

การศึกษาเพื่อหาความชุกของภาวะขาดวิตามินเคและความสัมพันธ์
ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียม
ที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

นางสาวศิพนันท์ ธรรมรัตน์คุณ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Prevalence of Vitamin K deficiency and association with vascular stiffness and calcification in patients with chronic kidney disease

Miss Sipanan Thamratnopkoon



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเพื่อหาความชุกของภาวะขาดวิตามินเคและความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียมที่ฝังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

โดย

นางสาวศิพนันท์ ธรรมรัตน์คุณ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสันฐิตพงษ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสันฐิตพงษ์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตตะนง แก้วสงคราม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศว์ ทัศนรงค์)

ศิพนันท์ ธรรมรัตน์คุณ : การศึกษาเพื่อหาความชุกของภาวะขาดวิตามินเคและความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (Prevalence of Vitamin K deficiency and association with vascular stiffness and calcification in patients with chronic kidney disease) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. ดร. พญ. ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์, 38 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย: ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดเป็นสาเหตุสำคัญของโรคหัวใจในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เมทริกซ์กลาโปรตีน (MGP) เป็นโปรตีนที่สำคัญในการยับยั้งการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือด ซึ่งอาศัยวิตามินเคในกระบวนการทำให้เป็นโปรตีนพร้อมใช้ โดยระดับ dephosphorylated uncarboxylated MGP (dp-ucMGP) นำมาใช้เป็นตัวแทนระดับวิตามินเค

ระเบียบวิจัย : ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 82 ราย ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดใช้การเอกซเรย์ช่องท้องทางด้านข้าง เพื่อดูหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้อง ส่วนภาวะหลอดเลือดแข็งใช้การตรวจ cardio-ankle vascular index (CAVI) และระดับ dp-ucMGP ทดสอบด้วย ELISA-based ที่ Maastricht University, Netherlands.

ผลการศึกษา : ระดับ dp-ucMGP ที่มากกว่า 400 pmol/L (อ้างอิงข้อมูลบริษัท R&D Group VitaK) เป็นกลุ่มที่มีภาวะขาดวิตามินเค ความชุกของผู้ที่ขาดวิตามินเคร้อยละ 85.5 เมื่อนำอายุ อัตราการกรองของไต เบาหวาน ภาวะขาดวิตามินเคและภาวะพร่องวิตามินดี มาวิเคราะห์ เพื่อพยากรณ์ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด พบว่า อายุ ภาวะขาดวิตามินเค และภาวะขาดวิตามินดี มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.01-0.02; p=0.00, 95%CI 0.07-0.53; p=0.01 และ 95%CI -0.44-(-0.02); p=0.03 ตามลำดับ) ในขณะที่ภาวะขาดวิตามินเคไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง

สรุป : ภาวะขาดวิตามินเค มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด ระดับ dp-ucMGP น่าจะนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ ส่วนการให้วิตามินเคเสริมจะสามารถช่วยลดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้หรือไม่คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774095930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: VASCULAR CALCIFICATION / VASCULAR STIFFNESS / MATRIX GLA PROTEIN

SIPANAN THAMRATNOPKON: Prevalence of Vitamin K deficiency and association with vascular stiffness and calcification in patients with chronic kidney disease. ADVISOR: ASSOC. PROF. DR. PAWEENA SUSANTITAPHONG, Ph.D., 38 pp.

Background: Vascular calcification causes cardiovascular mortality in CKD patients. Matrix Gla protein (MGP) is a potent vascular calcification inhibitor and needs vitamin K for its activity. Vitamin K deficiency increases plasma dephosphorylated uncarboxylated MGP (dp-ucMGP) levels. Rationally, dp-ucMGP is a biomarker of vitamin K status and may be associated with vascular calcification.

Methods: Eighty-two CKD stage 3-5 patients were enrolled in cross-sectional study. Vascular calcification was determined by calcified in the abdominal aorta shown by lateral lumbar film, vascular stiffness was assessed by cardio-ankle vascular index (CAVI), and plasma dp-ucMGP levels were measured using ELISA method, Maastricht, The Netherlands.

Results: The plasma dp-ucMGP level over 400 pmol/L (using reference from R&D Group VitaK in general population) was defined as vitamin K deficiency. The prevalence of vitamin K deficiency in this study was 85.5%. Multivariate regression analysis models to predict vascular calcification showed that age, vitamin K deficiency and vitamin D deficiency were significantly associated with vascular calcification (95%CI 0.01-0.02; $p=0.00$, 95%CI 0.07-0.53; $p=0.01$ and 95%CI -0.44(-0.02); $p=0.03$, respectively). In contrast, there was no association between vitamin K deficiency and vascular stiffness.

Conclusions: Vitamin K deficiency was associated with vascular calcification. The benefit of vitamin K supplement on vascular calcification should be explored in the long-term clinical trial.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

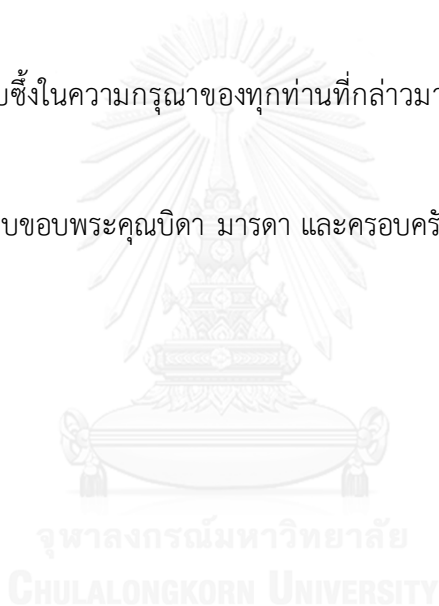
กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีเนื่องจากความเมตตา และความช่วยเหลือ จาก รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิง ปวีณา สุสัณฐิตพงศ์ ซึ่งเป็นที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้เสียสละเวลา และให้คำแนะนำ คำปรึกษาที่ดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือดและขอบพระคุณผู้ป่วยและ ผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมวิจัยในครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่เป็นกำลังใจที่ติดตลอดมา



สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญภาพ	1
สารบัญตาราง	2
บทที่ 1	5
บทนำ	5
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	5
1.2 คำถามการวิจัย	7
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย	8
1.4 สมมติฐาน	8
1.5 กรอบความคิดในการทำวิจัย	8
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย	8
บทที่ 2	10
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	10
บทที่ 3	17
วิธีดำเนินการวิจัย	17
3.1 รูปแบบการวิจัย	17
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย	17
3.3 ขนาดตัวอย่าง	18
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย	18

3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	19
3.6 การเปิดเผยข้อมูล แสดงตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัย	19
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล	20
บทที่ 4.....	21
ผลการวิจัย.....	21
4.1 ผลการวิจัย.....	21
บทที่ 5.....	27
อภิปรายผล สรุปผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ	27
5.1 อภิปรายผล.....	27
5.2 สรุปผลการศึกษา	31
5.3 จุดแข็งของการศึกษา	31
5.4 ข้อจำกัดของการศึกษา.....	31
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	32
รายการอ้างอิง	33
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	38

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 แสดงกลไกการทำงานของ MGP ที่ต้องอาศัยวิตามินเคในกระบวนการ carboxylation.....	6
ภาพที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ dp-ucMGP ตามระยะของโรคไตเรื้อรัง	23
ภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ dp-ucMGP กับค่าการทำงานของไต	24



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงวิตามินเคแต่ละชนิดในธรรมชาติ.....	10
ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ MGP แต่ละชนิดกับการเกิด แคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด	15
ตารางที่ 3 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยส่วน บุคคล และข้อมูลทั่วไปเมื่อเข้าร่วมการศึกษา	22
ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์สองตัวแปร (bivariate analysis) ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับ ระดับ dp-ucMGP	25
ตารางที่ 5 แสดงผลการวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (multivariate regression analysis) ระหว่าง ตัวแปรต่างๆ กับระดับ dp-ucMGP	25
ตารางที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (multivariate regression analysis) ระหว่าง ตัวแปรต่างๆ กับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแข็ง.....	26
ตารางที่ 7 แสดงผลการเปรียบเทียบผลการศึกษาของ Schurgers และคณะ และการศึกษาอื่น ..	29
ตารางที่ 8 ตารางสรุปผลการศึกษาแสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหลอดเลือดแข็ง และ MGP ในรูปแบบต่างๆ	30

การศึกษาเพื่อหาความชุกของภาวะขาดวิตามินเคและความสัมพันธ์
ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียม
ที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Prevalence of vitamin K deficiency and association with
vascular stiffness and calcification in patients with chronic kidney disease

