
Effectiveness of magnesium on endothelial function in CKD stage G4 patients: A Randomized Control Trial

Nawee Naowaprateep, Nuttapol Pattamin

Kidney Excellence Center, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Vascular endothelial dysfunction is associated with cardiovascular complications. Magnesium can improve vascular endothelial function but the evidence in advanced stage chronic kidney disease (CKD) is not clear. This study investigates the effect of magnesium on vascular endothelial function in CKD stage G4 patients

Method: We randomly assigned 21 CKD stage G4 patients to receive magnesium supplement or standard treatment without magnesium supplement for 6 months. The primary outcome was the change in flow mediated dilatation. Secondary outcomes were the change in blood pressure at 6 months and the occurrence of adverse events.

Results: Ten of 21 patients were randomized to standard treatment without magnesium supplement and 11 patients were randomized to magnesium supplement. Median changes in the flow mediated dilatation were -2.35 (IQR 10.06) in the control group and -2.4 (IQR 15.06) in the treatment group ($P=NS$). There was no significant difference in the mean change of systolic blood pressure in either group ($P=0.77$). The mean diastolic blood pressure increased in the control group (2.6 mmHg, SD ± 2.2) and decreased in treatment group (-13.45 mmHg, SD ± 3.8) ($P=0.002$). There was no adverse event in either group.

Conclusion: There was no benefit of magnesium supplement on vascular endothelial function and systolic blood pressure in patients with CKD stage G4. However, a substantial reduction in the diastolic blood pressure was noted in the treatment group.

Keywords: vascular endothelial dysfunction, magnesium, chronic kidney disease

Corresponding author: Nuttapol Pattamin

Email: iamnutmd@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การศึกษาประสิทธิภาพของแมกนีเซียมเสริมต่อการ การทำงานของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดในผู้ป่วย โรคไตเรื้อรังระยะ ๔, การศึกษาแบบสุ่ม

นาวิ เนาวประทีป, ญัฐพล ปัทมินทร์

ศูนย์โรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด แมกนีเซียมสามารถช่วยการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงให้ดีขึ้น ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนสำหรับประโยชน์ของแมกนีเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย การศึกษาวิจัยนี้แสดงผลของแมกนีเซียมต่อการการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 จำนวน 21 จะถูกสุ่มให้ได้รับการรักษามาตรฐานรวมกับการเสริมแมกนีเซียม หรือ ได้รับการรักษามาตรฐานโดยไม่ได้รับการเสริมแมกนีเซียม และติดตามผู้ป่วยนาน 6 เดือน ผลการศึกษาหลักคือการเปลี่ยนแปลงของค่า flow mediated dilatation (FMD) และผลการศึกษารองคือการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 10 คนจาก 21 คนถูกสุ่มเข้ากลุ่มการรักษามาตรฐาน และ ผู้ป่วย 11 คน ถูกสุ่มเข้ากลุ่มการรักษามาตรฐานรวมกับการเสริมแมกนีเซียม ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ FMD คือ -2.35 (IQR 10.6) ในกลุ่มการรักษามาตรฐานและ -2.4 (IQR 15.06) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานรวมกับการเสริมแมกนีเซียม ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติ ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตซิสโตลิกลดลงทั้ง 2 กลุ่มแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.77$) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกเพิ่มขึ้นในกลุ่มการรักษามาตรฐาน (2.6 มิลลิเมตรปรอท, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 2.2) และลดลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานรวมกับการเสริมแมกนีเซียม (-13.45 มิลลิเมตรปรอท, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 3.8) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.002$) ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป: การศึกษาไม่พบประโยชน์ของแมกนีเซียมต่อการการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงด้วยการวัด FMD และความดันโลหิตซิสโตลิก แต่มีผลลดความดันไดแอสโตลิก

คำสำคัญ: การทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด, แมกนีเซียม, โรคไตเรื้อรัง

บทนำ

การทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นในระยะเริ่มแรกก่อนเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการดำเนินโรคจะเริ่มจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดชั้นในสุด เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเป็นเซลล์บุผิวชั้นเดียวซึ่งอยู่ด้านในสุดของหลอดเลือด มีหน้าที่ตอบสนองต่อสัญญาณทางกายภาพ และทางเคมีโดยหลั่งสารที่ควบคุม ความตึงของหลอดเลือด การเกาะติดเซลล์

การเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และการอักเสบของผนังหลอดเลือด ความสำคัญของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดถูกระบุครั้งแรกจากผลของการควบคุมความตึงของหลอดเลือดซึ่งมีผลต่อสมดุลของการสนับสนุนออกซิเจนต่อเนื้อเยื่อต่างๆและความต้องการทางเมตาบอลิซึมผ่านการควบคุมความตึงของหลอดเลือด และ เส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือด มีการศึกษาแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานผิดปกติของเซลล์หลอดเลือด

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ญัฐพล ปัทมินทร์

อีเมล: iamnutmd@hotmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

กับโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือด พบว่าเป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด^{1,2,3,4}

การทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง^{5,6,7} โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการบำบัดทดแทนไตระหว่าง 15-60 ซีซี/นาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่ามีการทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่อ่อนระยะฟอกไต โดยเริ่มรุนแรงขึ้นหลังได้รับการบำบัดทดแทนไต และพบว่าการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดดีขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต⁸ มีการชะลอการทำงานของผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหลายวิธี เช่น การหยุดสูบบุหรี่ การควบคุมความดันโลหิต การให้ยาสเตติน การควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟต เป็นต้น⁹

ในปัจจุบันมีการศึกษาผลของแมกนีเซียมกับการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งพบว่า ภาวะขาดแมกนีเซียมสัมพันธ์กับการทำงานผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด โดยเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดมีการหลั่งไนตริกออกไซด์ลดลง กระตุ้นหลอดเลือดหดตัวโดยกระตุ้นการหลั่ง TGF α , endothelin-1 และกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์เช่น interleukin-1, interleukin-4, interleukin-6 เป็นต้น^{10,11,12,13,14} สามารถตรวจวัดการทำงานของผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดได้หลายวิธีทั้งที่ลวงล้ำเข้าสู่ร่างกายและไม่ลวงล้ำเข้าสู่ร่างกายเช่น flow mediated dilatation^{2,15,16} มีการศึกษาของ Cunha A. และคณะพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคลอไรด์พบว่าการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการเสริมแมกนีเซียมเมื่อเทียบกับยาหลอก¹⁷ Sakaguchi J. และคณะได้ศึกษาผลของการเสริมแมกนีเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 พบว่าภาวะหลอดเลือดแดงตีตันโดยวัดจาก coronary artery calcium score¹⁸ แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มถึงผลของแมกนีเซียมต่อการทำงานของผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การศึกษานี้มีจุดประสงค์หลักเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 จากการเปลี่ยนแปลงของ flow mediated dilatation รวมถึงการศึกษาลดความดันโลหิตและติดตามความปลอดภัยหลังการเสริมแมกนีเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 วัดจุดประสงค์ของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาถึงผลของการเสริมแมกนีเซียมต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4

วิธีการศึกษา

ประชากร

การวิจัยนี้ใช้รูปแบบการวิจัยแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ

4 ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคไตเรื้อรัง ศูนย์โรคไต โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไต และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 31 มีนาคม 2564 และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกบุคคลเข้าในการศึกษา (Inclusion criteria) ได้แก่ อายุ ≥ 50 ปี และ มีอัตราการกรองไต 15- 29 ซีซี/นาที /1.73 ตร.ม ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกละออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) คือ ทานอาหารเสริมที่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบในช่วง 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ECOG score ≥ 3 ระดับแคลเซียม > 10.2 มก./ดล. ระดับฟอสเฟต > 5.5 มก./ดล. ระดับแมกนีเซียม > 2.5 มก./ดล. และ ความดันโลหิตสูงระยะ 3 (ความดันซิสโตลิก ≥ 180 มม.ปรอท หรือ ความดันไดแอสโตลิก ≥ 110 มม.ปรอท) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาเปรียบเทียบการเสริมแมกนีเซียมในผู้ป่วยหญิงที่มีโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาด้วยยาไฮโดรคลอไรด์โซเดียมกับยาหลอก ในประเทศบราซิลของ Cunha A. และคณะ¹⁷ โดยวัดค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า flow mediated dilatation พบว่าค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า flow mediated dilatation 2 กลุ่มเท่ากับ 6 (11.9-5.8 = 6.1) ค่า standard deviation เท่ากับ 4 ทำให้สามารถคำนวณจำนวนประชากรต่อกลุ่มได้ 10 จากการคำนวณทางสถิติจะต้องใช้ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มละ 10 คน รวม 20 คน จำนวนประชากรที่ถอนตัว ร้อยละ 20 ต่อกลุ่ม จะได้จำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษทั้งสิ้น 24 คน

