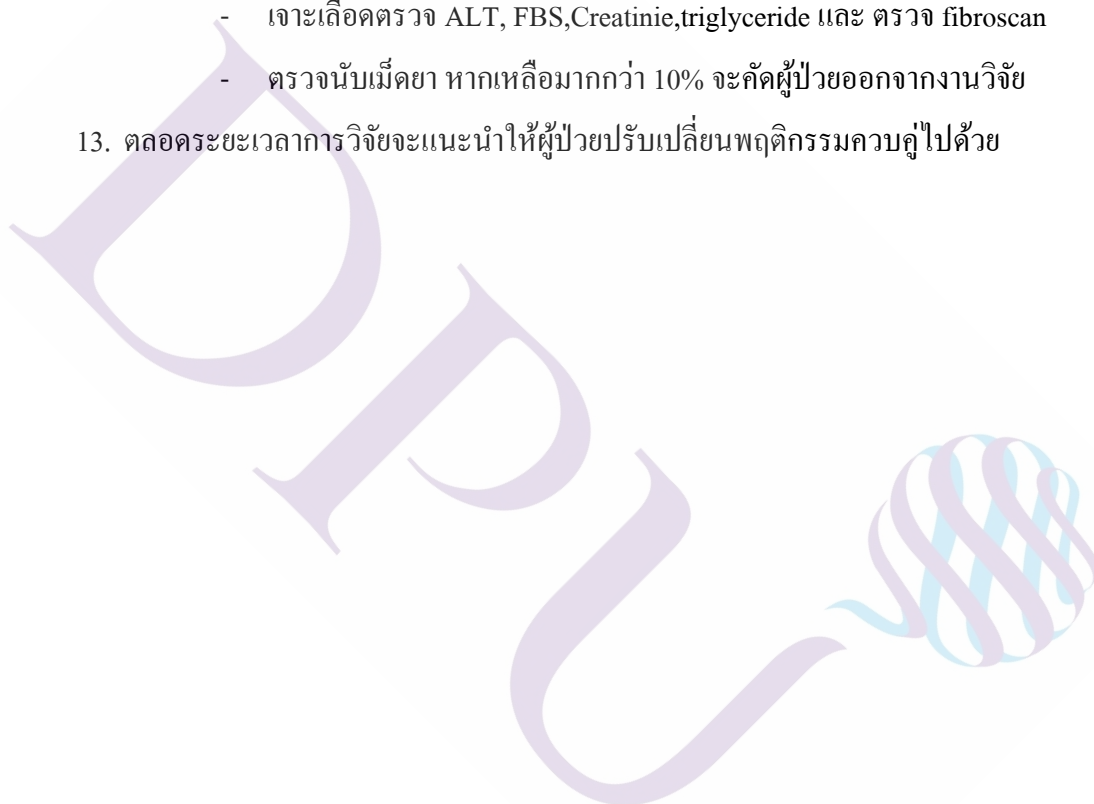
ทันทีและเข้าพบแพทย์ ซึ่งผู้ป่วยทุกคนจะได้รับคำแนะนำจากผู้วิจัย ใบบำเหน็จปฏิบัติตัวตามเอกสารแนบท้าย

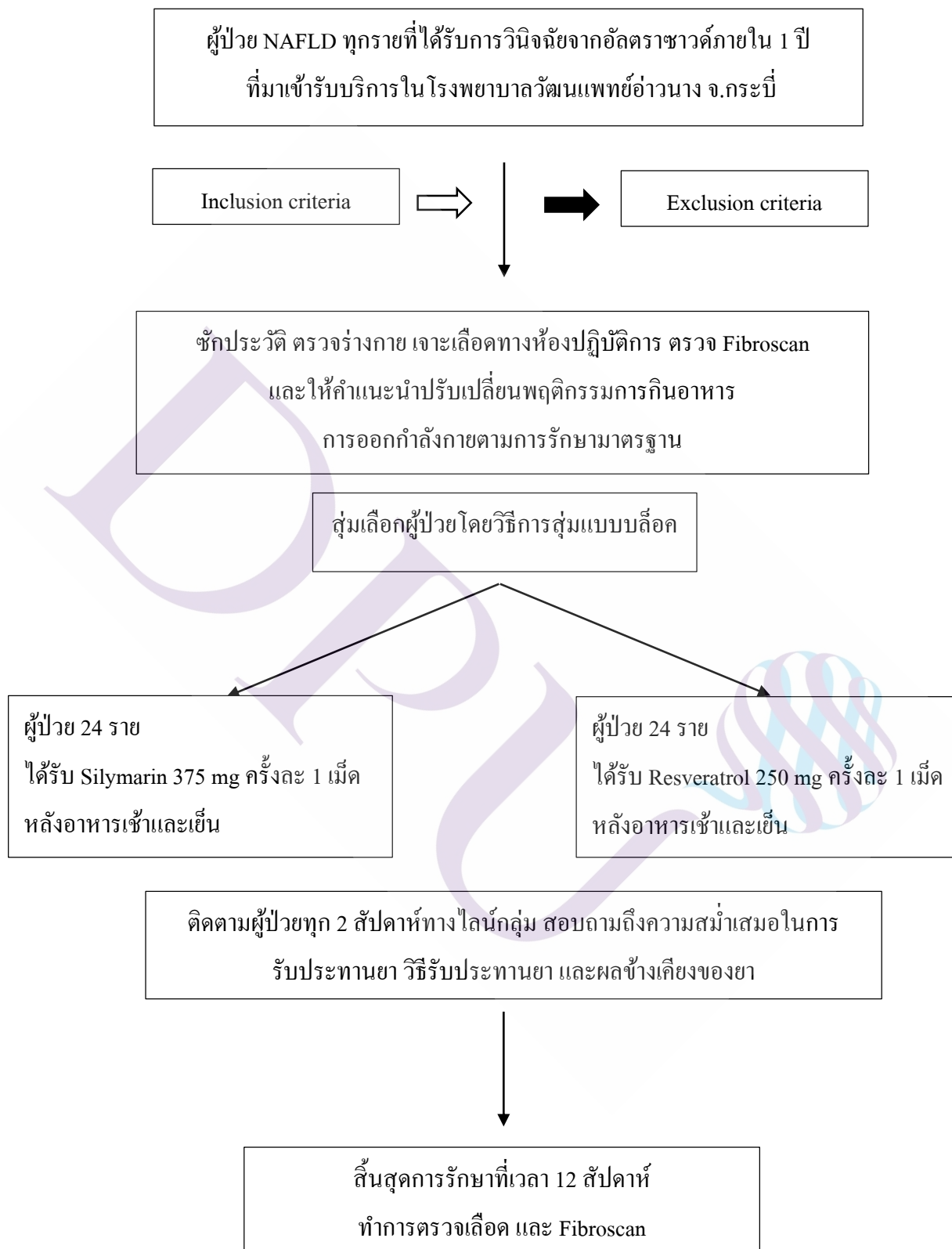
2. หากผู้ป่วยรายใดเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง จะพิจารณาหยุดยาและออกจากงานวิจัยทันทีได้แก่ ปวดจุกแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสียรุนแรง แม้ว่าจะได้ยาบรรเทาแล้วติดต่อกันเป็นเวลา 3 วัน

3. เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ที่ 12 สัปดาห์ จะนัดผู้ป่วยมาตรวจดังนี้