Miss Sipanan Thamratnopkoon



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2014

Copyright of Chulalongkorn University

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะขาดวิตามินเคเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเนื่องจากถูกจำกัดอาหารในกลุ่มที่มีวิตามินเคสูงซึ่งได้แก่ อาหารจำพวกผักใบเขียว เครื่องในสัตว์ ถั่วหมัก¹ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะขาดวิตามินเคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความหลากหลายค่อนข้างมาก เนื่องจากวิธีการวัดระดับวิตามินเคที่แตกต่างกัน อาทิเช่น การตอบแบบสอบถาม (dietary recall) การวัดระดับวิตามินเคในเลือดโดยตรงวิตามินเค 1 วิตามินเค 2 หรือการวัดระดับโปรตีนที่ใช้วิตามินเคช่วยในการเปลี่ยนเป็นโปรตีนที่พร้อมทำงาน (active form) โดยวัดในรูปที่ไม่พร้อมใช้ (inactive form) ในเลือด เช่น osteocalcin, matrix Gla protein เป็นต้น รวมถึงระยะของภาวะไตเสื่อมเรื้อรังที่มีตั้งแต่ไตเสื่อมระยะที่ 3-5 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดและการล้างไตทางหน้าท้อง และผู้ป่วยไตเสื่อมที่ได้รับการปลูกถ่ายไตโดยมีอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 6-97²⁻⁵

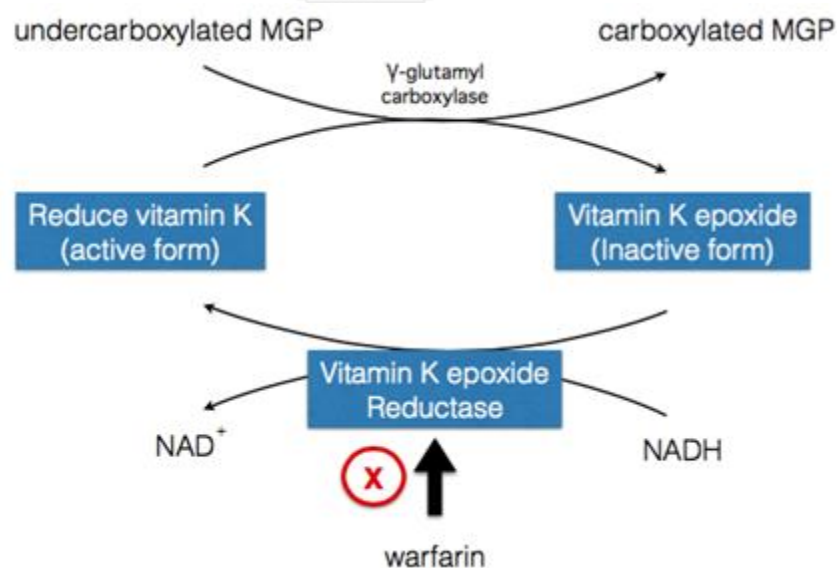
แต่จากข้อมูลปัจจุบันพบว่าการวัดระดับโปรตีนที่ใช้วิตามินเคช่วยในการเปลี่ยนเป็นโปรตีนที่พร้อมทำงาน (active form) โดยวัดในรูปที่ไม่พร้อมใช้ (inactive form) ในเลือดซึ่งก็คือการวัดค่า dephosphorylated uncarboxylated Matrix Gla Protein (dp-ucMGP) เป็นการตรวจที่แม่นยำที่สุดที่จะช่วยบ่งบอกระดับวิตามินเคในร่างกาย⁶ เนื่องจากสัมพันธ์กับปริมาณการรับประทานวิตามินเค และแปรผกผันกับการรับประทานยาละลายลิ่มเลือดวาฟาริน

ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) เกิดจากการที่มีแคลเซียมสะสมที่ชั้นใน (intima) และ/หรือที่ชั้นกลาง (media) ของหลอดเลือดซึ่งมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดชั้นในได้แก่อายุมากความดันโลหิตสูงเบาหวานไขมันในเลือดสูงซึ่งลักษณะของแคลเซียมที่เกาะมักจะมีลักษณะเป็นจุด (focal) หรือกระจุกกระจาย (diffuse) ตามผนังหลอดเลือดแต่สำหรับภาวะไตเรื้อรังซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ แคลเซียม ฟอสฟอรัส พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี และวิตามินเค ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังชั้นกลาง (media) ของหลอดเลือดมากขึ้นซึ่งจะเห็นความผิดปกติจากการเอกซเรย์คือจะมีแคลเซียมเกาะกันเป็นเส้นตรง (linear) และต่อเนื่องยาวตลอดแนวหลอดเลือด (continuous)⁷ ซึ่งผลของภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) ที่ชั้นใน (intima) และ/หรือที่ชั้นกลาง (media) ของหลอดเลือดทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (vascular stiffness) เกิดภาวะความดันโลหิตสูงหัวใจห้องล่าง

ซ้ายโตและหากมีการอุดตันภายในหลอดเลือดชั้นในเพิ่มมากขึ้นจะทำให้หลอดเลือดตามอวัยวะต่างๆ เกิดการตีบตันและขาดเลือดได้นำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดโรคเส้นเลือดสมองตีบภาวะไตเสื่อมมากขึ้นและนำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด⁸ ซึ่งตรงกับข้อมูลในปัจจุบันพบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตมากถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยพบว่าปริมาณการรับประทานวิตามินเคสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวมและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเสื่อม⁹

ภาวะขาดวิตามินเคมีความสัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมที่หลอดเลือดผ่านกลไกของการเปลี่ยนแปลงโปรตีนที่หลอดเลือดสร้างขึ้นตามธรรมชาติเพื่อยับยั้งการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดซึ่งโปรตีนดังกล่าวมีชื่อว่าเมทริกซ์กลาโปรตีน (matrix Gla protein-MGP) กลไกการทำงานของ MGP ต้องอาศัยวิตามินเคมาทำหน้าที่เป็น enzymatic cofactor ในกระบวนการ γ -carboxylation¹⁰ ให้เป็นโปรตีนที่พร้อมใช้งาน (active form) ดังนั้นหากมีภาวะขาดวิตามินเคก็จะทำให้โปรตีนไม่สามารถทำหน้าที่ยับยั้งการเกิดแคลเซียมเกาะหลอดเลือดซึ่งนำไปสู่ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดดังแสดงกลไกในภาพที่ 1

ภาพที่ 1 แสดงกลไกการทำงานของ MGP ที่ต้องอาศัยวิตามินเคในกระบวนการ carboxylation



NAD⁺ ; Nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form), NADH ; Nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form), MGP ; matrix Gla protein

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดเริ่มมีการศึกษา มากขึ้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังแต่อย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาแต่เฉพาะในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดแล้วเท่านั้น^{11, 12} ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความผิดปกติของสมดุลง เลือแร่ แคลเซียม ฟอสฟอรัส พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี และวิตามินเคอย่างมาก แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่กล่าวถึงความชุกของภาวะขาดวิตามินเค และความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเค กับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะเริ่มต้น

การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาความชุกของภาวะขาดวิตามินเคและหาความสัมพันธ์ระหว่าง ภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็ง และแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระดับ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดและการล้างไตทางหน้าท้องหรือการ ปลูกถ่ายไตใหม่ โดยศึกษาระดับของโปรตีนที่อาศัยวิตามินเคช่วยในการทำงานเป็นตัวแทนการ ประเมินภาวะขาดวิตามินเคซึ่งปัจจุบันเชื่อว่ามีแนวโน้มและความไวและแม่นยำมาก

1.2 คำถามการวิจัย

คำถามหลัก : ความชุกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่มีภาวะขาดวิตามินเคไม่เท่ากับ ร้อยละ 60 ใช่หรือไม่

How much the prevalence of vitamin K deficiency in chronic kidney disease

คำถามรอง:

1.ภาวะขาดวิตามินเคมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3-5 หรือไม่

Is vitamin K deficiency in chronic kidney disease stage 3-5 associated with vascular stiffness?

2.ภาวะขาดวิตามินเคมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรค ไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 หรือไม่

Is vitamin K deficiency in chronic kidney disease stage 3-5 associated with vascular calcification?