การเสริมแมกนีเซียม

ผู้วิจัยสัมภาษณ์ผู้เข้าร่วมการศึกษากับความสมัครใจโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลโดยเก็บข้อมูล ก่อนสุ่มเลือกเข้ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตหรือกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม โดยใช้แมกนีเซียมยี่ห้อ Bio-Magnesium[®] ซึ่ง 1 เม็ด ประกอบด้วยแมกนีเซียมคาร์บอเนต แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ แมกนีเซียมอะซิเตเตดไตรไฮเดรต โดยได้รับ 1 เม็ด 2 ครั้งต่อวัน มีปริมาณแมกนีเซียมรวม 200 มิลลิกรัม ได้รับการสนับสนุนจากบริษัท ฟาร์มานอร์ด จำกัด

การเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูล ค่า flow mediated dilatation ก่อนเริ่มการศึกษาและ ที่ 6 เดือนหลังการสุ่มเลือกเข้ากลุ่มการศึกษา ตรวจติดตามผู้ป่วยด้วยการตรวจร่างกาย ติดตามผลข้างเคียงจากการเสริมแมกนีเซียม รวมทั้งติดตามผลเลือด อัลบูมิน, ยูเรีย, ครีเอตินีน, อัตราการกรองไต, แมกนีเซียม, ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด, โซเดียม, โพแทสเซียม, คลอไรด์, ไบคาร์บอเนต,

แคลเซียม, ฟอสเฟต เดือนที่ 1, 2-5 และ 6 ข้อมูลที่เก็บในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ และ โรคหลอดเลือดส่วนปลาย, ประวัติการสูบบุหรี่ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ตรวจเลือดระดับของอัลบูมิน, ยูเรีย ครีเอตินิน อัตราการกรองไต ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ แมกนีเซียม ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต แคลเซียม ฟอสเฟต ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ข้อมูลผลข้างเคียงหลังได้รับการเสริมแมกนีเซียมเช่น ท้องเสีย ภาวะแมกนีเซียมเกิน

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) คือ ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ Flow mediated dilatation โดยตรวจก่อนที่ผู้ป่วยก่อนเข้าการศึกษา และ ตรวจติดตามอีกครั้งหลังเข้าร่วมการศึกษาครบ 6 เดือน เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ Flow mediated dilatation ผลลัพธ์รอง (Secondary outcome) คือ

$$\frac{\text{เส้นผ่านศูนย์กลางที่กว้างที่สุดหลังรัดแขน} - \text{เส้นผ่านศูนย์กลางที่กว้างที่สุดก่อนรัดแขน}}{\text{เส้นผ่านศูนย์กลางที่กว้างที่สุดก่อนรัดแขน}} \times 100$$

โดยตรวจก่อนที่ผู้ป่วยเริ่มการศึกษา และ ตรวจอีกครั้งหลังครบ 6 เดือน เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของ flow mediated dilatation การวัดความดันโลหิตใช้ ค่าเฉลี่ย 3 ครั้งจากการวัด Office blood pressure ในท่านั่ง ตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ.2562²¹

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลจะได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและ บันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลด้วยโปรแกรม IBM SPSS Statistics version 22 จากนั้นนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด เพื่อแสดงผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Student T test, Mann-Whitney U test และFischer exact test ตามความเหมาะสมของข้อมูลค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติกำหนดไว้ที่ $p < 0.05$

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตก่อนเข้าการศึกษา และที่ 6 เดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา และผลข้างเคียงของการเสริมแมกนีเซียม

วิธีการตรวจการทำงานของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (flow mediated dilatation) เป็นการตรวจการทำงานของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด โดยให้ผู้เข้าร่วมการศึกษานอนราบในท่าที่สบาย นาน 10 นาที ใช้หัวตรวจ linear array ของเครื่องอัลตราซาวด์หาหลอดเลือดแดงbrachialแขนขวา เหนือต่อ antecubital fossa 5 ซม.ในแนวยาว วัดเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดเลือด brachial บริเวณที่กว้างที่สุด หลังจากนั้น วัดความดันผู้ป่วย 2 ครั้ง หาค่าเฉลี่ยของความดันซิสโตลิก และ รัด cuff เพิ่มอีก 50 มม.ปรอท เหนือต่อความดันซิสโตลิก นาน 5 นาที กระตุ้นภาวะ reactive hyperemia ตรวจยืนยันว่ามีการไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้นด้วย pulse wave Doppler และตรวจวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางด้วยวิธีก่อนนี้ คำนวณค่า FMD ด้วยสูตรคำนวณ^{19,20}

ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ4 เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งหมด 21 คน อยู่ในกลุ่มได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 10 คน และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม 11 คน อายุเฉลี่ย 71 ปี และ 73 ปี ตามลำดับ มีดัชนีมวลกาย 24 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 24.2 กิโลกรัมต่อตารางเมตรตามลำดับ มีผู้ป่วยสูบบุหรี่ 1 คน ในแต่ละกลุ่ม ความดันโลหิตเฉลี่ย 134/73 มิลลิเมตรปรอท และ 132/83 มิลลิเมตรปรอท มีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูง ทุกคน โรคเบาหวานชนิดที่2 6คนในแต่ละกลุ่ม โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี 1 คนในแต่ละกลุ่ม และไม่พบโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายทั้ง 2 กลุ่ม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบว่าระดับของ แคลเซียม ฟอสเฟต ฮอรโมนพาราไธรอยด์ แมกนีเซียม ฮีโมโกลบิน อัลบูมิน ครีเอตินิน ค่าอัตราการกรองไต ของทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติ จากตารางที่ 1

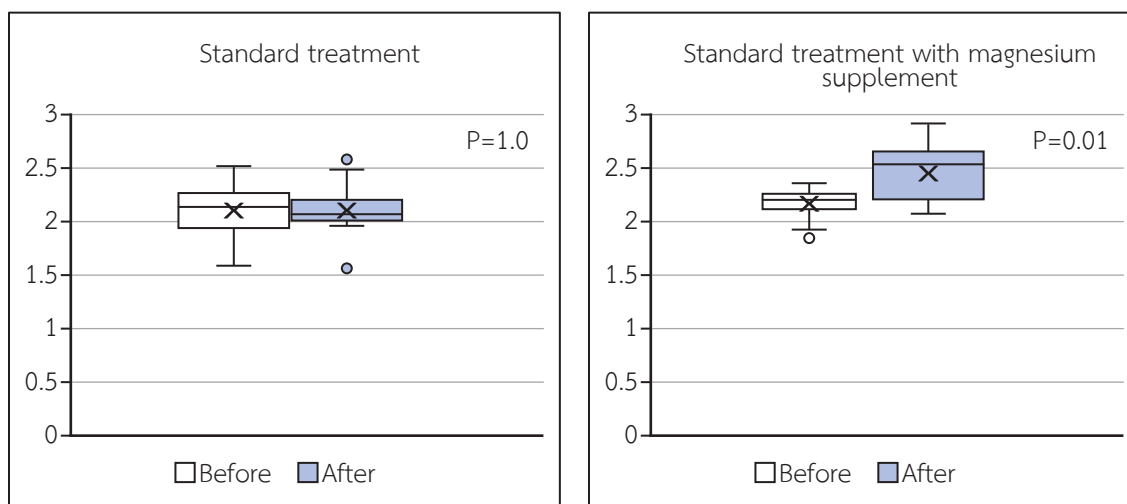
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