- เจาะเลือดตรวจ ALT, FBS, Creatinine, triglyceride และ ตรวจ fibroscan
- ตรวจนับเม็ดยา หากเหลือมากกว่า 10% จะคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

13. ตลอดระยะเวลาการวิจัยจะแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมควบคู่ไปด้วย





3.4 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ ตรวจร่างกาย ผลเลือดต่างๆ ผลตรวจ Fibroscan จะได้รับการบันทึกลงในโปรแกรมอิเล็กทรอนิกส์คอมพิวเตอร์ และแบบบันทึกข้อมูลตั้งเอกสารแนบ โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้รวบรวมข้อมูล และผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้รับยาในกลุ่มใดจนกระทั่งสิ้นสุดงานวิจัย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่มแบบบล็อก (block randomization) คือ

1.1 กลุ่มที่ได้รับยา Silymarin

1.2 กลุ่มที่ได้รับยา Resveratrol

2. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ จำนวน, ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย (Mean), ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และ ค่ามัธยฐาน (Median) เป็นต้น

3. ใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ (Analysis Statistics) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

3.1 เปรียบเทียบสัดส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพ Categorical data เช่น เพศ, โรคประจำตัว และอาการไม่พึงประสงค์ของยา เป็นต้น ระหว่างกลุ่มที่ได้ Silymarin กับ Resveratrol โดยใช้สถิติ Chi-square

3.2 ตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ Continuous data เช่น อายุ, น้ำหนัก, ค่าดัชนีมวลกาย, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ, ค่าปริมาณไขมัน (CAP) และค่าความยืดหยุ่นของตับ (TE) จะนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน นำข้อมูลมาทดสอบว่ามีการกระจายตัวเป็นแบบใด โดยใช้ Test of normality by Shapiro-Wilk test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ (normally distributed data) จะใช้สถิติ Unpaired t-test ในการเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่ม และใช้การทดสอบทางสถิติแบบ Paired t-test ในการเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการใช้ยาภายในกลุ่มเดียวกัน หากข้อมูลแจกแจงแบบไม่ปกติ

(not normally distribution data) จะใช้สถิติ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างสองกลุ่ม และจะใช้สถิติ Wilcoxon Signed Ranks test เปรียบเทียบข้อมูลภายในกลุ่มเดียวกัน

3.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังทดลอง ระหว่างกลุ่ม Resveratrol กับกลุ่ม Silymarin โดยควบคุม Covariates จะใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม (ANCOVA)

ประเด็นทางจริยธรรม (Ethical considerations)

1. การได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent)
2. การศึกษานี้ทำให้ผู้ป่วยถูกเจาะเลือดเพื่อนำตรวจติดตามการรักษา โดยแต่ละครั้งจะเจาะเลือด 10 มิลลิลิตร ทั้งหมด 2 ครั้ง อาจจะได้รับบาดเจ็บ รอยช้ำเขียวได้ ซึ่งหากเกิดขึ้นก็จะได้รับการรักษา จากรพ. วัฒนแพทย์อ่าวนางต่อไป
3. หากมีภาวะแทรกซ้อนจากการเข้าร่วมงานวิจัย ผู้วิจัยหลัก พญ.สินีนารถ โสฬส จะเป็นผู้รับผิดชอบ และดำเนินการรักษาผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ต่อไป
4. การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรม มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์เพื่อขอความเห็นชอบก่อน
5. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษารวมทั้งประวัติของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาก็จะเป็นการนำเสนอในภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอเป็นข้อมูลรายบุคคล
6. หลักความยุติธรรม งานวิจัยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกจากงานวิจัยชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยง และประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน โดยการสุ่มเลือกผู้ป่วยให้ได้รับยาในแต่ละกลุ่ม

ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

1. การตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับอาจมีความคลาดเคลื่อนมากกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีไขมันพอกตับซึ่งจัดว่าเป็นกลุ่มประชากรเป้าหมายของการศึกษามักมีน้ำหนักเกิน หรือมีภาวะโรคเมตาบอลิกร่วมด้วย และการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุม จึงสามารถใช้การตรวจนี้แปลผลได้และไม่จำเป็นต้องตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกจากการศึกษา
2. การตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วย Fibroscan จะทำการตรวจด้วยเจ้าหน้าที่ที่มีประสบการณ์คนเดิมทั้งก่อนและหลังการศึกษาวิจัย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ทราบถึงประสิทธิภาพของ Resveratrol ในการลดค่าแอนไซม์ตับและความยืดหยุ่นของตับในการรักษาผู้ป่วยไขมันพอกตับ เมื่อเทียบกับ Silymarin เพื่อให้การรักษาโรคได้ผล

อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

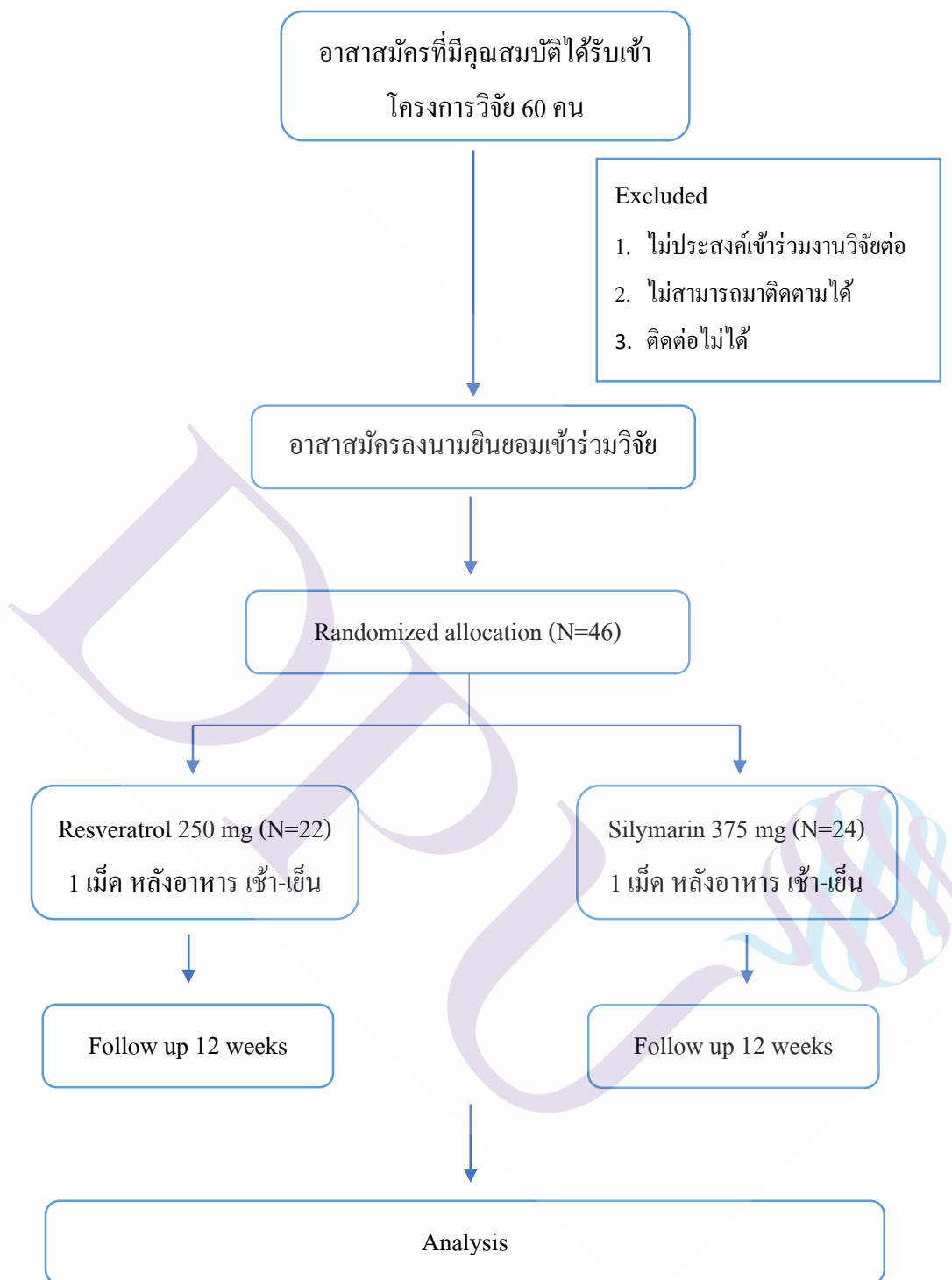
1. เนื่องจากทำการศึกษาที่ต่อเนื่องกันในระยะเวลา 3 เดือน อาจจะมีปัญหาในเรื่องความสม่ำเสมอในการรับประทาน รวมถึงผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นและการติดตามผล ซึ่งผู้วิจัยจะใช้วิธีการโทรติดตามผู้ป่วยทุกรายเป็นระยะถึงการรับประทาน ผลข้างเคียงพร้อมให้คำแนะนำให้การรักษารวมถึงอุปสรรคในการมาตรวจติดตาม
2. ระหว่างทำศึกษามีโอกาสที่ผู้ป่วยจะร่วมงานวิจัยไม่ครบตามระยะเวลาที่กำหนด ทำให้มีผลต่อขนาดตัวอย่าง จึงแก้ไขโดยคิดขนาดตัวอย่างเพิ่มจากที่คำนวณได้อีกร้อยละ 20 ต่อกลุ่ม