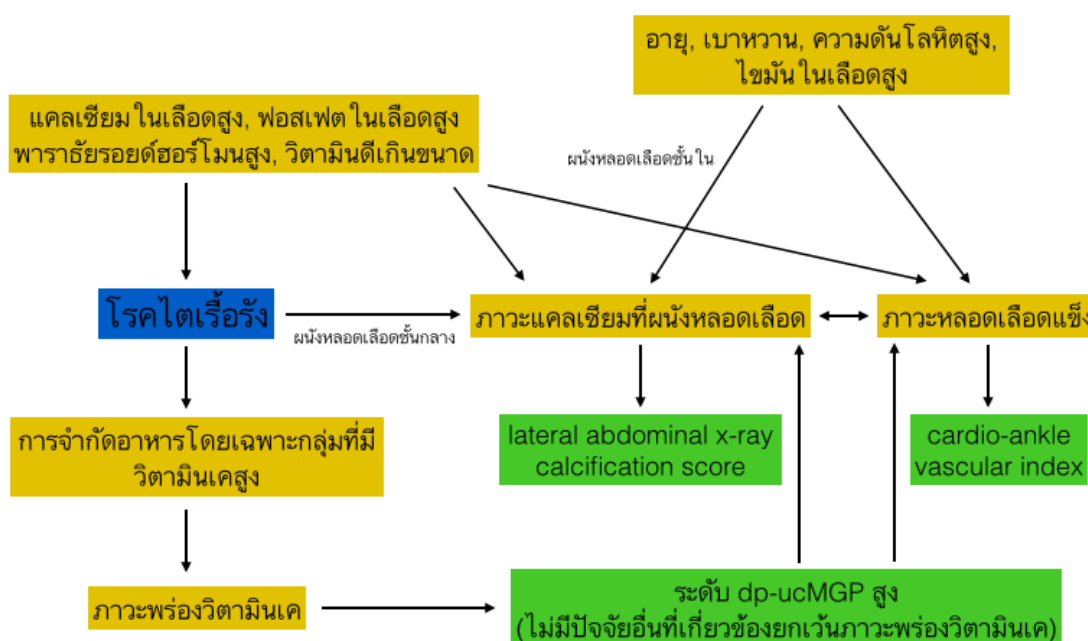
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อศึกษาความชุกของภาวะขาดวิตามินเคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด

1.4 สมมติฐาน

ภาวะขาดวิตามินเคเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1.5 กรอบความคิดในการทำวิจัย



1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดหรือการล้างไตทางหน้าท้องและการปลูกถ่ายไตใหม่ (creatinine clearance <60 ml/min per 1.73 m² โดยการคำนวณแบบวิธี Thai eGFR) และแบ่งระยะของไตวายเรื้อรังตาม KDOQI guideline¹³

ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดโดยการฉายภาพเอกซเรย์ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray) เพื่อดูหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องว่ามีภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด (abdominal aortic calcification; AAC) มีการให้คะแนนแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด คะแนน 0-24¹⁴ โดยรังสีแพทย์ เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแข็งตัวจากแคลเซียมเมื่อคะแนนมากกว่าเท่ากับ 1¹⁵

ภาวะหลอดเลือดแข็ง (arterial stiffness) ด้วยการวัด Cardio-ankle vascular index (CAVI) ทำโดยให้ผู้ป่วยนอนหงายเครื่องมือจะทำการวัดความดันโลหิตตรวจคลื่นหัวใจและเสียงการเต้นของหัวใจแล้วเครื่องจะคำนวณผลออกมา เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปกติ คือค่าน้อยกว่า 8 หากมากกว่าเท่ากับ 8 แต่น้อยกว่า 9 อยู่ในภาวะกำกั่ง และหากมากกว่าเท่ากับ 9 ให้ถือว่าภาวะหลอดเลือดแข็งตัว



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

วิตามินเคเป็นวิตามินที่ละลายในไขมันมี 2 รูปแบบคือวิตามินเค 1 (phylloquinone) ซึ่งพบมากในผักใบเขียวและวิตามินเค 2 (menaquinones; MK) พบมากในถั่วหมัก ซีส วิตามินเค 2 มีหลายชนิดขึ้นกับความยาวของ isoprenoid side chain (MK-4-MK-11) (วิตามินเคสามารถพบได้ในอาหารแต่ละชนิดตามตารางที่ 1) ในร่างกายคนเราพบวิตามินเค 1 มากในตับ ซึ่งมีส่วนสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือด (prothrombin) ส่วนวิตามินเค 2 พบในเนื้อเยื่อนอกตับโดยเฉพาะหลอดเลือดและกระดูก MK-4 เป็นวิตามินเค 2 ที่มีมากที่สุดโดย MK-4 มีส่วนสำคัญในกระบวนการ γ -carboxylation ของโปรตีน ซึ่งก็คือ matrix Gla protein (MGP) และ osteocalcin (OC) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการเกิดแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดและช่วยสร้างกระดูกตามลำดับ¹

ตารางที่ 1 แสดงวิตามินเคแต่ละชนิดในธรรมชาติ

Phylloquinone (K1)	Vitamin K2 MK4 Menaquinone-4	Vitamin K2 MK7 Menaquinone-7
ผักใบเขียว เช่น ผักขม, กะหล่ำปลี, บร็อคโคลี่ ผลไม้ เช่น กีวี, องุ่น	เนื้อสัตว์, ไข่, ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากนม	ถั่วหมัก

การวัดสถานะวิตามินเคในเลือดมี 2 รูปแบบคือ 1. วัดระดับวิตามินเค 1 และ 2 โดยตรงแต่การวัดระดับวิตามินเค 1 โดยตรงจะถูกรบกวนด้วยปริมาณวิตามินเคในอาหารที่บริโภคในช่วง 1-2 วันก่อนเจาะเลือด และระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ส่วนวิตามินเค 2 มักมีค่าต่ำกว่าที่จะตรวจพบได้ ทำให้ไม่สามารถบอกสถานะวิตามินเคในเลือดได้อย่างแท้จริง 2. การวัดระดับโปรตีนที่ใช้วิตามินเคช่วยในการเปลี่ยนเป็นโปรตีนที่พร้อมทำงาน (active form) โดยวัดในรูปที่ไม่พร้อมใช้งาน (inactive form) คือการวัด uncarboxylated proteins ซึ่งมีทั้งที่ถูกสร้างที่ตับ (uncarboxylated factor II, prothrombin), กระดูก (uncarboxylated osteocalcin) และหลอดเลือด (dephosphorylated uncarboxylated MGP)⁶ ถือเป็นวิธีการวัดระดับวิตามินเคในร่างกายที่ไวและมีความแม่นยำ

เมตริกซ์กลาโปรตีน (matrix Gla protein- MGP) ทำหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัวของ osteoblast, ยับยั้งการแบ่งตัวของ mesenchymal cell ของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดจับกับฟลิกแคลเซียมและยับยั้งการขยายตัวของฟลิกแคลเซียมในหลอดเลือด² การที่ MGP จะอยู่ในสภาพพร้อมทำงาน (active form) ในการยับยั้งการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดจะต้องผ่านกระบวนการ phosphorylation และ carboxylation ที่ตำแหน่งปลายสายของ MGP ทำให้ MGP มีหลายรูปแบบที่สามารถวัดได้ในเลือด คือ phosphorylated carboxylated matrix Gla protein (cMGP), phosphorylated uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP), dephosphorylated carboxylated matrix Gla protein (dp-cMGP), dephosphorylated uncarboxylated matrix Gla protein (dp-ucMGP)¹⁶ โดยกระบวนการ carboxylation ต้องอาศัยวิตามินเคเป็น coenzyme factor

Ellen และคณะ⁶ ได้ทำการศึกษาเพื่อหารูปแบบของ MGP ที่เหมาะสม สำหรับเป็นตัวแทนของระดับวิตามินเคในเลือด พบว่า dephosphorylated uncarboxylated (dp-ucMGP) มีการเปลี่ยนแปลงตามระดับวิตามินเค โดยเมื่อให้วิตามินเคเสริม จะทำให้ระดับ dp-ucMGP ลดลง และเมื่อให้ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของวิตามินเค (vitamin K antagonist) จะทำให้ระดับ dp-ucMGP เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับ MGP ในรูปแบบอื่นๆ จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงตามการให้วิตามินเคเสริม หรือการให้ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของวิตามินเค

ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) เกิดจากการที่มีแคลเซียมสะสมที่ชั้นใน (intima) และ/หรือที่ชั้นกลาง (media) ของหลอดเลือดซึ่งมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดชั้นในได้แก่อายุที่เพิ่มขึ้นความดันโลหิตสูงเบาหวานไขมันในเลือดสูงซึ่งลักษณะของแคลเซียมที่เกาะมักจะมีลักษณะเป็นจุด (focal) กระจัดกระจาย (diffuse) ตามผนังหลอดเลือดแต่สำหรับภาวะไตเรื้อรังซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่แคลเซียมฟอสฟอรัส พาราไทรอยด์ฮอร์โมนวิตามินดีและวิตามินเคทำให้เกิดภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังชั้นกลาง (media) ของหลอดเลือดมากขึ้นซึ่งจะเห็นความผิดปกติจากการเอกซเรย์ คือจะเห็นแคลเซียมเกาะกันเป็นเส้นตรง (linear) และต่อเนื่องยาวตลอดแนวหลอดเลือด (continuous)⁷ ซึ่งผลของภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) ที่ชั้นใน (intima) และ/หรือที่ชั้นกลาง (media) ของหลอดเลือดทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (vascular stiffness) เกิดภาวะความดันโลหิตสูงหัวใจห้องล่างซ้ายโตและหากมีการอุดตันภายในหลอดเลือดชั้นในเพิ่มมากขึ้นจะทำให้หลอดเลือดตามอวัยวะต่างๆเกิดการตีบตันและขาดเลือดได้

