

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG4780213

ชื่อโครงการ : การศึกษาประสิทธิผล ความปลอดภัยและเภสัชจลนศาสตร์ของแอลฟาไลโปอิกแอซิดต่อพัฒนาการการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยชาวไทยที่มีเบาหวานชนิดที่ 2

นักวิจัย : ผศ. ดร. สุพัตรา ปรศุพัฒนา, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail Address : psupatra@kku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : กรกฎาคม 2547 - มิถุนายน 2549 (ต่อโครงการถึง กุมภาพันธ์ 2550)

ภาวะแทรกซ้อนทางไตเป็นภาวะคุกคามอย่างหนึ่งที่พบได้ในผู้ป่วยเบาหวาน แม้ในรายที่มีการควบคุมน้ำตาลได้ดียังคงพบการทำลายเซลล์ได้อย่างต่อเนื่องอันเป็นผลจากระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระและภาวะเครียดออกซิเดชัน การศึกษาครั้งนี้ได้รับการออกแบบในรูปแบบของ randomized double-blind placebo-controlled clinical trial เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของแอลฟาไลโปอิกแอซิด (ALA) ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชันต่อการพัฒนาการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเบาหวาน อาสาสมัครผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 38 รายจากคลินิกเบาหวานโรงพยาบาลวชิรพยาบาลที่ผ่านการคัดกรองถูกแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ กันและได้รับยาหลอกหรือ ALA ขนาดต่างๆ (300, 600, 900 และ 1200 มิลลิกรัมต่อวัน) ทำการประเมินผลทุกสองเดือนเพื่อติดตามระดับน้ำตาล ตัวชี้วัดทางคลินิกและตัวชี้วัดภาวะเครียดออกซิเดชัน ผลการศึกษาหลังครบกำหนด 6 เดือนพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร, ระดับ HbA1c และระดับเอนไซม์ตับในกลุ่มที่ได้รับ ALA มีแนวโน้มลดลงสัมพันธ์กับขนาดที่ได้รับแต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มยาหลอก พบการคงที่ของระดับตัวชี้วัด $\text{PGF}_{2\alpha}$ -isoprostanes ($\text{F}_{2\alpha}$ -IsoP) ในปัสสาวะจากกลุ่มที่ได้รับ ALA โดยระดับยังคงเพิ่มในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกแสดงถึงฤทธิ์ยับยั้งการเกิด lipid peroxidation โดย ALA ในอาสาสมัครผู้ป่วยเบาหวาน ส่วนระดับตัวชี้วัด 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในปัสสาวะ ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ALA และยาหลอก เช่นเดียวกับระดับ microalbumin และ serum creatinine ที่ไม่พบความแตกต่างเช่นกัน ในการประเมินความปลอดภัยพบการเกิดอาการข้างเคียงได้แก่ ผื่นแดงและเบื่ออาหาร อาสาสมัครผู้ป่วยมีความทนต่อยาได้ดี การศึกษาครั้งนี้ยังได้แสดงค่าตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แก่ $C_{\max}$, $t_{\max}$, $t_{1/2}$ และ AUC ผลการศึกษาครั้งนี้ได้แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ALA ต่อการควบคุมน้ำตาลและภาวะเครียดออกซิเดชันในผู้ป่วยเบาหวาน

คำสำคัญ : เบาหวาน, ภาวะแทรกซ้อนทางไต, เภสัชจลนศาสตร์, alpha-lipoic acid, $\text{PGF}_{2\alpha}$ -isoprostanes, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine,

ABSTRACT

Project Code : MRG4780213

Project Title : Study of Kinetics, Safety and Effectiveness of DL- α -Lipoic Acid on Progressive Diabetic Nephropathy in Thai Patients with Diabetes Mellitus Type II

Investigator : Assistant Professor Dr. Supatra Porasuphatana
Faculty of Pharmaceuſtical Sciences, Khon Kaen University

E-mail Address : psupatra@kku.ac.th

Project Period : July 2004 - June 2006 (Extended to February 2007)

Diabetic nephropathy has been considered as an important complication significantly found among patients who suffer from diabetes mellitus (DM). Despite well-controlled blood glucose levels, renal cell deterioration still takes place via several mechanisms including excessive generation of reactive oxygen species (ROS). In this study, a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to investigate the effectiveness of oral supplementation of DL-alpha-lipoic acid (ALA), a sulfur-containing antioxidant, on the progressive diabetes nephropathy in diabetic patients was conducted. Thirty eight outpatients with DM type 2 from Diabetic Clinic, Warinchamrap hospital, were recruited and randomly assigned to either placebo or treatment in various doses of 300, 600, 900, and 1200 mg/day ALA for 6 months. Bimonthly follow-ups were scheduled to evaluate the effects of ALA on glucose status, clinical measurements of renal function and oxidative biomarkers. After a 6-month period, fasting blood sugar, HbA1c, liver enzymes trended to decline in which greater reductions were observed with higher doses. The increase of urinary PGF₂ α -Isoprostanes (F₂ α -IsoP), determined by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), was noted in placebo group but not in ALA-treated groups, indicating the suppression of lipid peroxidation by ALA in DM subjects. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels, assayed by high performance liquid chromatography with electrochemical detector (HPLC-ECD), were found to be similar in both placebo and ALA groups as well as urinary microalbumin and serum creatinine. Safety evaluation was closely monitored and recorded and patients were found to be well tolerated despite minor side effects such as loss of appetite and skin rash. Pharmacokinetic parameters of ALA, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, and AUC, following oral administration were also demonstrated.

Results from this study showed the benefits of ALA both in glucose status and oxidative stress-related deterioration in DM patients.

Keywords : diabetes, diabetic nephropathy, alpha-lipoic acid, PGF₂ α -isoprostanes, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, pharmacokinetics