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาในครั้งนี้มีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 46 คน ได้แก่ ผู้ป่วยอายุ 25-70 ปี ที่มีภาวะไขมันพอกตับซึ่งได้รับการวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์โดยรังสีแพทย์ ในช่วง 1 ปี ก่อนเริ่มงานวิจัย ผู้ป่วยจำนวน 22 คน ได้รับการสุ่มให้ได้รับ Resveratrol 250 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้า-เย็น และผู้ป่วยอีกจำนวน 24 คน ได้รับการสุ่มให้ได้รับ Silymarin 375 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้า-เย็น เป็นเวลา 3 เดือน ซึ่งผู้วิจัยจะนำเสนอผลการวิเคราะห์ข้อมูลดังต่อไปนี้

- ส่วนที่ 1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (baseline characteristic)
- ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักของการศึกษาวิจัย (primary outcome)
- ส่วนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (secondary outcome)
- ส่วนที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่สำคัญ



ภาพที่ 4.1 แผนผังการวิจัย

ส่วนที่ 1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (baseline characteristic)

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol และกลุ่มที่ได้รับ Silymarin

	Resveratrol (n=22)	Silymarin (n=24)
เพศ, n(%)		
ชาย	14 (63.6)	10 (41.7)
หญิง	8 (36.4)	14 (58.3)
อายุ (ปี)	41.18±10.25	44.67±12.33
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	79.79±19.59	76.43±15.97
ดัชนีมวลกาย (กก/ม ²)	29.14±5.52	29.17±4.03
โรคประจำตัว, n(%)		
ไม่มี	17 (77.3)	16 (66.7)
มี	5 (22.7)	8 (33.3)
ความดันโลหิตสูง	1	3
ไขมันในเลือดสูง	2	3
ยูริกในเลือดสูง	2	2

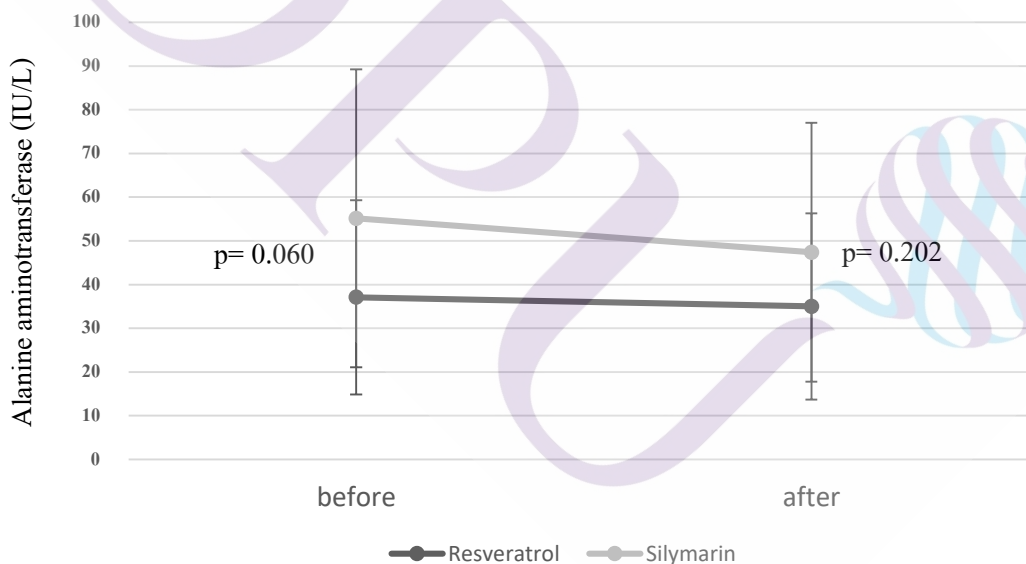
เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Resveratrol และกลุ่มที่ได้รับ Silymarin ในด้านอายุ เพศ น้ำหนัก ค่าดัชนีมวลกาย และโรคร่วมที่สำคัญ แสดงตามตารางที่ 4.1 พบว่า ข้อมูลพื้นฐานทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ p-value <0.05

ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักของการศึกษาวิจัย (primary outcome)

ตารางที่ 4.2 ผลการวิเคราะห์ระดับ Alanine aminotransferase (ALT) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol เปรียบเทียบกับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษา และหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์

	Resveratrol	Silymarin	P-value
	mean±SD	mean±SD	
Baseline	37.09±22.21	55.13±34.07	0.060
Week 12	35.00±21.32	47.38±29.60	0.202
Mean difference	4.50	6.00	
P-value	0.131	0.001*	

* Statistically significant at the 0.05 level



ภาพที่ 4.2 ระดับ Alanine aminotransferase (ALT) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์

จากตารางที่ 4.2 และภาพที่ 4.2 แสดงระดับ ALT ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol มีค่าเฉลี่ยในช่วงก่อนการรักษาเท่ากับ 37.09 ± 22.21 IU/L และหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ เท่ากับ 35.00 ± 21.32 IU/L ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่มีความแตกต่างกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.131) โดยมีค่า ALT ที่เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นหลังการรักษา 4.50 IU/L ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ Silymarin พบว่าระดับ ALT มีค่าเฉลี่ยในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ 55.13 ± 34.07 IU/L และ 47.38 ± 29.60 IU/L ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ 0.001 (p -value < 0.05) โดยมีค่า ALT ที่เปลี่ยนแปลงลดลง 6 IU/L