ผลของวิตามินเคต่อการเกิดภาวะแคลเซียมที่หลอดเลือดเริ่มมีการศึกษามากขึ้นโดย Kristin M. McCabe และคณะ¹⁷ ทำการศึกษาในหนูทดลอง พบว่าหนูที่ได้ยาวาฟารินซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของวิตามินเค (vitamin K antagonist) หรือการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคต่ำจะตรวจพบระดับแคลเซียมบริเวณเส้นเลือดในปริมาณที่สูงเพิ่มขึ้นมีผลต่อระดับความดันซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิก นอกจากนี้ยังพบว่าในหนูทดลองที่ได้รับวิตามินเคในขนาดที่สูงจะมีระดับแคลเซียมบริเวณเส้นเลือดมีปริมาณน้อยลง

ต่อมา Elke Theuwissen และคณะ¹⁸ ทำการศึกษาและรวบรวมข้อมูลโปรตีนที่ใช้วิตามินเคร่วมด้วยในกลไกการทำงานเพื่อหารูปแบบของโปรตีนที่จะสามารถบ่งบอกถึงระดับวิตามินเคในร่างกายที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวจากแคลเซียมซึ่งมีทั้งข้อมูลในสัตว์ทดลองและในมนุษย์และพบว่า MGP เป็นโปรตีนที่เหมาะสมเนื่องจากมีความจำเพาะและทำหน้าที่ป้องกันภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดที่ตำแหน่งกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยรูปแบบที่เลือกใช้คือ dephosphorylated uncarboxylated MGP (dp-ucMGP) เนื่องจากสามารถตรวจได้ง่ายมีความสัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด

Roger J. M. W. Rennenberg และคณะ¹⁹ ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 19 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดวาฟารินซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของวิตามินเคกับประชากรทั่วไปโดยตรวจค่า dp-ucMGP และถ่ายภาพเอกซเรย์ที่โคนขาเพื่อดูภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดที่ตำแหน่งหลอดเลือดดำโคนขา (femoral vein) พบว่าค่า odds ratio ของการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดวาฟารินเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไปเท่ากับ 8.5 (95% CI 2.01-35.95)

แคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่เกิดจากการที่แคลเซียมสะสมที่ชั้นกลางของหลอดเลือด (media) ซึ่งจะทำให้หลอดเลือดแข็งตัว (arterial stiffness) ความดันโลหิตซิสโตลิกสูงขึ้นความดันไดแอสโตลิกลดลงกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) สำหรับภาวะหลอดเลือดแข็งสามารถวัดได้ด้วย Cardio-ankle vascular index (CAVI) ซึ่งสามารถบอกภาวะหลอดเลือดแข็งได้ที่ตำแหน่งหลอดเลือดแดงใหญ่ไปจนถึงเส้นเลือดแดงทิวเบียล (tibial artery) และไม่ถูกรบกวนด้วยความดันโลหิตเหมือนการวัด pulse wave velocity ซึ่งเป็นการวัดภาวะหลอดเลือดแข็งตามมาตรฐานอีกรูปแบบหนึ่งซึ่งมีการศึกษาหลายการศึกษาสนับสนุนว่า CAVI มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตีบเฉียบพลัน²⁰

Schurgers และคณะ²¹ ศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังระดับ 2-5 จำนวน 107 ราย โดยใช้ค่า dp-ucMGP พบว่าค่า dp-ucMGP จะเพิ่มขึ้นตามระยะของไตเรื้อรังโดยจะเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเป็นไตเรื้อรังระยะ 4 ขึ้นไปและค่า dp-ucMGP จะสัมพันธ์กับคะแนนของภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดโดยการฉายภาพเอกซเรย์ที่ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray) เพื่อดูหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องว่ามีภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดูภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดแดงใหญ่

Pierre Delanaye และคณะ³ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด 160 ราย เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดโดยการฉายภาพเอกซเรย์ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray) กับค่า dp-ucMGP พบว่าค่า dp-ucMGP ที่สูงมีความสัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดและพบว่า dp-ucMGP มีค่าที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่กินยาละลายลิ่มเลือดวาฟารินซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของวิตามินเค

Ralf Koos และคณะ²² ศึกษาผลของการรับประทานยาละลายลิ่มเลือดวาฟารินในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจที่มีแคลเซียมเกาะที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติก (aortic valve disease) ต่อระดับ ucMGP ในเลือดเทียบกับประชากรทั่วไปและศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ucMGP ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดกับความรุนแรงของแคลเซียมที่เกาะที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติก (คะแนน 1-4) พบว่าระดับ ucMGP ในผู้ป่วยที่มี aortic valve disease ที่รับประทานยาวาฟารินมีระดับ ucMGP ต่ำกว่ากลุ่มประชากรทั่วไปคือ 348.6 ± 123.1 nmol กับ 571.6 ± 153.9 nmol ($p < 0.001$) แต่ความรุนแรงของแคลเซียมที่เกาะลิ้นหัวใจเอออร์ติกไม่สัมพันธ์กับระดับ ucMGP

ส่วนการศึกษาของ Benjamin D. Parker และคณะ²³ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ucMGP และการเกิดแคลเซียมที่เกาะที่ลิ้นหัวใจไมทรัล (Mitral annular calcification : MAC) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานจำนวน 615 ราย ระดับ ucMGP ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดแคลเซียมที่เกาะที่ลิ้นหัวใจไมทรัลที่ลดลง (odds ratio 0.73; 95%CI 0.55-0.97) แต่ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานจำนวน 221 ราย ระดับ ucMGP ที่สูงขึ้นพบว่าการเกิดแคลเซียมที่เกาะที่ลิ้นหัวใจไมทรัลมีค่า odds ratio ที่สูงขึ้นตาม (odds ratio 1.89; 95%CI 1.29-2.78)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Georg Schlieper และคณะ²⁴ ที่ศึกษาผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด 188 คนเทียบกับประชากรที่มีการทำงานของไตปกติ พบว่าระดับ dp-cMGP ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดทั้งที่เส้นเลือดแดงใหญ่ carotid, แคลเซียมเกาะที่ลิ้นหัวใจและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งแต่ระดับ dp-cMGP ที่น้อยกว่า 6,139 pmol/L สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในทุกปัจจัยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

ตารางที่ 2 รวบรวมการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ MGP แต่ละชนิดกับการเกิดแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด



ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ MGP แต่ละชนิดกับการเกิดแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด

ลักษณะผู้ป่วย	MGP type	ค่า MGP	Calcification score	Statistics
19 OAC ¹⁹	dp-ucMGP	1,439 ±481	femoral artery calcification	Odds ratio 8.5 (95%CI 2.01-35.95)
107 CKD ²¹	dp-ucMGP	≤921 >921	aortic calcification score from spiral CT	t test (<i>P</i> < 0.001)
160 HD ³	dp-ucMGP	1,939 (no OAC) 5,604 (OAC use)	lateral X-ray radiography	<i>p</i> <0.0001
191 AVD ²²	ucMGP	571.6 ± 153.9 (no OAC) 348.6 ± 123.1 (OAC use)	aortic valve calcification score	no correlation <i>r</i> =0.01
615 MAC, non DM ²³	ucMGP	3,287 ± 1,178	mitral annular calcification	multivariable adjusted OR [¶] 0.73 (<i>p</i> =0.03)
221 MAC, DM ²³	ucMGP	3,287 ± 1,178	mitral annular calcification	multivariable adjusted OR [¶] 1.89 (<i>p</i> =0.001)
188 HD ²⁴	dp-cMGP	< 6,139 > 6,139	carotid calcification, cardiac valve calcification, pulse wave velocity	NS

OAC : oral anticoagulant, CT : computer tomography, AVD : aortic valve disease, MAC : mitral annular calcification, DM : diabetes mellitus, NS : not significant

¶ :Adjusted for age, sex, race, BMI, hypertension, smoking, blood pressure, albumin, total cholesterol, HDL, C-reactive protein, and epidermal growth factor receptor.