	All (n=21)	Standard treatment (n=10)	Standard treatment with magnesium supplement (n=11)
Sex (female, %)	10 (47.6%)	4 (40%)	6 (55%)
Age (years)	72±7	71±7	73±6
BMI (Kg/M ²)	24.3±3.4	24.±3.8	24.16±3.0
Current smoker (n, %)	2(9.5%)	1(9%)	1 (9%)
Mean SBP (mmHg)	133±11	134±12	132±11
Mean DBP (mmHg)	78±9	73±8	83±7
Co-morbidities (n, %)			
HT	21(100%)	10 (100%)	11 (100%)
T2DM	12(57%)	6 (60%)	6 (55%)
CAD	2(9.5%)	1 (10%)	1 (9%)
PAD	0	0	0
Baseline laboratory data			
Calcium (mg/dl)	9.5±0.5	9.4±0.8	9.5±0.3
Phosphate (Mg/dl)	3.3±0.6	3.4±0.5	3.3±0.6
PTH (pg/dl)	109±51	110±38	108±62
Magnesium (mg/dl)	2.13±0.22	2.10±0.20	2.15±0.15
Hemoglobin (g/dl)	11.4±1.5	11.4±1.6	11.5±1.5
Albumin (g/dl)	4.2±0.3	4.1±0.4	4.3±0.3
Creatinine (mg/dl)	2.60±0.62	2.68±0.71	2.56±0.5
eGFR (mL/min/1.73m ²)	21.93±5.44	21.91±5.01	21.56±6.0

Abbreviations: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HT, hypertension; T2DM, type 2 diabetes mellitus; CAD, coronary artery disease; PAD, peripheral arterial disease; PTH, parathyroid hormone; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

ระดับแมกนีเซียมในเลือดในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการรักษาเฉลี่ย 2.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และหลังติดตามเดือนที่ 6 คือ 2.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับ

การเสริมแมกนีเซียมเฉลี่ย 2.15 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และหลังติดตามเดือนที่ 6 2.46 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.01) จากแผนภูมิที่ 1



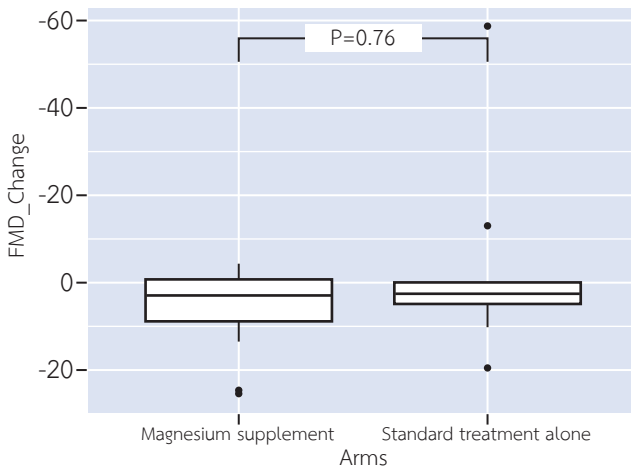
แผนภูมิที่ 1 Box plot แสดงเปรียบเทียบระดับแมกนีเซียมเฉลี่ยก่อนการศึกษาและหลังเดือนที่ 6

ก่อนเริ่มการศึกษาผู้เข้าร่วมทุกคนจะได้รับการวัดค่า Flow mediated dilatation (FMD) ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักของการศึกษา และความดันโลหิตซึ่งเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษา ตรวจซ้ำอีกครั้งหลังเดือนที่ 6 ของการเข้าร่วมการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงทั้งในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรัง และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังมีค่ามัธยฐานของค่าร้อยละ FMD ก่อนการศึกษา 6.95 และติดตามที่หลังเดือนที่ 6 3.1 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.13$) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมมีค่ามัธยฐานของค่าร้อยละ FMD ก่อนการศึกษา 4.90 และติดตามที่หลังเดือนที่ 6 2.45 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.16$) ซึ่งค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ FMD -2.35 (IQR 10.6) ในกลุ่มการรักษามาตรฐานและ -2.4 (IQR 15.06) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมไม่พบความแตกต่าง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ($P=0.76$) การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตในส่วนความดันซิสโตลิกพบว่ากลุ่มได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังมีค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิกก่อนการศึกษา 134 มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกก่อนการศึกษา 73 มิลลิเมตรปรอท และเมื่อติดตามหลังเดือนที่ 6 ได้ 132 มิลลิเมตรปรอท และ 73 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.77$ และ 0.84 ตามลำดับ) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียมพบว่าค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิกก่อนการศึกษาและหลังเดือนที่ 6 คือ 132 และ 129 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.44$) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกก่อนการศึกษาและหลังเดือนที่ 6 คือ 81 และ 69 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับโดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.006$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.002$) จากตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ flow mediated dilatation และ ความดันโลหิต