เมื่อเปรียบเทียบระดับ ALT ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin พบว่ามีความแตกต่างกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในช่วงก่อนการรักษา (p -value = 0.060) และหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ (p -value = 0.202)

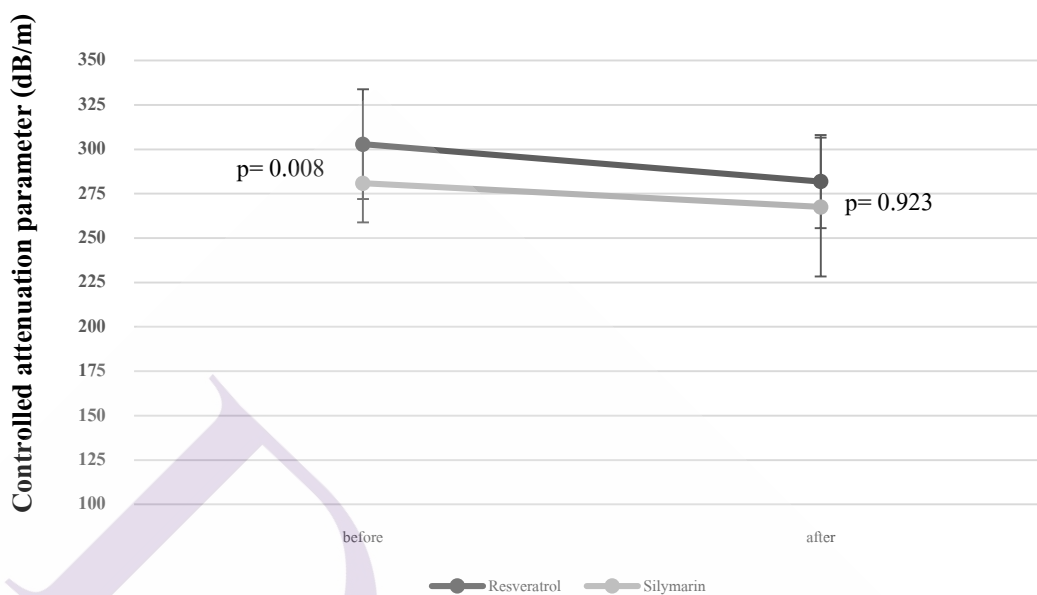
ส่วนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (secondary outcome)

ตารางที่ 4.3 ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย โดยเปรียบเทียบระดับปริมาณไขมันในตับ (CAP) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์

	Resveratrol	Silymarin	P-value
	mean±SD	mean±SD	
Baseline	302.91±30.85	280.92±22.05	0.008*
Week 12	281.86±26.19	267.50±39.11	0.923 ^a
Mean difference	13	12	
P-value	0.001*	0.069	

Data were analyzed with ANCOVA regression (a)

* Statistically significant at the 0.05 level



ภาพที่ 4.3 ระดับปริมาณไขมันในตับ (CAP) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์

จากตารางที่ 4.3 และภาพที่ 4.2 แสดงระดับปริมาณไขมันในตับระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin ในช่วงก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Resveratrol มีค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในตับก่อนการรักษาเท่ากับ 302.91 ± 30.85 dB/m และหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์เท่ากับ 281.86 ± 26.19 dB/m ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.001 ($p\text{-value} < 0.05$) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ Silymarin พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในตับที่ก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์มีค่าเท่ากับ 280.92 ± 22.05 dB/m และ 267.50 ± 39.11 dB/m ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.069$)

เมื่อเปรียบเทียบระดับปริมาณไขมันในตับระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol กับ Silymarin พบว่าช่วงก่อนการรักษามีค่าเฉลี่ยของระดับปริมาณไขมันแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p\text{ value} < 0.05$ ($p\text{-value} = 0.008$) โดยระดับปริมาณไขมันในตับในกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Silymarin 21.99 dB/m แต่เนื่องจากระดับปริมาณไขมันในตับ (CAP) ก่อนการศึกษาวิจัยระหว่างสองกลุ่ม มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยจึงได้ทำการควบคุมตัวแปรต้นที่มีอิทธิพลต่อ

ตัวแปรดังกล่าว และวิเคราะห์โดย ANCOVA regression พบว่าค่าระดับปริมาณไขมันในตับทั้งก่อนและหลังการศึกษาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value= 0.923)

ส่วนที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่สำคัญ

ตารางที่ 4.4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าที่สำคัญต่างๆก่อนและหลังการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Factor	Resveratrol (n=22)			Silymarin (n=24)		
	At the end of treatment	Mean difference	P-value	At the end of treatment	Mean difference	P-value
BW (kg)	79.01±18.88	- 0.90	0.075	75.86±16.24	0.00	0.072
BMI (kg/m ²)	28.63±5.65	- 0.24	0.135	28.96±4.20	0.00	0.100
Triglycerides (mg/dl)	185.68±113.95	- 5.0	0.455	165.33±73.92	- 19.0	0.063
FBS (mg/dl)	95.18±21.79	- 2.50	0.073	101.96±23.11	- 5.0	0.179
ALT (IU/L)	35 ±21.32	4.50	0.131	47.38±29.60	- 6.00	0.001*
Creatinine (mg/dl)	0.81±0.19	0.05	0.371	0.76±0.13	- 0.03	0.668
CAP (dB/m)	281.86±26.19	- 13.00	0.001*	267.50±39.11	- 12.0	0.069
TE (kPa)	5.07±1.14	0.05	0.566	5.50±1.34	0.00	0.707

* Statistically significant at the 0.05 level

หลังสิ้นสุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ของทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มลดลง แต่อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา

การเปลี่ยนแปลงของค่าระดับน้ำตาลในเลือด ค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ค่าการทำงานของไต (Cr) และค่าระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ (TE) หลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนการรักษา พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในด้านการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทั้งการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษา ร้อยละ 83.33 ไม่มีการออกกำลังกาย และร้อยละ 64.58 ไม่ได้ควบคุมอาหาร โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Resveratrol มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทั้งการควบคุมอาหารและ/หรือออกกำลังกาย 150 นาทีต่อสัปดาห์ ร้อยละ 62.5 ส่วนกลุ่ม Silymarin พบร้อยละ 41.67

ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาและผลข้างเคียงจากยา

ในด้านความสม่ำเสมอของการรับประทานยานั้น (compliance) พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความสม่ำเสมอในการรับประทานยาดีมาก คิดเป็นร้อยละ 100 ทั้งสองกลุ่ม

ผลข้างเคียงจากยาที่ได้รับการเก็บข้อมูลตลอดการวิจัย ดังตารางที่ 4.5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากการได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Silymarin เกิดผลข้างเคียงร้อยละ 16.67 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม Resveratrol ที่มีร้อยละ 4.5 แต่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.349$) โดยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ของกลุ่ม Silymarin เป็นเรื่องระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน 2 ราย ท้องผูก และท้องเสียจำนวนอย่างละ 1 ราย ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol พบว่ามีอาการข้างเคียง คือ ปวดศีรษะ 1 ราย อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่พบนั้นมีความรุนแรงเล็กน้อย มีอาการเฉพาะช่วงสัปดาห์แรกๆของการศึกษา ผู้ป่วยอาการดีขึ้นเอง โดยที่ไม่ได้รับการรักษาใดๆเพิ่มเติม และไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการแพ้ยา