การศึกษาของ Jacques Blacher และคณะ²⁵ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดภาวะหลอดเลือดแข็งกับโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดพบว่าอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นตามคะแนนของภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดที่ตำแหน่งหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้อง (คะแนน 0-4) โดยความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 3, 17, 31,50 และ 73 ตามลำดับ

สำหรับการวินิจฉัยภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามคำแนะนำของ KDIGO Clinical Practice Guideline 2009 แนะนำให้ฉายภาพเอกซเรย์ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray) เพื่อดูภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดที่ตำแหน่งหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้อง¹⁵ นอกจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคและภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดแล้ว ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคและภาวะหลอดเลือดแข็ง โดย Hermans และคณะ¹¹ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด 120 รายเทียบกับประชากรกลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง ucMGP กับภาวะหลอดเลือดแข็ง วัดโดยวิธี pulse wave velocity (PWV) ไม่พบวาระดับ ucMGP สัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งเมื่อนำมาวิเคราะห์แบบหนึ่งตัวแปร (univariate analysis)

ต่อมา Albu และคณะ²⁶ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ MGP และภาวะหลอดเลือดแข็งในผู้หญิงหมดประจำเดือน 144 ราย โดยใช้ PWV เป็นตัวชี้วัดภาวะหลอดเลือดแข็ง ซึ่งก็พบว่าระดับ MGP ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง

Edward และคณะ²⁷ ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ dp-ucMGP กับภาวะหลอดเลือดแข็งในกลุ่มประชากรทั่วไป 1001 ราย ใช้ PWV เป็นตัววินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแข็ง พบวาระดับ dp-ucMGP กับ PWV มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาความชุกของภาวะขาดวิตามินเคและหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระดับ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดและการล้างไตทางหน้าท้องหรือการปลูกถ่ายไตใหม่โดยศึกษาระดับของโปรตีนที่อาศัยวิตามินเคช่วยในการทำงานเป็นตัวแทนการประเมินภาวะขาดวิตามินเคซึ่งปัจจุบันที่ว่ามีความแม่นยำมากที่สุดและหาความสัมพันธ์ของระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็งและแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดโดยใช้การวัด CAVI และภาพเอกซเรย์ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบ cross-sectional study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรเป้าหมาย (population)

ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะโรคไตเรื้อรัง

ประชากรตัวอย่างที่ศึกษา (study population)

ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าร่วมศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุมากกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดหรือการล้างไตทางหน้าท้อง และการปลูกถ่ายไตใหม่ (creatinine clearance < 60 ml/min per 1.73 m² โดยการคำนวณแบบวิธี Thai eGFR)

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้

4. ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

2. ปฏิเสธลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

3.3 ขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่มีระดับของ dp-ucMGP ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินเคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่จากฐานข้อมูลของบริษัทที่ตรวจวัดระดับ dp-ucMGP (R&D Group VitaK, the Maastricht University Holding) พบว่าระดับ dp-ucMGP ที่มากกว่า 400 pmol/L ในประชากรทั่วไป ถือว่ามีภาวะขาดวิตามินเคและเมื่อทำการเก็บข้อมูลในระยะแรกจำนวน 10 ราย พบว่ามีผู้ที่มีระดับ dp-ucMGP มากกว่า 400 pmol/L 7 ราย

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

แทนค่า ระดับความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 และความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ร้อยละ 10

$$n = \frac{1.96^2 (0.7)(0.3)}{0.1^2}$$

$$n = 80.67 \rightarrow 81$$

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

1.ชี้แจงวัตถุประสงค์ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2.ผู้เข้าร่วมวิจัยโรคไตเรื้อรังระดับ 3-5 ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (creatinine clearance <60ml/min per 1.73 m² โดยการคำนวณแบบวิธี Thai-eGFR) และแบ่งระยะของไตวายเรื้อรังตาม KDOQI guideline¹³

- ชักประวัติ ข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ยาที่ใช้ปัจจุบัน ปัจจัยเสี่ยง เช่น การสูบบุหรี่
- วัดสัญญาณชีพ

- เจาะเลือดเพื่อนำไปตรวจวัดระดับ dp-ucMGP ทดสอบด้วย ELISA-based assay พร้อมทั้งวัดระดับน้ำตาล (plasma glucose) ระดับแคลเซียม (calcium) ฟอสเฟต (phosphate) ไขมันคลอเลสเตอรอล (cholesterol) ความเข้มข้นเลือด (hemoglobin) ระดับวิตามินดี (vitamin D) และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone; PTH)

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตรวจภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดโดยการฉายภาพเอกซเรย์ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray) เพื่อดูหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องว่ามีภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด (abdominal aortic calcification; AAC) มีการให้คะแนนแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด คะแนน 0-24¹⁴ โดยรังสีแพทย์ เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวจากแคลเซียมเมื่อได้คะแนนมากกว่าเท่ากับ 1¹⁵

4. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการประเมินภาวะหลอดเลือดแข็ง (arterial stiffness) ด้วยการวัด Cardio-ankle vascular index (CAVI) ทำโดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยนอนหงาย เครื่องมือจะทำการวัดความดันโลหิต ตรวจคลื่นหัวใจ และเสียงการเต้นของหัวใจ แล้วเครื่องมือจะคำนวณผลออกมา เกณฑ์การวินิจฉัย คือ ค่าน้อยกว่า 8 คือภาวะปกติ หากมากกว่าเท่ากับ 8 แต่น้อยกว่า 9 อยู่ในภาวะกำกึ่ง และหากมากกว่าเท่ากับ 9 ให้ถือว่ามีความผิดปกติ

3.5 การรวบรวมข้อมูล

- ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ยาที่ใช้ปัจจุบัน
- ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยการเจาะเลือด
- ผู้เข้าร่วมวิจัยฉายภาพเอกซเรย์ช่องท้องทางด้านข้างและวัด Cardio-ankle vascular index (CAVI)

การรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยจากคลินิกอายุรกรรมทั่วไป และคลินิกโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้เก็บและบันทึกข้อมูล

3.6 การเปิดเผยข้อมูล แสดงตัวตนของผู้เข้าร่วมวิจัย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับจะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัยจะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วยจะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัวและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มจะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ ข้อมูลตัวเลขแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ ตามความเหมาะสม

ข้อมูลระหว่างภาวะขาดวิตามินเคกับปัจจัยต่างๆ และความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับภาวะหลอดเลือดแข็ง หรือภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (multivariate regression analysis)

ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17



บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 จำนวน 82 ราย เข้าร่วมการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา มีเพศชาย 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.78 อายุเฉลี่ย 62.94 ปี แบ่งเป็นผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 3, 4 และ 5 จำนวน 52, 18 และ 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.41, 21.95 และ 14.63 ตามลำดับค่าเฉลี่ยค่าการทำงานของไต $36.14 \pm 16.16 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$

มีโรคร่วมเป็นเบาหวานร้อยละ 42.12 (37 ราย) เป็นความดันโลหิตสูงร้อยละ 81.71 (67 ราย) เป็นไขมันในเลือดสูงร้อยละ 69.51 (57 ราย) และมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 7.32 (6 ราย)

มีผู้ใช้วิตามินดีแคลซิเฟอร์อลหรือวิตามินดีพร้อมใช้ ร้อยละ 25.61 (21 ราย) ยาจับฟอสเฟต ชนิดแคลเซียม ร้อยละ 6.10 (5 ราย) และยาละลายลิ่มเลือดร้อยละ 3.66 (3 ราย) มีภาวะพร่องวิตามินดีร้อยละ 73.17 (60 ราย)

ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือด $103.32 \pm 24.67 \text{ mg/dL}$ ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นเลือด $11.48 \pm 1.95 \text{ g/dL}$ ค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมในเลือด $9.18 \pm 0.55 \text{ mg/dL}$ ค่าเฉลี่ยของระดับฟอสเฟตในเลือด $3.83 \pm 0.71 \text{ mg/dL}$ ค่าเฉลี่ยของระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือด $149.02 \pm 164.09 \text{ pg/mL}$ และค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในเลือด $23.49 \pm 10.38 \text{ ng/ml}$

ผู้ร่วมวิจัยทั้งหมดมีระดับ dp-ucMGP เฉลี่ย 748 pmol/L พบว่ามีภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดร้อยละ 63.41 (52 ราย) และมีภาวะหลอดเลือดแข็งร้อยละ 46.34 (38 ราย) ดังแสดงในตารางที่ 3