	Standard treatment			Standard treatment with magnesium supplement			Between group comparisons (p-value)
	Baseline	Final	P-value	Baseline	Final	P-value	
FMD (%) (Median,IQR)	6.95 (8.18)	3.10 (4.2)	0.13	4.90 (11.9)	2.45 (7.6)	0.16	0.76
Mean SBP (Mean, (SD))	134 (12)	132 (10)	0.77	132 (11)	129 (11)	0.44	0.77
Mean DBP (Mean, (SD))	73 (8)	73 (7)	0.84	81 (7)	69 (11)	0.006	0.002



แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่า FMD ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังและกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับโรคไตเรื้อรังร่วมกับการเสริมแมกนีเซียม

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังเข้าร่วมการศึกษา ไม่พบภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูงเกิน 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถ่ายเหลว คลื่นไส้หรืออาเจียน ผื่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ เสียชีวิตในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ได้ศึกษาผลของการให้แมกนีเซียมเสริมต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 โดยศึกษาด้วยการเปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่า FMD เป็นผลลัพธ์หลัก พบว่าในกลุ่มที่ได้รับแมกนีเซียมเสริมและกลุ่มควบคุม มีการลดลงของค่า FMD โดยที่ความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.76$) ซึ่งทั้งนี้สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุหลัก 2 ประการ ประการแรกคือผู้ป่วยที่เป็นไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 นั้นมีพยาธิกำเนิดในการเกิดการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดผิดปกติมาจากหลายกลไก ซึ่งส่วนหนึ่งเกิดจากการอักเสบที่มีมากขึ้น อันเกิดจากการคั่งของของเสีย (Uremic toxin) ทำให้การให้แมกนีเซียมเสริมนั้นอาจไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหลอดเลือดได้เหมือนการศึกษาก่อนหน้านี้ ประการที่สอง การศึกษานี้ใช้เวลาในการศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งเทียบเท่ากับการศึกษาของ Cunha และคณะ แต่ทว่าในการศึกษาดังกล่าวนี้เป็นกลุ่มที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ซึ่งในประชากรที่มีโรคไตเรื้อรังอาจจะต้องใช้เวลานานกว่านั้นจึงจะเห็นการเปลี่ยนแปลง ดังเช่นในการศึกษาของ Sakaguchi และคณะที่ต้องติดตามผู้ป่วยไปนานถึง 2 ปี จึงจะพบความแตกต่างของการปริมาณแคลเซียมที่เกาะหลอดเลือดหัวใจ

ในส่วนของผลลัพธ์รองเรื่องการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต

และอาการไม่พึงประสงค์ พบว่ามีการลดลงของทั้งความดันซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิกหลังจากติดตามที่หลัง 6 เดือนเทียบกับก่อนเข้าร่วมการศึกษาแต่พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะความดันไดแอสโตลิก จากหลายการศึกษาพบว่าแมกนีเซียมมีผลต่อการลดความดันโลหิตแต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้คำนวณจำนวนประชากรเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อความดันโลหิตและตลอดช่วงที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการติดตามอนุญาตให้มีการปรับยาความดันโลหิตเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาที่ออกแบบอย่างรัดกุมเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อความดันโลหิตในอนาคต จากการติดตามไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสองกลุ่ม

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้วยกัน 3 ประการอันได้แก่ ประการที่หนึ่ง คือปริมาณการให้แมกนีเซียม เนื่องด้วยการศึกษานี้ทำในกลุ่มประชากรโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ทำให้ได้รับแมกนีเซียมในปริมาณไม่มากนักทำให้ระดับแมกนีเซียมในเลือดสูงขึ้นจนถึงระดับค่าสูงสุดของค่าปกติ ทำให้ปริมาณแมกนีเซียมที่ใช้ในการศึกษานี้มีปริมาณน้อยกว่าการศึกษาอื่น ประการที่สอง กลุ่มประชากรที่ศึกษาเป็นกลุ่มประชากรโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ซึ่งมีภาวะการอักเสบของหลอดเลือดจากหลายกลไกทำให้ไม่เห็นผลของการให้แมกนีเซียมเสริมอย่างชัดเจน และประการที่สามคือระยะเวลาการศึกษาที่สั้น ทำให้อาจไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน ดังนั้นทางผู้วิจัยเสนอว่าการศึกษาในอนาคตควรเลือกกลุ่มประชากรที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 หรือใช้ระยะเวลาการติดตามที่นานขึ้น