ตารางที่ 4.5 ผลข้างเคียงหลังการรักษา 12 สัปดาห์

	Resveratrol	Silymarin	P-value
	n (%)	n (%)	
Any side effects	1 (4.5)	4 (16.67)	0.349
Headache	1 (4.5)	0 (0.0)	0.478
Nausea/Vomiting	0 (0.0)	2 (8.33)	0.490
Constipation	0 (0.0)	1 (4.17)	0.317
Diarrhea	0 (0.0)	1 (4.17)	0.317
Anaphylaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Data were analyzed with Fisher's exact test

* Statistically significant at the 0.05 level

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง Silymarin และ Resveratrol ต่อการลดระดับเอนไซม์ตับในผู้ที่มีไขมันพอกตับ ช่วงอายุระหว่าง 25-70 ปี โดยจุดประสงค์หลักเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ตับ (ALT) ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญที่โรคจะดำเนินเปลี่ยนแปลงไปเป็นตับอักเสบเรื้อรัง และตับแข็งรวมทั้งภาวะแทรกซ้อนต่างๆในที่สุด วัตถุประสงค์รองเพื่อประเมินระดับปริมาณไขมันตับ (CAP) โดยจากผลการศึกษาพบว่าเมื่อรับประทาน Resveratrol 500 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับ Silymarin 750 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ให้ผลสรุปว่า Resveratrol มีผลต่อการลดลงของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ค่าเอนไซม์ตับ (ALT) ค่าน้ำตาลในเลือด (FBS) ค่าไตรกลีเซอไรด์ และปริมาณไขมันพอกตับ แตกต่างกับ Silymarin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อสิ้นสุดการทดลอง อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ Resveratrol มีแนวโน้มค่า ALT สูงเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังการทดลอง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Chachay และคณะในปี 2014 ที่ศึกษาผลของ Resveratrol 3000 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 8 สัปดาห์ พบว่าค่า ALT สูงขึ้นจากเดิมเล็กน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.02$) ซึ่งบ่งบอกว่ามีเนื้อตับได้รับบาดเจ็บ จากการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของ IL 10 และมีการลดลงของ IL 6 โดยที่ระดับ mRNA ของ IL 6 ไม่เปลี่ยนแปลง (Chachay et al., 2014) นอกจากนี้ยังเป็นไปในทางเดียวกันกับงานวิจัยอื่นๆในอดีตที่ผ่านมา ตัวอย่างเช่นในการศึกษาของ Heeboll และคณะ(2016) ได้ศึกษาผลของ Resveratrol 1.5 กรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก นาน 6 เดือนในผู้ที่มีไขมันพอกตับ และงานศึกษาวิจัยของ Asghari และคณะ(2018) ซึ่งศึกษาผลของ Resveratrol 600 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลา 12 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามจากผลการวิจัยที่ได้จากการทดลอง

พบว่ามีความขัดแย้งกับงานวิจัยของ Faghihzadeh และคณะในปี 2015 ที่ศึกษาผลของ Resveratrol ในขนาดและระยะเวลาเดียวกับงานวิจัยฉบับนี้ รวมทั้งงานวิจัยของ Chen ในปีเดียวกันก็ศึกษาผลของ Resveratrol 600 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน ในผู้ป่วยไขมันพอกตับ ที่พบว่า Resveratrol สามารถลดระดับ ALT ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p-value <0.05) ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวสามารถอธิบายได้ว่า Resveratrol ทำให้มีการลดลงของระดับ TNF- α ซึ่งเป็นสารสำคัญในการก่อให้เกิดการอักเสบ รวมทั้งทำให้ Adiponectin ในเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นเหตุให้ภาวะดีอินซูลินดีขึ้น ด้วยผลการทดลองดังกล่าวนี้ Resveratrol จึงเป็นสารที่มีความสำคัญในการป้องกันไขมันพอกตับได้ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันพอกตับร่วมกับตับอักเสบ (NASH) จะมีระดับ CK-18 และ FGF21 ที่สูง แต่หลังการทดลองครบ 3 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Resveratrol จะมีระดับ CK-18 และ FGF21 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งชี้ให้เห็นว่า Resveratrol มีส่วนทำให้ตับที่บาดเจ็บดีขึ้น ชะลอกระบวนการสะสมไขมันพอกตับ และชะลอกระบวนการตายของเซลล์ตับได้ (hepatocellular apoptosis) (Chen et al., 2015)

การวิเคราะห์หัตถ์ประสงศ์ร่อง ระดับไขมันพอกตับ (CAP) ผลการศึกษาพบว่าระดับไขมันพอกตับก่อนการทดลองของกลุ่มที่ได้ Resveratrol สูงกว่ากลุ่มที่ได้ Silymarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.008) ซึ่งอาจเกิดจากการสุ่มที่ไม่ดีของผู้ช่วยงานวิจัย หลังจากที่ได้ทำการควบคุมตัวแปรต้นที่มีอิทธิพลต่อค่า CAP แล้ว และได้วิเคราะห์ด้วย ANCOVA regression พบว่าระดับปริมาณไขมันในตับทั้งก่อนและหลังการศึกษาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.923) เป็นไปในทิศทางเดียวกับงานวิจัยของ Heeboll และคณะในปี 2016 ที่ศึกษาผลของ Resveratrol 1.5 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินร่วมกับไขมันพอกตับ 28 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ Resveratrol มีระดับไขมันพอกตับลดลงไม่ต่างกับกลุ่มยาหลอก (p-value = 0.38) โดยใช้เทคนิค Magnetic resonance spectroscopy (MRS) และผลตรวจชิ้นเนื้อตับ รวมทั้งงานวิจัย Asghari ปี 2018 ก็พบว่าใช้ Resveratrol 600 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 3 เดือน ไม่มีผลทำให้ระดับไขมันพอกตับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวินิจัยจากการทำอัลตราซาวด์ จากหลายๆการศึกษาที่ผ่านมาสามารถอธิบายได้ว่าปริมาณไขมันในตับจะลดลงเมื่อมีน้ำหนักตัวลดลงอย่างน้อย 7% และน้ำหนักที่ลดลงอย่างน้อย 5% ก็สามารถทำให้เอนไซม์ตับดีขึ้นได้ (Huang et al., 2005) ซึ่งจากที่เห็นในงานวิจัยฉบับนี้

น้ำหนักตัวและค่าดัชนีมวลกายของทั้งสองกลุ่ม ลดลงไม่ถึง 1% จึงไม่มีผลต่อการลดลงของปริมาณไขมันในตับนั่นเอง

ด้านการกระบวนกาเผาผลาญสารอาหารต่างๆในร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นน้ำตาล หรือ ไขมัน เมื่อสิ้นสุดการทดลองพบว่าระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และน้ำตาลลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

ทั้งนี้ทั้งนั้นผู้วิจัยคิดว่ามีหลายปัจจัยที่ทำให้ผลการศึกษาแตกต่างออกไปในแต่ละงานวิจัย ไม่ว่าจะเป็นขนาดของ Resveratrol ที่ใช้ต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ระยะเวลา ขนาดตัวอย่าง เครื่องมือที่ใช้วัดไขมันพอกตับที่แตกต่างกันไปในแต่ละงานวิจัย ระดับการเผาผลาญขั้นพื้นฐานของอาสาสมัครแต่ละคน รวมทั้งพฤติกรรมการใช้ชีวิตของอาสาสมัครด้วย เช่น การรับประทานอาหารจำพวกแป้ง น้ำตาล ฟรุคโตส การขาดการออกกำลังกายที่สม่ำเสมอ ซึ่งเป็นปัจจัยกวนที่ไม่สามารถควบคุมได้ จึงจะเห็นได้จากงานวิจัยที่ทำการศึกษาวิจัยอยู่ในช่วงฤดูผลไม้ด้วย