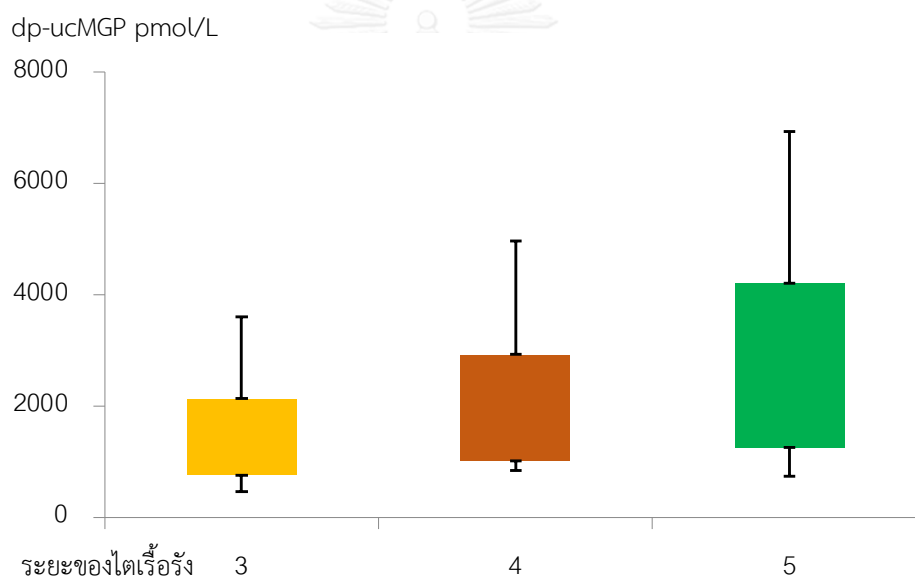
ตารางที่ 3 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยส่วนบุคคล และข้อมูลทั่วไปเมื่อเข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน
เพศชาย (ร้อยละ)	40 (48.78)
อายุ (mean±SD)	62.94±13.92
ระยะของไตเรื้อรัง	
- ระยะ 3 (ร้อยละ)	52 (63.41)
- ระยะ 4 (ร้อยละ)	18 (21.95)
- ระยะ 5 (ร้อยละ)	12 (14.63)
ค่าการทำงานของไต (mean±SD)	36.14±16.16
โรคร่วม	
เบาหวาน (ร้อยละ)	37 (45.12)
ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ)	67 (81.71)
ไขมันโลหิตสูง (ร้อยละ)	57 (69.51)
ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ)	6 (7.32)
ชนิดยาของที่ใช้ประจำ	
วิตามินดีแคลซิเฟอรอลหรือวิตามินดีพร้อมใช้ (ร้อยละ)	21 (25.61)
ยาจับฟอสเฟตชนิดแคลเซียม (ร้อยละ)	5 (6.10)
ยาลดไขมันในเลือด (ร้อยละ)	3 (3.66)
ระดับน้ำตาลในเลือด (mean±SD)	103.32±24.67
ระดับความเข้มข้นของเลือด (mean±SD)	11.48±1.95
ระดับแคลเซียมในเลือด (mean±SD)	9.18±0.55
ระดับฟอสเฟตในเลือด (mean±SD)	3.83±0.71
ระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือด (mean±SD)	149.02±164.09
ระดับวิตามินดีในเลือด (mean±SD)	23.49±10.38

ภาวะขาดวิตามินดี (ร้อยละ)	60 (73.17)
ระดับ dp-ucMGP pmol/L (median±IQR)	748±482
การวัดผล	
ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด (AAC≥1), (ร้อยละ)	52 (63.41)
ภาวะหลอดเลือดแข็ง (CAVI≥9), (ร้อยละ)	38 (46.34)

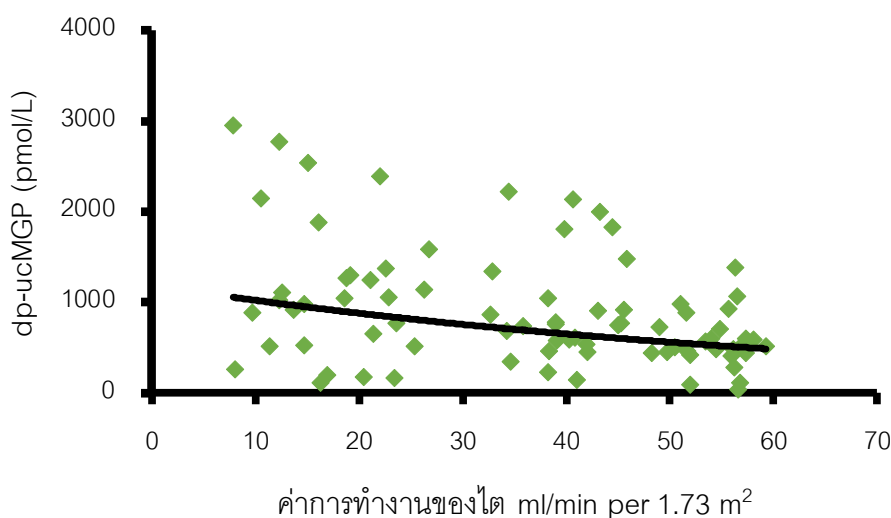
โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ dp-ucMGP เพิ่มขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มมากขึ้น คือ 765.67 ± 515.50 , $1,025.05 \pm 745.16$ และ $1,255.31 \pm 953.46$ pmol/L ตามลำดับ (ภาพที่ 2)

ภาพที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ dp-ucMGP ตามระยะของโรคไตเรื้อรัง



นอกจากนี้พบว่าระดับ dp-ucMGP เพิ่มขึ้น เมื่อค่าการทำงานของไตลดลงโดยสัมพันธ์กัน ในทิศทางกลับ เมื่อใช้การแจกแจงแบบเลขชี้กำลัง ($r^2=0.117$, $p=0.002$) (ภาพที่ 3)

ภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ dp-ucMGP กับค่าการทำงานของไต



เนื่องจากยังไม่มีค่ามาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินเค แต่จากฐานข้อมูลของบริษัทที่ตรวจวัดระดับ dp-ucMGP (R&D Group VitaK, the Maastricht University Holding) พบว่าระดับ dp-ucMGP ที่มากกว่า 400 pmol/L ในประชากรทั่วไป ถือว่ามีภาวะขาดวิตามินเค เมื่อใช้ค่าที่มากกว่า 400 pmol/L เพื่อวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินเค พบว่าในการศึกษานี้มีผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินเคถึง 71 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.5 และเมื่อแบ่งตามระยะของโรคไตเรื้อรังระยะ 3, 4 และ 5 ได้ 46, 14 และ 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.79, 77.78 และ 91.67 ตามลำดับ

เมื่อใช้สถิติการวิเคราะห์สองตัวแปร (bivariate analysis) พบว่าระดับ dp-ucMGP มีความสัมพันธ์กับค่าการทำงานของไต และระดับแคลเซียมในเลือด (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์สองตัวแปร (bivariate analysis) ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับระดับ dp-ucMGP

ตัวแปร	Pearson Correlation	P-value
อายุ	0.021	0.85
เบาหวาน	0.023	0.84
ความดันโลหิตสูง	-0.07	0.54
ไขมันในเลือดสูง	-0.06	0.56
ค่าการทำงานของไต	-0.34	0.00**
ระดับแคลเซียมในเลือด	-0.25	0.02*
ระดับฟอสเฟตในเลือด	0.20	0.07
ภาวะขาดวิตามินดี	-0.02	0.84
ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด	0.21	0.07
ภาวะหลอดเลือดแข็ง	0.11	0.34

*มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ $p < 0.05$ (การทดสอบ 2 ด้าน)

**มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ $p < 0.01$ (การทดสอบ 2 ด้าน)

และเมื่อใช้สถิติการวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (multivariate regression analysis) แบบ บังคับเลือก (Enter method) พบว่าค่าการทำงานของไตเพียงอย่างเดียว ที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับระดับ dp-ucMGP (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดงผลการวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (multivariate regression analysis) ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับระดับ dp-ucMGP

ตัวแปร	OR (95% CI)	P-value
อายุ	-27.12-11.70	0.43
ค่าการทำงานของไต	-25.12-(-0.97)	0.04
ระดับแคลเซียมในเลือด	-579.90-71.23	0.12
ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด	-390.96-541.62	0.75
ภาวะหลอดเลือดแข็ง	-15.86-947.95	0.06

ความชุกของภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด คือ ร้อยละ 63.41 และความชุกของภาวะหลอดเลือดแข็ง คือ ร้อยละ 46.34 ซึ่งผู้ที่มีภาวะหลอดเลือดแข็ง จะมีคะแนนเฉลี่ยแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้มีภาวะหลอดเลือดแข็ง คือ 10.03 ± 7.43 เทียบกับ 2.98 ± 4.26 ($p < 0.001$) เมื่อนำอายุ ค่าการทำงานของไต เบาหวาน ภาวะขาดวิตามินดี และภาวะขาดวิตามินเค มาวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (multivariate regression analysis) แบบบังคับเลือก (Enter method) พบว่า อายุ ภาวะขาดวิตามินดี และภาวะขาดวิตามินเค มีความสัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด ส่วนภาวะหลอดเลือดแข็ง พบว่าอายุ ค่าการทำงานของไต และภาวะขาดวิตามินดี ที่มีความสัมพันธ์ (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม (multivariate regression analysis) ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแข็ง