สรุป

จากการศึกษานี้ไม่พบว่าแมกนีเซียมมีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 และอาจมีผลต่อความดันโลหิตโดยเฉพาะความดันไดแอสโตลิกซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาที่ออกแบบอย่างรัดกุมเพื่อดูผลของแมกนีเซียมต่อความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง สามารถให้แมกนีเซียมเสริมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4 ด้วยขนาดของแมกนีเซียมรวม 200 มิลลิกรัมต่อวัน ได้อย่างปลอดภัยโดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือของบุคลากรหลายฝ่าย โดยเฉพาะอาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย นาวาอากาศโทณัฐพล ปัทมินทร์ ที่ได้ให้ข้อเสนอแนะ แนวคิด และแก้ไขจุดบกพร่องต่างๆ งานวิจัยสำเร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณพยาบาลไตเทียมและเจ้าหน้าที่ศูนย์โรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ที่มีส่วนในการดูแลผู้เข้าร่วมการศึกษา ให้กำลังใจ และ ให้คำปรึกษาต่างๆ

ขอขอบคุณนาวาอากาศตรีหญิงสุทธิดา วงศ์ชุมพิศ เรืออากาศเอกหญิงภัทรวัลย์ บำรุงศักดิ์ศิลป์และ เจ้าหน้าที่ห้องตรวจคลื่นความถี่สูง กองรังสีกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศที่ช่วยอนุเคราะห์และอำนวยความสะดวกในการตรวจ Flow mediated dilatation

ขอขอบคุณบริษัทฟาร์มานอร์ จำกัด ที่สนับสนุนแมกนีเซียมสำหรับงานวิจัย โดยให้อิสระกับผู้วิจัยในการดำเนินการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*.2003; 196(3):430–43.
- Lerman Amir, Zeiher Andreas M. Endothelial Function. *Circulation*. 2005;111(3):363–8.
- Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(1):1–10.
- Favarato D, da Luz PL. Chapter 34 - Endothelial Function and Cardiovascular Risk Factors. In: Da Luz PL, Libby P, Chagas ACP, Laurindo FRM, editors. *Endothelium and Cardiovascular Diseases* [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2021 Apr 18]. p. 513–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128123485000349>
- Wu-Wong JR. Endothelial dysfunction and chronic kidney disease: treatment options. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl*. 2008;9(9):970–82.
- Annu M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellström B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2005;18(6):721–6.
- Zoccali C. Endothelial Dysfunction and the Kidney: Emerging Risk Factors for Renal Insufficiency and Cardiovascular Outcomes in Essential Hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4 suppl 2):S61–3.
- Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):446–51.
- Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015;7(11):719–41.
- ter Braake Anique D., Shanahan Catherine M., de Baaij Jeroen H.F. Magnesium Counteracts Vascular Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(8):1431–45.
- Wolf FI, Trapani V, Simonacci M, Ferré S, Maier JA. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magn Res*. 2008;21(1):58–64.
- Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1724.
- Pearson PJ, Evora PR, Secombe JF, Schaff HV. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):967–72.
- Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J*.2012;5(Suppl_1):i52–61.
- Flammer Andreas J., Anderson Todd, Celermajer David S., Creager Mark A., Deanfield John, Ganz Peter, et al. The Assessment of Endothelial Function. *Circulation*. 2012;126(6):753–67.
- Tanaka Atsushi, Tomiyama Hirofumi, Maruhashi Tatsuya, Matsuzawa Yasushi, Miyoshi Toru, Kabutoya Tomoyuki, et al. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. *Hypertension*. 2018;72(5):1060–71.
- Cunha AR, D'El-Rei J, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *J Hypertens*. 2017;35(1):89–97.
- Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, Monden C, Oka T, Yamaguchi S, et al. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2019;30(6):1073–85.
- Stout M. Flow-mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2009;26(7):832–41.
- Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2–12.
- Thai HT Guideline 2019.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: http://www.thaiheart.org/images/column_1563846428/Thai%20HT%20Guideline%202019.pdf
- CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>