นอกจากนั้นจากการศึกษาในครั้งนี้พบผลข้างเคียงของอาสาสมัครที่ได้รับ Silymarin ร้อยละ 16.67 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม Resveratrol ที่มีร้อยละ 4.5 แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (p-value =0.349) โดยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ของกลุ่ม Silymarin เป็นเรื่องระบบทางเดินอาหาร ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wah Kheong, Nik Mustapha และ Mahadeva ในปี 2017 ที่ใช้ขนาด silymarin สูงถึง 2100 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยไขมันพอกตับ ให้รับประทานเป็นเวลา 48 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก และงานวิจัยล่าสุดปี 2019 ของ Navarro และคณะ ได้ทำการศึกษาใช้ Silymarin 420 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับ 700 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มยาหลอก พบผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหาร เช่น แน่นท้อง ท้องอืด ท้องเสีย เป็นต้น แต่พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (Wah Kheong et al.,2017; Navarro et al.,2019)

5.2 จุดแข็ง

1. อาสาสมัครให้ความร่วมมือในการรับประทานยา และติดตามอาการ ร้อยละ 100
2. ใช้เทคนิคการสุ่มในการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร สัมผัสต่อการขจัดตัวแปรกวน และความไม่สมดุลของ prognostic factor ตั้งแต่เริ่มต้น
3. ใช้เครื่อง Fibroscan ในการวินิจฉัยไขมันพอกตับ ซึ่งถือว่ามีความแม่นยำพบได้ร้อยละ 2.6 (Chalasanani et al., 2018)

5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาในครั้งนี้ เป็นการศึกษาที่ให้คำแนะนำเรื่องพฤติกรรมบริโภคและการออกกำลังกายเบื้องต้น แต่ไม่ได้จำกัดให้มีกิจกรรมที่เหมือนหรือแตกต่างกัน
2. จากผลการศึกษาสามารถนำไปช่วยเลือกอาหารหรืออาหารเสริมที่มีส่วนประกอบของ Resveratrol เช่น ไวน์แดง เพื่อช่วยลดไขมันพอกตับ เอนไซม์ตับ ทดแทนการใช้ยา Legalon ได้
3. สามารถนำไปทำงานวิจัยต่อยอดได้ในอนาคต โดยใช้การวัดปริมาณไขมันตับด้วย fibroscan เป็นวัตถุประสงค์หลักได้



บรรณานุกรม

ภาษาไทย

มุกดา รัตนงามกุล, มาศ ไม้ประเสริฐ, พัฒนา เต็งอำนาจ. (2560). ความสัมพันธ์ของภาวะไขมันเกาะตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์กับกลุ่มภาวะอ้วนลงพุงในประชากรไทย. สารนิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต.

ทงศักดิ์ ชาวจีน. (2553). Non-alcoholic fatty liver disease. สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย, 17(91), 32-55

ภาษาต่างประเทศ

Ahn, J., Cho, I., Kim, S., Kwon, D., & Ha, T. (2008). Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet. *J Hepatol*, 49(6), 1019-1028. doi:10.1016/j.jhep.2008.08.012

Aller R, Izaola O, Gomez S, et al. (2015). Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*;19;3118-3124

Ahn, J., Cho, I., Kim, S., Kwon, D., & Ha, T. (2008). Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet. *J Hepatol*, 49(6), 1019-1028. doi:10.1016/j.jhep.2008.08.012

Andrade, J. M., Paraiso, A. F., de Oliveira, M. V., Martins, A. M., Neto, J. F., Guimaraes, A. L., . . . Santos, S. H. (2014). Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. *Nutrition*, 30(7-8), 915-919. doi:10.1016/j.nut.2013.11.016

- Asghari, S., Rafraf, M., Farzin, L., Asghari-Jafarabadi, M., Ghavami, S. M., & Somi, M. H. (2018). Effects of Pharmacologic Dose of Resveratrol Supplementation on Oxidative/Antioxidative Status Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Pharm Bull*, 8(2), 307-317. doi:10.15171/apb.2018.036
- Brasnyo, P., Molnar, G. A., Mohas, M., Marko, L., Laczy, B., Cseh, J., . . . Wittmann, I. (2011). Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr*, 106(3), 383-389. doi:10.1017/S0007114511000316
- Bonder, A., & Afdhal, N. (2014). Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*, 16(2), 372. doi:10.1007/s11894-014-0372-6
- Byrne, C. D., & Targher, G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*, 62(1 Suppl), S47-64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Byrne, C. D., & Targher, G. (2020). What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 17(2), 70-71. doi:10.1038/s41575-019-0239-2
- Cacciapuoti, F., Scognamiglio, A., Palumbo, R., Forte, R., & Cacciapuoti, F. (2013). Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*, 5(3), 109-113. doi:10.4254/wjh.v5.i3.109
- Castera, L., Forns, X., & Alberti, A. (2008). Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*, 48(5), 835-847. doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008
- Chachay, V. S., Macdonald, G. A., Martin, J. H., Whitehead, J. P., O'Moore-Sullivan, T. M., Lee, P., . . . Hickman, I. J. (2014). Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12(12), 2092-2103 e2091-2096. doi:10.1016/j.cgh.2014.02.024
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., . . . Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357. doi:10.1002/hep.29367
- Chaplin, A., Carpene, C., & Mercader, J. (2018). Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients*, 10(11). doi:10.3390/nu10111651

- Chen, S., Zhao, X., Ran, L., Wan, J., Wang, X., Qin, Y., . . . Mi, M. (2015). Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease, 47*(3), 226-232. doi:10.1016/j.dld.2014.11.015
- European Association for the Study of the L., European Association for the Study of, D., & European Association for the Study of, O. (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol, 64*(6), 1388-1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Faghihzadeh, F., Adibi, P., & Hekmatdoost, A. (2015). The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition, 114*(5), 796-803. doi:10.1017/s0007114515002433
- Federico, A., Dallio, M., & Loguercio, C. (2017). Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules, 22*(2). doi:10.3390/molecules22020191
- Gambini, J., Ingles, M., Olaso, G., Lopez-Grueso, R., Bonet-Costa, V., Gimeno-Mallench, L., . . . Borrás, C. (2015). Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev, 2015*, 837042. doi:10.1155/2015/837042
- Gao, M., & Liu, D. (2013). Resveratrol Suppresses T0901317-Induced Hepatic Fat Accumulation in Mice. *The AAPS Journal, 15*(3), 744-752. doi:10.1208/s12248-013-9473-7
- Gillessen, A., & Schmidt, H. H. (2020). Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther, 37*(4), 1279-1301. doi:10.1007/s12325-020-01251-y
- Hajiaghahmohammadi, A. A., Ziaee, A., Oveisi, S., & Masroor, H. (2012). Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon, 12*(8), e6099. doi:10.5812/hepatmon.6099
- Heeboll, S., Kreuzfeldt, M., Hamilton-Dutoit, S., Kjaer Poulsen, M., Stodkilde-Jorgensen, H., Moller, H. J., . . . Gronbaek, H. (2016). Placebo-controlled, randomised clinical trial: high-dose

- resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 51(4), 456-464. doi:10.3109/00365521.2015.1107620
- Heeboll, S., Thomsen, K. L., Pedersen, S. B., Vilstrup, H., George, J., & Gronbaek, H. (2014). Effects of resveratrol in experimental and clinical non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*, 6(4), 188-198. doi:10.4254/wjh.v6.i4.188
- Huang, M. A., Greenon, J. K., Chao, C., Anderson, L., Peterman, D., Jacobson, J., . . . Conjeevaram, H. S. (2005). One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol*, 100(5), 1072-1081. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41334.x
- Kleiner, D. E., Brunt, E. M., Van Natta, M., Behling, C., Contos, M. J., Cummings, O. W., . . . Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research, N. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41(6), 1313-1321. doi:10.1002/hep.20701
- Labbé, A., Garand, C., Cogger, V. C., Paquet, E. R., Desbiens, M., Le Couteur, D. G., & Lebel, M. (2011). Resveratrol Improves Insulin Resistance Hyperglycemia and Hepatosteatosis But Not Hypertriglyceridemia, Inflammation, and Life Span in a Mouse Model for Werner Syndrome. *The Journals of Gerontology: Series A*, 66A(3), 264-278. doi:10.1093/gerona/glq184
- Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., & Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*, 24(30), 3361-3373. doi:10.3748/wjg.v24.i30.3361
- Lim, J. K., Flamm, S. L., Singh, S., Falck-Ytter, Y. T., & Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological, A. (2017). American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*, 152(6), 1536-1543. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.017
- Loguercio, C., & Festi, D. (2011). Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol*, 17(18), 2288-2301. doi:10.3748/wjg.v17.i18.2288
- Mikolasevic, I., Orlic, L., Franjic, N., Hauser, G., Stimac, D., & Milic, S. (2016). Transient elastography (FibroScan((R))) with controlled attenuation parameter in the assessment of

- liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol*, 22(32), 7236-7251. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7236
- Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., & Pagano, G. (2011). Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 43(8), 617-649. doi:10.3109/07853890.2010.518623
- Navarro, V. J., Belle, S. H., D'Amato, M., Adfhal, N., Brunt, E. M., Fried, M. W., . . . Group, C. H. S. (2019). Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLoS One*, 14(9), e0221683. doi:10.1371/journal.pone.0221683
- Pais, P., & D'Amato, M. (2014). In vivo efficacy study of milk thistle extract (ETHIS-094) in STAM model of nonalcoholic steatohepatitis. *Drugs R D*, 14(4), 291-299. doi:10.1007/s40268-014-0068-2
- Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., . . . Palau, R. (2003). Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 29(12), 1705-1713. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
- Sorrentino, G., Crispino, P., Coppola, D., & De Stefano, G. (2015). Efficacy of lifestyle changes in subjects with non-alcoholic liver steatosis and metabolic syndrome may be improved with an antioxidant nutraceutical: a controlled clinical study. *Drugs R D*, 15(1), 21-25. doi:10.1007/s40268-015-0084-x
- Theodotou, M., Fokianos, K., Moniatis, D., Kadlenic, R., Chrysikou, A., Aristotelous, A., . . . Stavrou, E. (2019). Effect of resveratrol on non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*, 18(1), 559-565. doi:10.3892/etm.2019.7607
- Wah Kheong, C., Nik Mustapha, N. R., & Mahadeva, S. (2017). A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15(12), 1940-1949 e1948. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.016
- Wong, G. L. (2013). Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 1(1), 19-26. doi:10.1093/gastro/got007

- Yan, T., Yan, N., Wang, P., Xia, Y., Hao, H., Wang, G., & Gonzalez, F. J. (2020). Herbal drug discovery for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Pharm Sin B*, *10*(1), 3-18. doi:10.1016/j.apsb.2019.11.017
- Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*, *70*(3), 531-544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033
- Zhong, S., Fan, Y., Yan, Q., Fan, X., Wu, B., Han, Y., . . . Niu, J. (2017). The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)*, *96*(49), e9061. doi:10.1097/MD.0000000000009061



DRU

ภาคผนวก



เอกสารแสดงความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย

การวิจัยเรื่อง เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Silymarin กับ Resveratrol ในการรักษาผู้ป่วยไขมันพอกตับ
(การศึกษาทดลองแบบสุ่ม)

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆจากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้

จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตเท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรือ อาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

DRU



ใบแนะนำและการปฏิบัติตัวของผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย

เรื่องการศึกษาวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่มปิดสองด้าน

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ Silymarin และ Resveratrol ในการลดระดับเอนไซม์ตับในผู้ป่วยไขมันพอกตับ

ไขมันพอกตับ คืออะไร

ไขมันพอกตับ หมายถึง ภาวะที่มีไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ตับ โดยที่ไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์หรือดื่มในปริมาณที่น้อยมาก ซึ่งไขมันที่ไปสะสมที่ตับนานๆ ก่อให้เกิดตับอักเสบ ตับแข็ง และมะเร็งตับตามมา ผู้ป่วยอ้วน เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง หรือมีภาวะอ้วนลงพุงจะพบโรคไขมันพอกตับได้บ่อยกว่าคนทั่วไป

การวินิจฉัยไขมันพอกตับ

- มีความผิดปกติของค่าการทำงานของตับ และ ผลการตรวจอัลตราซาวด์พบไขมันพอกตับ
- มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์น้อยมากหรือน้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน หรือไม่ดื่มเลย (แอลกอฮอล์ 10 กรัมต่อวัน = เบียร์ 350 มล., ไวน์ 120 มล. หรือบรั่นดี 45 มล. ซึ่งเรียกว่า 1 ครั้งค์)
- ไม่พบสาเหตุอื่นของโรคตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบ ไข้ยาสมุนไพร

วิธีการปฏิบัติตัว

1. มุ่งเน้นลดปัจจัยเสี่ยง เช่น เบาหวาน โรคอ้วนลงพุง ไขมันในเลือดสูง
2. ตั้งเป้าลดน้ำหนัก ในอัตรา 2 กิโลกรัมใน 1 เดือน หรือลดเฉลี่ยร้อยละ 7-10 ของน้ำหนัก
3. หลีกเลี่ยงอาหารที่ให้พลังงานสูง ได้แก่ อาหารที่มีไขมันสูง เช่น เนื้อสัตว์ติดมัน ของทอด ปิ้งย่าง อาหารทะเล ปริมาณแคลอรีที่ควรได้รับต่อวัน เป็น 30 กิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัวต่อวัน
4. หลีกเลี่ยงอาหารประเภทน้ำตาลสูง ได้แก่ น้ำผลไม้ น้ำอัดลม น้ำหวาน ผลไม้หวาน
5. ออกกำลังกายสม่ำเสมอ อย่างน้อย 30 นาทีต่อวัน ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วันต่อสัปดาห์ ได้แก่ วิ่ง ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำ เดินเร็ว เป็นต้น
6. หลีกเลี่ยงยาต้มยาหม้อ หรือ ยาสมุนไพรที่ซื้อรับประทานเอง