ตัวแปร	ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด		ภาวะหลอดเลือดแข็ง	
	95% CI	P-value	95% CI	P-value
อายุ	0.01-0.02	0.00	0.01-0.03	0.00
ค่าการทำงานของไต	-0.08-0.00	0.33	-0.01-(-0.00)	0.01
เบาหวาน	-0.12-0.34	0.07	-0.16-0.21	0.78
ภาวะขาดวิตามินดี	-0.44-(-0.02)	0.03	-0.46-(-0.03)	0.02
ภาวะขาดวิตามินเค	0.07-0.53	0.01	-0.18-0.31	0.60

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่าระดับ dp-ucMGP เพิ่มขึ้นตามระดับการทำงานของไตที่ลดลง และเพิ่มมากขึ้นตามระยะของไตเรื้อรัง เมื่อนำมาวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม โดยใช้อายุ ค่าการทำงานของไต ระดับแคลเซียมในเลือด ภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด และภาวะหลอดเลือดแข็ง พบว่าการทำงานของไตเป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับระดับ dp-ucMGP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) และเมื่อใช้ค่า dp-ucMGP ที่มากกว่า 400 pmol/L เพื่อวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินเค พบว่าในการศึกษานี้มีผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินเคถึงร้อยละ 85.5 สำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังพบที่มีความชุกของภาวะหลอดเลือดแข็งและภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดค่อนข้างสูง (ร้อยละ 46.34 และ 63.41 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามมีเพียงภาวะขาดวิตามินเคระดับที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด ส่วนภาวะหลอดเลือดแข็งกับการขาดวิตามินเคนั้นไม่มีความสัมพันธ์กันทางสถิติ

เมทริกซ์กลาโปรตีน (MGP) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ยับยั้งการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือด โดยอาศัยวิตามินเคช่วยในการเปลี่ยนแปลงให้เป็นโปรตีนพร้อมใช้ในการทำงาน ผ่านกระบวนการ γ -carboxylation โดยระดับ dp-ucMGP ซึ่งเป็น MGP รูปแบบไม่พร้อมใช้สามารถนำมาใช้เป็นตัวแทนของระดับวิตามินเคในร่างกายได้ เนื่องจากได้มีการศึกษาก่อนหน้านี้⁶ พบว่า dephosphorylated uncarboxylated (dp-ucMGP) มีการเปลี่ยนแปลงตามระดับวิตามินเค โดยเมื่อให้วิตามินเคเสริม จะทำให้ระดับ dp-ucMGP ลดลง และเมื่อให้ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของวิตามินเค (vitamin K antagonist) จะทำให้ระดับ dp-ucMGP เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับ MGP ในรูปแบบอื่นๆ จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงตามการให้วิตามินเคเสริม หรือการให้ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของวิตามินเค

สำหรับภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Schurgers และคณะ²¹ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 2-5 รวมไปถึงผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด จำนวน 107 ราย โดยใช้ค่า dp-ucMGP พบว่าค่า dp-ucMGP จะเพิ่มขึ้นตามระยะของไตเรื้อรัง โดยจะเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 4 ขึ้นไปและค่า

dpucMGP จะสัมพันธ์กับคะแนนของภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด ซึ่งการศึกษานี้ใช้การฉายภาพเอกซเรย์ที่ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray) เพื่อดูหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องว่ามีภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดูภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดแดงใหญ่ และพบว่าระดับ dp-ucMGP สัมพันธ์กับค่าการทำงานของไต โดยค่าการทำงานของไตลดลงโดยสัมพันธ์กันในทิศทางกลับ เมื่อใช้การแจกแจงแบบเลขชี้กำลัง ($r^2=0.268$, $p<0.0001$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของเราที่ให้ผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกันก็คือระดับ dp-ucMGP จะเพิ่มขึ้นตามระยะของไตเรื้อรังที่เพิ่มมากขึ้น และพบว่าระดับ dp-ucMGP สัมพันธ์กับค่าการทำงานของไต โดยค่าการทำงานของไตลดลงโดยสัมพันธ์กันในทิศทางกลับ เมื่อใช้การแจกแจงแบบเลขชี้กำลัง ($r^2=0.117$, $p=0.002$) นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าภาวะขาดวิตามินเคสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด ($p=0.01$) เมื่อนำมาวิเคราะห์ถดถอยพหุนาม โดยใช้อายุ ค่าการทำงานของไต ระดับแคลเซียมในเลือด ภาวะขาดวิตามินเค และขาดวิตามินดีมาวิเคราะห์

อย่างไรก็ดีการศึกษาเรื่องการให้วิตามินเคเสริมเพื่อป้องกันหรือยับยั้งภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยังมีน้อยและเป็นเพียงการศึกษาเล็กๆ เช่น การศึกษาหนึ่งที่ทำเรื่องการให้วิตามินเคชนิด menaquinone-7 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด²⁸ 200 ราย พบว่าการให้วิตามินเคสามารถลดระดับ dp-ucMGP ได้ โดยขึ้นกับขนาดวิตามินเคเสริมที่ให้คือ menaquinone-7 ในขนาด 1,080 ไมโครกรัม สามารถลดระดับ dp-ucMGP ได้มากที่สุดถึงร้อยละ 46 แต่การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดแต่อย่างใด เป็นต้น แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาใดที่มีการให้วิตามินเคเพื่อลดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หรือเพื่อลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง ยังคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ตารางที่ 7 แสดงผลการเปรียบเทียบการศึกษาของ Schurgers และคณะ และการศึกษานี้

ตารางที่ 7 แสดงผลการเปรียบเทียบผลการศึกษาของ Schurgers และคณะ และการศึกษานี้

	ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด	
	อายุ 95%CI	dp-ucMGP 95% CI
Schurgers และคณะ ²¹	0.03-0.07; p<0.001	0.00-0.001; p=0.003
การศึกษานี้	-27.12-11.70; p=0.43	-390.96-541.62; p=0.75

สำหรับภาวะหลอดเลือดแข็งเป็นสาเหตุของการป่วยและเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในประชากรทั่วไป และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง^{29, 30} มีเครื่องมือหลายอย่างที่ใช้วัดภาวะหลอดเลือดแข็ง ทั้ง pulse wave velocity (PWV), ankle brachial index (ABI) และ cardio-ankle vascular index (CAVI)^{20, 31-32} เช่น การศึกษาของ Edward และคณะ²⁷ พบว่า ระดับ dp-ucMGP ที่สูงมีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแข็ง พบว่าระดับ dp-ucMGP กับภาวะหลอดเลือดแข็ง มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ซึ่งมีความแตกต่างกับการศึกษานี้ ซึ่งอาจสามารถอธิบายสาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษามีความแตกต่างกันได้ เนื่องจาก Edward และคณะ ได้รวมประชากรที่มีค่าการทำงานของไตที่ปกติเข้ามาด้วย ซึ่งทำให้พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ dp-ucMGP ของการศึกษามีค่าต่ำกว่าการศึกษานี้ และการตรวจวัดภาวะหลอดเลือดแข็งใช้ PWV ในการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดแข็ง PWV มักถูกนำมาใช้วัดภาวะหลอดเลือดแข็งในหลายการศึกษา แต่ความแม่นยำของเครื่องมือนี้ถูกรบกวนด้วยความดันโลหิตของผู้ถูกทดสอบขณะที่ทำการตรวจวัด³³ เพื่อแก้ปัญหาในการศึกษานี้จึงใช้ CAVI ในการตรวจวัดภาวะหลอดเลือดแข็ง เพราะ CAVI จะปรับความดันโลหิตแล้วคำนวณเป็นค่าออกมาแล้วแสดงผลทำให้ความดันโลหิตไม่รบกวนการแปลผล นอกจากนี้ Edward และคณะ ไม่ได้แสดงความสัมพันธ์ หรือผลของภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดที่มีต่อภาวะหลอดเลือดแข็ง แต่จากการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแข็งจะมีคะแนนของแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดแดงที่ช่องท้องสูงกว่าผู้ที่ไม่มีความดันโลหิตสูง โดยคะแนนเฉลี่ยของแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดแดงที่ช่องท้องในผู้ที่มีภาวะหลอดเลือดแข็งเท่ากับ 10.03 ± 7.43 เทียบกับผู้ที่ไม่มีความดันโลหิตสูง คือ 2.98 ± 4.26 ($p<0.001$) หรือจากการศึกษาของ Albu และคณะ²⁶ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ MGP และภาวะหลอดเลือดแข็งในผู้หญิงหมดประจำเดือน 144 ราย โดยใช้ PWV เป็นตัวชี้วัดภาวะหลอดเลือดแข็ง ซึ่งก็พบว่าระดับ MGP ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง เป็นต้น ในตารางที่ 8 ได้สรุปผลการศึกษาก่อนหน้า และการศึกษานี้ระหว่างความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหลอดเลือดแข็งกับ MGP ในรูปแบบต่างๆ