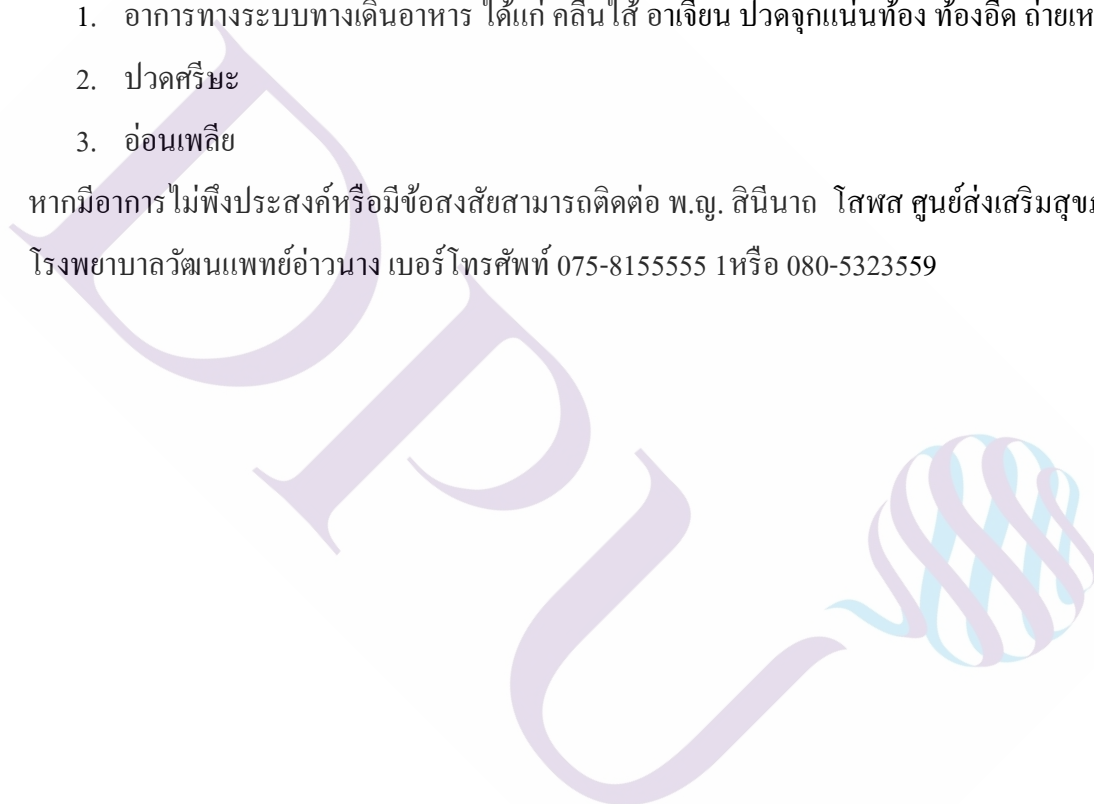
7. ยาที่มีการศึกษาว่าอาจช่วยลดไขมันพอกตับได้ เช่น วิตามินอี , Metformin, Omega 3, Silymarin

อาการข้างเคียงจากยาที่ได้รับ

อาการข้างเคียงพบได้ไม่บ่อยและมักไม่รุนแรง อาการมักค่อยๆดีขึ้นได้เอง อาการดังกล่าว ได้แก่

1. อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดจุกแน่นท้อง ท้องอืด ถ่ายเหลว
2. ปวดศรีษะ
3. อ่อนเพลีย

หากมีอาการไม่พึงประสงค์หรือมีข้อสงสัยสามารถติดต่อ พ.ญ. สินีนาถ โสภส ศูนย์ส่งเสริมสุขภาพ
โรงพยาบาลวัดนแพทย์อ่าวนาง เบอร์โทรศัพท์ 075-815555 1 หรือ 080-5323559



แบบบันทึกการบริโภคอาหาร

ชื่อ.....นามสกุล.....เพศ.....อายุ.....ปี

วันที่บันทึกอาหาร..... เป็นวัน วันธรรมดา วันหยุด

มื้ออาหาร	รายการอาหาร	ส่วนประกอบอาหาร	ปริมาณอาหาร

หมายเหตุ. บันทึกระยะเวลา 3 วัน คือ วันธรรมดา 2 วัน และวันหยุด 1 วัน

ที่มา: กรมอนามัย

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยไขมันพอกตับ

วัน/เดือน/ปี.....

1. ข้อมูลทั่วไป

เพศ..... 0. ชาย 1. หญิง

อายุ.....ปี น้ำหนัก..... ส่วนสูง.....

BMI..... kg/m² รอบเอว.....ซม.

2. ประวัติทางคลินิกก่อนเริ่มงานวิจัย

ตรวจพบ sign of chronic liver disease 0. ไม่มี 1. มี

รอยสัก 0. ไม่มี 1. มี

ประวัติได้รับเลือด 0. ไม่มี 1. มี

ประวัติฉีดสารเสพติดเข้าเส้นเลือด (IVDU) 0. ไม่มี 1. มี

ประวัติดื่มแอลกอฮอล์ 0. ไม่มี 1. มีเป็นครั้งคราว 2. สม่ำเสมอ

ถ้ามีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ ปริมาณ..... กรัม/วัน ระยะเวลา.....ปี

(แอลกอฮอล์ 10 กรัมต่อวัน = เบียร์ 350 มล., ไวน์ 120 มล. หรือบรันดี 45 มล.)

เบาหวานหรือ IFG 0. ไม่มี 1. มี IFG 2. มี DM.....ปี

Hypertriglyceridemia (>150mg/dl) 0. ไม่มี 1. มี

Hypertension 0. ไม่มี 1. มี

smoking 0. ไม่มี 1. มี

obesity by WC, BMI 0. ไม่มี 1. มี

- ประวัติ MI, CVD , renal failure 0. ไม่มี 1. มี
- โรคมะเร็ง 0. ไม่มี 1. มี
- น้ำหนักเปลี่ยนแปลงใน 1 ปี 0. ไม่มี 1. มี เพิ่ม/ลด.....กิโลกรัม
- ออกกำลังกาย 0. ไม่มี 1. มี

ชนิด.....ระยะเวลา..... นาที/สัปดาห์

3. แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิกก่อนและสิ้นสุดงานวิจัย

Time	Baseline	3 mo
Date		
Weight (kg)		
BMI (kg/m ²)		
ALT (IU/L)		
Triglyceride (mg/dl)		
FBS (mg/dl)		
Cr		
Fibroscan		
- CAP (dB/m)		
- TE (kPa)		

4. การรักษาและคำแนะนำ

- ออกกำลังกาย อย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ / ควบคุมอาหาร

5. อาการไม่พึงประสงค์

เกิดอาการวันที่

- คลื่นไส้ อาเจียน

ปวดท้อง/ท้องอืด/จุกเสียดแน่นท้อง

ถ่ายเหลว

ปวดศีรษะ

อ่อนเพลีย

อาการทางกระดูกและข้อ

อาการทางเดินหายใจ

อื่นๆ.....

5.1 การรักษา

รักษาตามอาการ

หยุดยา

อื่นๆ.....

บันทึกข้อมูลโดย.....

(พญ.สินีนารถ โสภส)

วันที่.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ

ประวัติการศึกษา

ตำแหน่งทางการศึกษา

สถานที่ทำงาน

สินีนาด โสพล

แพทยศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป

ศูนย์ส่งเสริมสุขภาพ โรงพยาบาลวัฒนแพทยอำนาจ

จ.กระบี่