ตารางที่ 8 ตารางสรุปผลการศึกษาแสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหลอดเลือดแข็ง และ MGP ในรูปแบบต่างๆ

	ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหลอดเลือดแข็งและ MGP		
	เครื่องมือวัดภาวะหลอดเลือดแข็ง	รูปแบบ MGP	95% CI
Herman และคณะ ¹¹	PWV	ucMGP	NS*
Albu และคณะ ²⁶	PWV	MGP	NS*
Edward Pivin และคณะ ²⁷	PWV	dp-ucMGP	0.11-0.28 p<0.001
การศึกษานี้	CAVI	dp-ucMGP	-15.86-947.95 p=0.06

*NS = non significant

สำหรับการศึกษาการให้วิตามินเค เพื่อช่วยลดภาวะหลอดเลือดแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก็ยังมีเพียงหนึ่งการศึกษาที่ทำให้กลุ่มประชากรทั่วไปที่การทำงานของไตปกติ³⁴ ที่ทำในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 244 ราย เปรียบเทียบการให้วิตามินเคชนิด menaquinone-7 180 ไมโครกรัม กับกลุ่มยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ให้วิตามินเคเสริมสามารถลดระดับ dp-ucMGP ได้ถึงร้อยละ 50 และสามารถลดภาวะหลอดเลือดแข็งที่ประเมินจาก PWV ที่ตำแหน่งหลอดเลือดแดงคาโรติดได้ในกลุ่มที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอยู่เดิมก่อนการให้วิตามินเคเสริม

การให้วิตามินเคเสริมเพื่อเพิ่มการทำงานของ MGP หรือลดระดับ dp-ucMGP เพื่อชะลอภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด และภาวะหลอดเลือดแข็ง และเพื่อลดอัตราการป่วยหรืออัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

5.2 สรุปผลการศึกษา

ระดับ dp-ucMGP เพิ่มมากขึ้นตามระดับการทำงานของไตที่ลดลง และค่าเฉลี่ยของระดับ dp-ucMGP เพิ่มมากขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่ามี ความชุกของภาวะขาดวิตามินเคสูงถึงร้อยละ 85.5 โดยพบว่าความชุกเพิ่มมากขึ้นตามระยะของโรคไตเรื้อรัง และภาวะขาดวิตามินเคมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด

ดังนั้นระดับ dp-ucMGP และภาวะขาดวิตามินเคน่าจะสามารถนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดการเกิดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ ส่วนการให้วิตามินเคเสริมเพื่อช่วยลดภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด หรือภาวะหลอดเลือดแข็งได้หรือไม่ และเพื่อลดอัตราการป่วยหรืออัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

5.3 จุดแข็งของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยที่ศึกษาหาความชุกของภาวะขาดวิตามินเค และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างวิตามินเคกับภาวะหลอดเลือดแข็ง และแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด ซึ่งทั้งสองภาวะเป็นสาเหตุสำคัญของการป่วยและการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

5.4 ข้อจำกัดของการศึกษา

5.4.1 ข้อจำกัดเรื่องเวลาและค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ dp-ucMGP เนื่องจากจำเป็นต้องส่งเลือดไปตรวจระดับ dp-ucMGP ที่ประเทศเนเธอร์แลนด์ จำเป็นต้องส่งเลือดไปในครั้งเดียวกัน เพื่อประหยัดค่าใช้จ่าย

5.4.2 ยังไม่มีค่าที่เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินเคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ใน การศึกษานี้ใช้ค่าอ้างอิงจากบริษัทที่ตรวจระดับ dp-ucMGP

5.4.3 รวบรวมผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 4 และ 5 ได้ไม่มาก อาจทำให้ข้อมูลไม่ครอบคลุมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมด (ส่วนมากเป็นผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 3 ถึงร้อยละ 63.41)

5.4.4 ไม่สามารถตรวจ CAVI และฉายภาพเอกซเรย์ที่ช่องท้องทางด้านข้าง (lateral abdominal x-ray) ได้ในบริเวณใกล้เคียงกัน ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับความสะดวกเท่าที่ควร

5.5 ข้อเสนอแนะ

หากสามารถตรวจระดับ dp-ucMGP ได้เอง ก็จะประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจ ตัดปัญหาข้อจำกัดทางเวลา และจะสามารถรวบรวมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้มากขึ้น และสามารถต่อยอดการศึกษา เช่น การให้วิตามินเคเสริม แล้วติดตามภาวะแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดได้



รายการอ้างอิง

1. McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2013;5(11):4390-8.
2. Holden RM, Morton AR, Garland JS, Pavlov A, Day AG, Booth SL. Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):590-7.
3. Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, Moonen M, Smelten N, Medart L, et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC nephrology*. 2014;15:145.
4. Stankowiak-Kulpa H, Krzyzanowska P, Koziol L, Grzymislowski M, Wanick-Kossowska M, Moczko J, et al. Vitamin K status in peritoneally dialyzed patients with chronic kidney disease. *Acta Biochim Pol*. 2011;58(4):617-20.
5. Keyzer CA, Vermeer C, Joosten MM, Knapen MH, Drummen NE, Navis G, et al. Vitamin K status and mortality after kidney transplantation: a cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):474-83.
6. Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood TH, Landewe RB, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(4):811-22.
7. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(7):1453-64.
8. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(7):1606-15.
9. Cheung CL, Sahni S, Cheung BM, Sing CW, Wong IC. Vitamin K intake and mortality in people with chronic kidney disease from NHANES III. *Clinical nutrition*. 2015;34(2):235-40.
10. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol*. 2004;165(5):625-30.

11. Hermans MM, Vermeer C, Kooman JP, Brandenburg V, Ketteler M, Gladziwa U, et al. Undercarboxylated matrix GLA protein levels are decreased in dialysis patients and related to parameters of calcium-phosphate metabolism and aortic augmentation index. *Blood Purif.* 2007;25(5-6):395-401.
12. Cranenburg EC, Brandenburg VM, Vermeer C, Stenger M, Muhlenbruch G, Mahnken AH, et al. Uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP) is associated with coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Thrombosis and haemostasis.* 2009;101(2):359-66.
13. Goolsby MJ. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract.* 2002;14(6):238-42.
14. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132(2):245-50.
15. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2010;55(5):773-99.
16. Schurgers LJ, Spronk HM, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C, et al. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2503-11.
17. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(5):835-44.
18. Theuwissen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr.* 2012;3(2):166-73.
19. Rennenberg RJ, van Varik BJ, Schurgers LJ, Hamulyak K, Ten Cate H, Leiner T, et al. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood.* 2010;115(24):5121-3.

20. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:27-38.
21. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):568-75.
22. Koos R, Krueger T, Westenfeld R, Kuhl HP, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Relation of circulating Matrix Gla-Protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(4):706-13.
23. Parker BD, Schurgers LJ, Vermeer C, Schiller NB, Whooley MA, Ix JH. The association of uncarboxylated matrix Gla protein with mitral annular calcification differs by diabetes status: The Heart and Soul study. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):320-5.
24. Schlieper G, Westenfeld R, Krueger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):387-95.
25. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001;38(4):938-42.
26. Albu A, Fodor D, Bondor C, Craciun AM. Bone metabolism regulators and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas*. 2013;76(2):146-50.
27. Pivin E, Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Guessous I, Ehret G, et al. Inactive Matrix Gla-Protein Is Associated With Arterial Stiffness in an Adult Population-Based Study. *Hypertension*. 2015;66(1):85-92.
28. Caluwe R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1385-90.
29. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
30. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012;82(4):388-400.

31. Park HE, Choi SY, Kim MK, Oh BH. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol.* 2012;60(5):372-6.
32. Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens Res.* 2008;31(10):1921-30.
33. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H, Yamaguchi T, et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):155-68.
34. Knapen MH, Braam LA, Drummen NE, Bekers O, Hoeks AP, Vermeer C. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thrombosis and haemostasis.* 2015;113(5):1135-44.

ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวศิพนันท์ ธรรมรัตน์คุณ

วันเดือนปีเกิด 25 พฤศจิกายน พ.ศ.2524 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานภาพ สมรส

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคไต
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2549 แพทยศาสตร์บัณฑิต

พ.ศ.2555 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY