

Research Article

ผลของภาวะอ้วนต่อระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมหัวใจของ ผู้ป่วยที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง

Effect of obesity on cardiac autonomic nervous system of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients

วีระศักดิ์ อัสววงอารยะ^{1*} ภัทรวิรินทร์ วรรัฐสุนทร¹ ณัฐชนน พรหมประสิทธิ์¹ นันทนา ขปิลเสถ² สมชัย ชีวินศิริวัฒน์³
และชัชฌ์ทัศน์ บรรลือโชคชัย¹

Weerasak Ussawongaraya^{1*}, Pattaraweerin Woraratsoontorn¹, Natchanon Promprasit¹, Nuntana Spilles²,
Somchai Cheewinsirawat³ and Chissanuthat Bunluechokchai¹

¹ภาควิชาฟิสิกส์อุตสาหกรรมและอุปกรณ์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ
บางซื่อ กรุงเทพฯ 10800

²หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลพรตน์ราชธานี เขตคันนายาว กรุงเทพฯ 10230

³กองแพทย์หลวง พระบรมมหาราชวัง สำนักพระราชวัง เขตพระนคร กรุงเทพฯ 10200

¹Department of Industrial Physics and Medical Instrumentation, Faculty of Applied Science, King Mongkut's University of
Technology North Bangkok, Bangsue, Bangkok 10800

²Dialysis Unit, Nopparatrajathane Hospital, Khanna Yao district, Bangkok, 10230

³Royal Medical Department, Bureau of Royal Household, Phra Nakhon district, Bangkok 10200

*E-mail: weerasaku@kmutnb.ac.th

บทคัดย่อ

ภาวะอ้วนและโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องต่างก็มีผลต่อการ
ทำงานที่บกพร่องของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลร่วมกันของ
ภาวะอ้วนในผู้ป่วยที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ
ศึกษาการเสริมฤทธิ์ของภาวะอ้วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่าง
ต่อเนื่องต่อระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ การทดสอบระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุม
การทำงานของหัวใจแบบไม่รุกรานได้ถูกนำมาใช้ในการศึกษานี้ จากผลการศึกษาพบว่าระดับของความดัน
โลหิตขณะหัวใจบีบตัว และอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักในผู้ป่วยที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง

เนื่องมีค่าสูงกว่าค่าปรกติ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีภาวะอ้วนและไม่มีความอ้วน แสดงว่าภาวะอ้วนไม่มีผลเสริมฤทธิ์ต่อการทำงานที่เพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติกในผู้ป่วยที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม กลับพบว่าการตอบสนองของอัตราการเต้นของหัวใจต่อการหายใจอย่างลึกมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.048$) ในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนแสดงว่าภาวะอ้วนมีผลต่อการทำงานที่ลดลงของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก แต่ในการทดสอบด้วย orthostatic test, valsava ratio, และ 30/15 ratio ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีภาวะอ้วนและไม่มีความอ้วน นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องที่มีภาวะอ้วนพบว่าการตอบสนองของอัตราการเต้นของหัวใจต่อการหายใจอย่างลึกมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับค่าดัชนีมวลกายอย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.377, p = 0.030$) ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าภาวะอ้วนมีส่วนที่ทำให้เกิดความบกพร่องต่อการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกในผู้ป่วยที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง

คำสำคัญ: การฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง ภาวะอ้วน ระบบประสาทอัตโนมัติ อัตราการเต้นของหัวใจ

Abstract

Both the obesity and end stage renal disease (ESRD) treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) had been known as an adverse effect to the cardiac autonomic nervous system. However, previous study did not conduct that obesity deteriorated cardiac autonomic nervous system in CAPD patients. Accordingly, the objective in this study was to investigate whether obesity can reinforce the deteriorated effect on cardiac autonomic nervous system in CAPD patients. Non-invasive techniques for evaluating the cardiac autonomic nervous system were used in this study. The results showed that resting systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) of both CAPD patient groups were higher than normal values but there was not significant difference between obese and non-obese groups. The results also demonstrated that obesity was unable to augment the sympathetic hyperactivity in CAPD patients. However, there was significantly decreased of the heart rate responses to deep breathing ($p = 0.048$). Thus, obesity could induce the parasympathetic hypoactivity in CAPD patients. Unfortunately, the test of orthostatic, valsava ratio, and 30/15 ratio did not show any significant difference in cardiac autonomic nervous system. Besides, for the CAPD patients with obesity, the heart rate responses to deep breathing was inversely correlated with body mass index (BMI) ($r = -0.377, p = 0.030$). Therefore, the outcome from this study indicated that obesity may induce the impairment of parasympathetic activity in CAPD patients.

Keywords: continuous ambulatory peritoneal dialysis, obesity, autonomic nervous system, heart rate

บทนำ

ภาวะอ้วน (obesity) คือ ภาวะที่ร่างกายมีการสะสมของไขมันจนทำให้มีน้ำหนักตัวเพิ่มมากกว่าปรกติ (Yakinciและคณะ, 2000) การสะสมของไขมันที่เพิ่มขึ้นนี้อาจเนื่องมาจากการรับประทานอาหารที่มากเกินไปเป็นประจำหรือการขาดการออกกำลังกาย (Olefsky, 1994) ดังนั้นภาวะอ้วนจึงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและเป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญต่อการเจ็บป่วย ข้อมูลจาก international obesity task force (IOTF) ระบุว่าผู้ที่มีน้ำหนักปรกติจะมีดัชนีมวลกายอยู่ที่ประมาณ $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ ผู้ที่มีน้ำหนักเกินจะมีดัชนีมวลกายอยู่ที่ $25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$ และผู้ที่อยู่ในภาวะอ้วนจะมีดัชนีมวลกายมากกว่า 29.9 kg/m^2 (Jamesและคณะ, 2001) จากการศึกษาพบว่าภาวะอ้วนมีผลทำให้เกิดความแตกต่างในการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ โดย HAและคณะ (2012) พบว่าภาวะอ้วนมีผลทำให้ระบบประสาทซิมพาเทติกมีการทำงานเพิ่มขึ้น ในขณะที่ระบบประสาทพาราซิมพาเทติกมีการทำงานลดลง แต่ Yakinciและคณะ (2000) พบว่าภาวะอ้วนมีผลทำให้ระบบประสาทพาราซิมพาเทติกมีการทำงานลดลงอย่างเดียว ในขณะที่ GrewallและGupta (2011) เสนอว่าภาวะอ้วนมีผลทำให้เกิดการบกพร่องเฉพาะระบบประสาทซิมพาเทติกเท่านั้น

โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease: ESRD) คือ ภาวะที่ไตไม่สามารถทำหน้าที่กำจัดของเสียและนำส่วนเกินได้อย่างเพียงพอจึงทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy: RRT) ในปัจจุบันนอกจากวิธีการผ่าตัดเปลี่ยนไต (kidney transplantation: KT) และการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis: HD) แล้ว การฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) ก็เป็นอีกวิธีการหนึ่งที่มีความนิยม เนื่องจากระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ของประเทศไทยให้ความสำคัญคุ้มครองค่าใช้จ่าย ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่บำบัดด้วย CAPD ก็ยังคงอยู่ในระดับที่สูง ซึ่งสาเหตุหนึ่งที่ยับยั้งของการเสียชีวิตมักเกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (SidhuและDellsperger, 2010) โดยอาจเกิดจากการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ไปควบคุมการทำงานของหัวใจมีความผิดปกติมากขึ้น (Chrapkoและคณะ, 2014) จากการศึกษาพบว่าผลของการบำบัดด้วย CAPD เป็นระยะเวลาที่ยาวนาน มีแนวโน้มทำให้ผู้ป่วยอ้วนขึ้นจากดัชนีมวลกาย (body mass index) และเปอร์เซ็นต์ไขมัน (percentage body fat) มีปริมาณเพิ่มขึ้นแปรผันตรงตามระยะเวลาของการบำบัด (Jagerและคณะ, 2001; Kramerและคณะ, 2006; Zoccali, 2009) โดยอาจเป็นผลจากระดับน้ำตาลเด็ทซ์โตรสในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้นจากการดูดซึมน้ำยาล้างไตผ่านทางผนังหน้าท้อง (Manjiและคณะ, 1990) จากที่กล่าวมาพบว่าผู้ป่วยที่บำบัดด้วย CAPD มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะอ้วนได้ง่าย อีกทั้งภาวะอ้วนและการบำบัดด้วย CAPD ต่างมีผลต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจเช่นเดียวกัน จึงมีความเป็นไปได้ว่าภาวะอ้วนอาจมีผลเสริมต่อความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดด้วย CAPD อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของภาวะอ้วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ

สุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี CAPD ต่อความบกพร่องของการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมหัวใจ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือศึกษาผลของภาวะอ้วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมหัวใจ

วิธีการทดลอง

1. อาสาสมัคร

ในงานวิจัยนี้ศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องจำนวน 53 คน เป็นชาย 28 คน และเป็นหญิง 25 คน จากโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี โดยขั้นตอนต่าง ๆ ของการทดลองได้รับการพิจารณาโดยคณะกรรมการการทำวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี (IRB/IEC reference number 5/2015) อาสาสมัครได้รับรู้ข้อมูลและขั้นตอนของการวิจัยและได้ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษา นอกจากนี้อาสาสมัครสามารถขอออกจากการศึกษาวิจัยได้ตลอดเวลาที่ต้องการ โดยเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าศึกษาในการทดลองนี้มีดังต่อไปนี้ 1) อาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยซึ่งได้รับการล้างไตทางหน้าท้องด้วยการใช้น้ำยาแบบสองถุงที่บรรจุด้วย 1.25 % เค็ซโซโตรสจำนวน 2 ลิตร (Baxter, ประเทศสหรัฐอเมริกา) เพื่อใช้สำหรับกระบวนการดึงน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายหรือ ultrafiltration (UF) และได้รับการฟอกไต 4 รอบต่อวัน 2) อาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยที่มีค่าความพอเพียงของการล้างไต (dialysis adequacy index: Kt/V) มากกว่า 1.7 ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ของ NKF-DOQI (national kidney foundation dialysis outcomes quality initiative) 3) อาสาสมัครที่เข้าร่วมต้องไม่มีภาวะของการติดเชื้อหรือการอักเสบของร่างกาย เช่นการเกิดการอักเสบของเยื่อช่องท้อง เป็นต้น ส่วนอาสาสมัครที่ถูกคัดออกจากการศึกษาในครั้งนี้ได้แก่ 1) อาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (มีค่าความดันโลหิตที่มากกว่า 140/90 มมปรอท แบบไม่คงที่) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะโรคหัวใจ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจเต้นก่อนเวลา (premature contraction) และภาวะ heart block เป็นต้น 2) อาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยซึ่งมีประวัติของการดื่มสุราและสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ข้อมูลทางคลินิกต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ถูกบันทึก ได้แก่ อายุ เพศ และระยะเวลาของการฟอกไต เป็นต้น

การศึกษาคั้งนี้อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาก็ได้รับการตรวจวัดส่วนสูง น้ำหนัก และการวัดเส้นรอบเอว (waist circumference) แล้วจึงแบ่งกลุ่มด้วยดัชนีมวลกาย โดยแบ่งเป็น 1) กลุ่มอาสาสมัครซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ฟอกไตทางหน้าท้องซึ่งมีดัชนีมวลกายปกติ (CAPD normal: CN) จำนวน 32 คน (ชาย 18 คน หญิง 14 คน) และ 2) กลุ่มอาสาสมัครซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ฟอกไตทางหน้าท้องซึ่งมีดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้นมากกว่า 120 เปอร์เซ็นต์ของดัชนีมวลกายปกติ (CAPD obese: CO) จำนวน 21 คน (ชาย 10 คน หญิง 11 คน) อาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกแล้วทั้งหมดได้รับการตรวจวัดสัญญาณชีพ ได้แก่ อุณหภูมิกาย ชีพจร อัตราการหายใจ ความดันโลหิต การตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบมาตรฐาน 12 ลีด จากนั้นอายุรแพทย์โรคหัวใจหรืออายุรแพทย์โรคไตจะเป็นผู้ประเมินความผิดปกติของ

คลื่นไฟฟ้าหัวใจ หากพบความผิดปกติ อาสาสมัครนั้นก็จะถูกตัดออกจากการศึกษา จากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อทำการวิเคราะห์ผลเลือดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและภาวะอ้วน

ในวันก่อนการทดลอง อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้งดยารับประทานภายหลังรับประทานยามื้อก่อนนอนเป็นเวลา 12 ชั่วโมง จาก 20.00 – 8.00 น. เพื่อหลีกเลี่ยงผลของยาที่อาจมีผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ แต่อย่างไรก็ตาม การงดยาเป็นเวลานานกว่านี้อาจส่งผลต่ออาสาสมัครได้ ดังนั้นหลังจากทำการเก็บข้อมูลเรียบร้อยแล้วอาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาตามปกติทันที

2. การบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

การบันทึกสัญญาณคลื่นไฟฟ้าหัวใจของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มถูกเก็บบันทึกในช่วงเช้า เวลาประมาณ 8.00 น ของวันที่ทำการทดลอง โดยเป็นวันที่อาสาสมัครสะดวกต่อการมาโรงพยาบาล ซึ่งได้จัดให้อาสาสมัครนั่งพักผ่อนในห้องพักที่เงียบสงบ และห้องถูกควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ประมาณ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลาอย่างน้อย 20 นาที จากนั้นอาสาสมัครจึงได้รับการวัดสัญญาณชีพด้วยเครื่อง vital sign monitor (Nihon Korden, ประเทศญี่ปุ่น) หลังจากทำการติดอิเล็กโทรดที่ตำแหน่งต่าง ๆ การวัดสัญญาณคลื่นไฟฟ้าหัวใจของอาสาสมัครได้ถูกบันทึกด้วยเครื่องวัดสัญญาณคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Fukuda 800, ประเทศญี่ปุ่น) และถูกวิเคราะห์โดยแพทย์ หากพบความผิดปกติอาสาสมัครต้องถูกตัดออกจากการทดลอง

3. การวัดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมหัวใจ

ในการทดสอบประกอบด้วยสี่การทดสอบ ซึ่งอาสาสมัครได้รับการทดสอบในวันเดียวกัน โดยก่อนเริ่มการทดสอบในขั้นต่อไป อาสาสมัครจะได้รับการพักเป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที

3.1 วิธี orthostatic test อาสาสมัครได้รับการวัดความดันโลหิตหลังจากนอนราบในท่าที่สบาย เป็นเวลาประมาณ 15 นาที จากนั้นจึงทำการวัดความดันโลหิตผู้ป่วยอีกสามครั้งหลังจากที่อาสาสมัครลุกขึ้นยืน โดยวัดทันทีที่ลุกขึ้นยืน ที่สามนาทีก และที่ห้านาทีตามลำดับ ความดันขณะยืนทั้งสามครั้งจะถูกนำไปคำนวณหาค่าเฉลี่ย จากนั้นนำผลมาคำนวณหาผลต่างระหว่างค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ขณะนอนราบกับขณะยืนเฉลี่ย (difference of systolic blood pressure between supine and standing position: DSBP) และผลต่างระหว่างค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว ขณะนอนราบกับขณะยืนเฉลี่ย (difference of diastolic blood pressure between supine and standing position: DDBP) ดังสมการที่ 1 และ 2 โดยวิธี orthostatic test เป็นการประเมินการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (Yakinci และคณะ, 2000)

$$\text{orthostatic test (DSBP)} = \text{SBP}_{\text{supine}} - \text{mean SBP}_{\text{standing}} \quad \text{สมการที่ 1}$$

$$\text{orthostatic test (DDBP)} = \text{DBP}_{\text{supine}} - \text{mean DBP}_{\text{standing}} \quad \text{สมการที่ 2}$$

3.2 วิธี valsalva ratio ทำการทดลองโดยการนำอิเล็กโทรดของเครื่องวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Biopac system MP 36, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ติดให้กับอาสาสมัครเพื่อทำการวัดคลื่น II โดยอิเล็กโทรดจะถูกติดที่บริเวณข้อมือขวา ที่บริเวณข้อเท้าซ้าย และที่ข้อเท้าขวาตามลำดับ หลังจากนั้นหนีบจุกอาสาสมัครด้วย nose clip และให้อาสาสมัครทำการเป่าลมที่บริเวณปลายของ mouth piece เข้าสู่เครื่องวัดความดันแบบ aneroid manometer ให้ได้ระดับความดันที่ 40 มิลลิเมตรปรอท เป็นเวลานาน 10 วินาที ต่อมาให้อาสาสมัครหายใจเข้า-ออกตามปกติ เป็นเวลา 30 วินาที คลื่นสัญญาณไฟฟ้าหัวใจที่บันทึกได้จะถูกนำไปวิเคราะห์ค่า valsalva ratio โดยวิเคราะห์จากอัตราส่วนระหว่าง R-R interval (ระยะจากคลื่นอาร์ถึงคลื่นอาร์ถัดไป) ที่มีค่ามากที่สุดหารด้วย R-R interval ที่มีค่าน้อยที่สุดในช่วง 30 วินาทีของการหายใจปกติ ดังสมการที่ 3 โดยวิธี valsalva ratio เป็นการประเมินการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (Yakinciและคณะ, 2000)

$$\text{valsalva ratio} = \frac{R - R_{\text{max within 30s}}}{R - R_{\text{min within 30s}}} \quad \text{สมการที่ 3}$$

3.3 วิธี heart rate responses to deep breathing ภายหลังจากการนั่งพักเป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้หายใจเข้า-ออกแบบลึกสุด ด้วยอัตราการหายใจหกครั้งต่อนาทีในท่อนั้น ในขณะที่ทำการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ความเร็ว 50 มิลลิเมตรต่อวินาที จากนั้นจึงทำการวิเคราะห์การตอบสนองของอัตราการเต้นของหัวใจต่อการหายใจเข้า-ออกแบบลึกสุด ด้วยค่าเฉลี่ยของผลต่างระหว่างอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดกับอัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุดในแต่ละรอบของการหายใจ ตามสมการที่ 4 โดยวิธี heart rate responses to deep breathing เป็นการประเมินการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (Yakinciและคณะ, 2000)

$$\text{heart rate responses to deep breathing} = \text{mean of six [heart rate (max - min)]} \quad \text{สมการที่ 4}$$

3.4 วิธี 30/15 ratio ภายหลังจากการนอนพักเป็นเวลา 15 นาที สัญญาณคลื่นไฟฟ้าหัวใจของอาสาสมัครที่ถูกบันทึกภายหลังจากเปลี่ยนจากท่านอนเป็นท่านั่ง โดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจขณะขึ้นจะถูกนำไปวิเคราะห์หาอัตราส่วนของระยะเวลาระหว่าง R-R interval ของอัตราการเต้นของหัวใจครั้งที่ 30 กับช่วงระยะเวลาระหว่าง R-R interval ของอัตราการเต้นของหัวใจครั้งที่ 15 ตามสมการที่ 5 โดยการทดสอบได้ทำสองครั้ง ผลการทดสอบครั้งที่มีค่า 30/15 ratio สูงสุดจะถูกบันทึกไว้ โดยวิธี 30/15 ratio เป็นการประเมินการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (Yakinciและคณะ, 2000)

$$30/15 \text{ ratio} = \frac{(R - R) \text{ interval}_{\text{at beat 30}}}{(R - R) \text{ interval}_{\text{at beat 15}}} \quad \text{สมการที่ 5}$$

4. การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลถูกแสดงในรูปของค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) และถูกวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ การวิเคราะห์หาความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของตัวแปรต่าง ๆ ระหว่างสองกลุ่มใช้สถิติ Mann Whitney U test เนื่องจากข้อมูลไม่เป็นการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution) ในขณะที่การหาค่าความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ ของการทดสอบการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมหัวใจกับตัวแปรต่าง ๆ ของภาวะอ้วน เช่น น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย และความยาวเส้นรอบเอว เป็นต้น และตัวแปรต่าง ๆ ของการบำบัดด้วย CAPD ใช้สัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์เพียร์สัน (Pearson correlation coefficient) ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

ผลการทดลอง

คุณลักษณะและผลการตรวจต่าง ๆ ของอาสาสมัครได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 โดยตัวแปรของภาวะอ้วน ได้แก่ น้ำหนักร่างกาย (body weight), ความยาวเส้นรอบเอว (waist circumference), body mass index, triglyceride, cholesterol, high density lipoprotein (HDL) และ low density lipoprotein (LDL) ตัวแปรของการบำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้อง ได้แก่ hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), albumin concentration, ค่าความพอเพียงของการฟอกไต (Kt/V) และ normalized protein nitrogen appearance (nPNA) และตัวแปรของสัญญาณชีพ ได้แก่ ความดันโลหิตขณะบีบตัว (systolic blood pressure: SBP), ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure: DBP), ความดันโลหิตของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial blood pressure: mABP) และอัตราเต้นของหัวใจ (heart rate: HR) จากการศึกษาพบว่า น้ำหนักร่างกาย ความยาวเส้นรอบเอว และดัชนีมวลกาย ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีภาวะอ้วนมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังนี้: body weight (kg) (CN; 57.44 ± 11.41 และ CO; 72.93 ± 10.57 , $p = 0.000$), waist circumference (inch) (CN; 33.98 ± 4.11 และ CO; 40.29 ± 3.24 , $p = 0.000$) และ body mass index (kg/m^2) (CN; 21.56 ± 2.75 และ CO; 28.97 ± 4.26 , $p = 0.000$) แต่เมื่อเปรียบเทียบอายุ ส่วนสูง ค่า Kt/V, nPNA, cholesterol, LDL, hematocrit, hemoglobin, albumin, SBP, DBP, mABP และ HR ระหว่างกลุ่ม CN และกลุ่ม CO พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบว่า triglyceride ในกลุ่ม CO มีค่าสูงกว่ากลุ่ม CN (CO: 178.19 ± 111.66 และ CN: 138.28 ± 67.28 , $p = 0.039$) ในทางตรงข้าม high density lipoprotein ในกลุ่ม CO มีค่าต่ำกว่าในกลุ่ม CN (CO: 41.86 ± 13.75 และ CN: 48.38 ± 14.80 , $p = 0.047$)

ตารางที่ 1 แสดงคุณลักษณะและผลการตรวจทางคลินิกต่าง ๆ ของผู้ถูกทดลอง

Parameters	CN (n = 32)	CO (n = 21)
Age (years)	49.68 ± 12.09	52.76 ± 10.35
Gender (M/F)	18/14	10/11
Body Weight (Kg)	57.44 ± 11.41	72.93 ± 10.57***
Height (cm)	162.09 ± 19.68	159.82 ± 9.75
Waist circumference (inch)	33.98 ± 4.11	40.29 ± 3.24***
Body mass index (Kg/m ²)	21.56 ± 2.75	28.97 ± 4.26***
SBP (mmHg)	150.31 ± 25.42	155.76 ± 21.63
DBP (mmHg)	76.31 ± 13.53	79.19 ± 11.65
mABP (mmHg)	100.98 ± 13.25	104.71 ± 11.74
Heart rate (beats/min)	113.31 ± 15.25	117.47 ± 13.39
Kt/V	2.10 ± 0.62	2.30 ± 0.17
nPNA	1.11 ± 0.38	1.02 ± 0.05
Triglyceride (mg/dl)	138.28 ± 67.28	178.19 ± 111.66*
Cholesterol (mg/dl)	176.06 ± 50.56	176.90 ± 53.44
HDL (mg/dl)	48.38 ± 14.80	41.86 ± 13.75*
LDL (mg/dl)	115.88 ± 42.91	108.62 ± 36.36
Hct (%)	34.35 ± 7.96	30.90 ± 6.74
Hb (g/dl)	12.06 ± 5.24	10.20 ± 2.19
Albumin (g/dl)	3.48 ± 0.62	3.56 ± 0.63

ค่าถูกแสดงในรูปของ mean ± SD.

*, **, และ *** หมายถึงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p < 0.05, 0.01, และ 0.001 ตามลำดับ

จากตารางที่ 2 แสดงผลของการเปรียบเทียบตัวแปรของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจโดยพบว่า orthostatic test DSBP (difference of systolic blood pressure between supine and standing position: mmHg), orthostatic test DDBP (difference of diastolic blood pressure between supine and standing position: mmHg), valsava ratio, และ 30/15 ratio ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ผลของ heart rate responses to deep breathing (beats/min) พบว่ากลุ่ม CO มีค่าน้อยกว่ากลุ่ม CN อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CO: 6.26 ± 5.74 และ CN: 8.95 ± 7.86, p = 0.048)

ตารางที่ 2 แสดงผลการทดสอบการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมหัวใจของผู้ถูกทดลอง

Test	CN (n = 32)	CO (n = 21)
orthostatic test DSBP (mmHg)	8.92 ± 4.93	10.60 ± 5.87
orthostatic test DDBP (mmHg)	6.41 ± 4.39	9.19 ± 5.79
valsava ratio	1.22 ± 0.37	1.19 ± 0.28
heart rate responses to deep breathing (beats/min)	8.95 ± 7.86	6.26 ± 5.74*
30/15 ratio	1.22 ± 0.11	1.19 ± 0.13

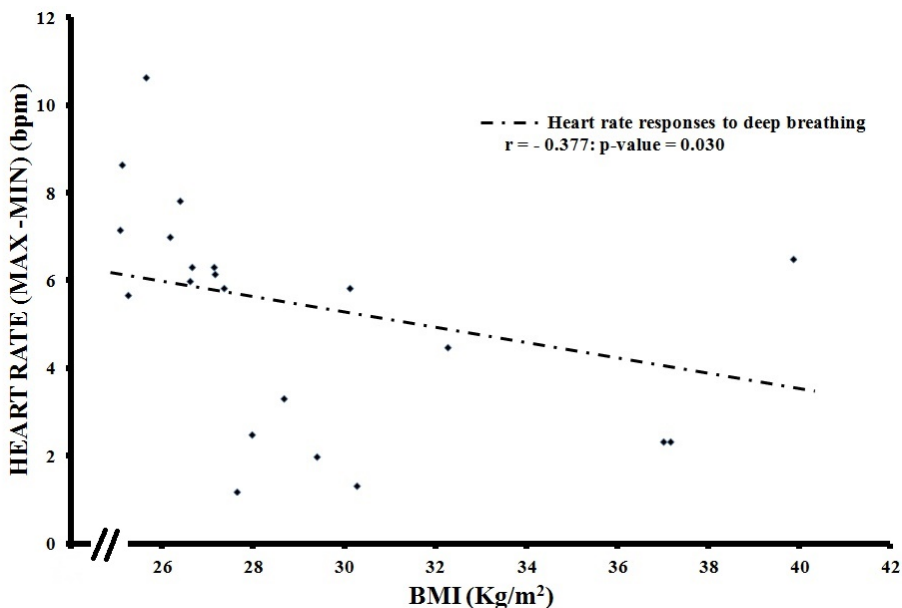
DSBP = difference of systolic blood pressure between supine and standing position (ผลต่างของความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวระหว่างท่านอนและท่านั่ง)

DDBP = difference of diastolic blood pressure between supine and standing position (ผลต่างของความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวระหว่างท่านอนและท่านั่ง)

ค่าถูกแสดงในรูปของ mean± SD

* หมายถึงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

เมื่อทำการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจกับตัวแปรต่าง ๆ ของภาวะอ้วนและกับตัวแปรต่าง ๆ ของการบำบัดด้วย CAPD พบว่ามีเพียง heart rate responses to deep breathing ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วย CAPD ที่มีภาวะอ้วนหรือกลุ่ม CO มีความสัมพันธ์แบบผกผันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับดัชนีมวลกาย ($r = -0.377$; $p = 0.030$) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. ความสัมพันธ์ระหว่าง heart rate responses to deep breathing กับดัชนีมวลกายของผู้ที่บำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องที่มีภาวะอ้วน (CO)

วิจารณ์ผลการทดลอง

ในการศึกษาครั้งนี้ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีภาวะอ้วนมีค่าของดัชนีมวลกาย ความยาวเส้นรอบเอวและน้ำหนักร่างกายที่สูงกว่ากลุ่มอาสาสมัครที่มีน้ำหนักปกติ โดยพบว่าระดับของ triglyceride ในกลุ่ม CO มีค่าสูงกว่ากลุ่ม CN แต่ในทางกลับกัน HDL ในกลุ่ม CO กลับมีค่าต่ำกว่ากลุ่ม CN ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Paschoal และคณะ (2009) พบว่าในผู้ที่มีภาวะอ้วนจะมีระดับของ triglyceride สูงกว่าและ HDL ต่ำกว่าผู้ที่ไม่มีความอ้วนอย่างมีนัยสำคัญโดยที่ไม่พบความแตกต่างของระดับ cholesterol ระหว่างทั้งสองกลุ่มเช่นเดียวกับการศึกษาในครั้งนี้ ซึ่งการมีระดับของไขมันในเลือดสูงสามารถส่งผลต่อการเพิ่มการสะสมของไขมันไว้ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ทำให้มีน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย และความยาวเส้นรอบเอวที่เพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้การมีไขมันในเลือดสูงสามารถนำไปสู่การเกิดภาวะ atherosclerosis (Paschoal และคณะ, 2009) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติผ่านทางการทำงานที่บกพร่องของ baroreceptor reflex activity ยิ่งไปกว่านั้นจากการศึกษาของ Gupta และคณะ (2016) พบว่าผู้ป่วย CAPD จะมีอุบัติการณ์ของการเกิด arterial stiffness เพิ่มมากขึ้น โดยมีความสัมพันธ์กับการลดลงของ baroreceptor reflex activity และการทำงานที่ลดลงของระบบประสาทอัตโนมัติ เมื่อพิจารณาผลของภาวะอ้วนต่อค่าของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่มีภาวะอ้วนและไม่มีความอ้วน แต่อย่างไรก็ตาม อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มนี้กลับมีระดับของความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักที่สูงมากกว่าค่าปกติ (ความดันโลหิตปกติคือ 120/80 มมปรอท และอัตราการเต้นของหัวใจปกติคือ 60-100 ครั้งต่อนาที) ซึ่งอาจเป็นผลจากการมีโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายทำให้มีการเพิ่มการหลั่งของฮอร์โมน renin ที่สามารถกระตุ้นการทำงานของระบบ renin angiotensin aldosterone และอาจเป็นผลจากภาวะ sympathetic hyperactivity ที่มีการสร้างและหลั่งเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาท catecholamine ทำให้มีผลต่อการเพิ่มความแรงและความเร็วของการบีบตัวของหัวใจ และเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด (Bianchi, 2000) นอกจากนี้ได้มีการเสนอว่า uremic toxin ที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้มีผลยับยั้งการทำงานของทั้ง endothelial และ neuronal nitric oxide synthase ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้นและอาจนำไปสู่การเกิดภาวะบกพร่องของระบบประสาทอัตโนมัติ (Neumann และคณะ, 2004; Flanigan, 2007)

งานวิจัยครั้งนี้ใช้วิธีการประเมินระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจแบบชนิดไม่รู้กล้ำประกอบด้วย valsava ratio, heart rate responses to deep breathing และ 30/15 ratio ถูกนำมาใช้ในการประเมินการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) ขณะที่การทดสอบด้วยวิธี orthostatic test เป็นการประเมินการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) (Yakinci และคณะ, 2000) จากการศึกษานี้ของ Jassal และคณะ (1998) ได้พบว่าในผู้ป่วย CAPD มีการลดลงของ heart rate responses to deep breathing มากกว่าคนปกติ ยิ่งไปกว่านั้นยังได้เสนอว่าวิธีการนี้สามารถใช้เป็นดัชนีในการบอกถึงภาวะบกพร่องของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ (cardiac autonomic nervous system) ได้เป็นอย่างดี จากผลการทดลองนี้พบว่าผลการประเมินการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก โดยผลของการทดสอบด้วย orthostatic test ไม่พบความ

แตกต่างระหว่างกลุ่ม CN และ CO แสดงว่าภาวะอ้วนไม่มีการเสริมภาวะบกพร่องของระบบประสาทซิมพาเทติกในผู้ป่วย CAPD แต่กลับพบว่า heart rate responses to deep breathing ของกลุ่ม CO มีค่าน้อยกว่ากลุ่ม CN นั้นแสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมีผลเสริมต่อการเกิดภาวะ parasympathetic hypoactivity (การทำงานที่ลดลงของระบบพาราซิมพาเทติก) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Birch และคณะ (2012) กับ HA และคณะ (2012) โดยพบว่าภาวะอ้วนจะมีผลทำให้เกิดการทำงานที่ลดลงของตัวแปรของพาราซิมพาเทติกที่ถูกวิเคราะห์ด้วยวิธีการวิเคราะห์ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate variability) ทั้งในผู้ใหญ่และในเด็ก ได้แก่ HF (high frequency) power, RMSSD (root-mean square of differences between adjacent normal R-R intervals in a time interval) และ pNN50 (percentage of adjacent R-R intervals with a difference of duration greater than 50 ms) กลไกที่เสนอไว้คือการที่มีไขมันในปริมาณสูงมีผลต่อการลดการตอบสนองของตัวรับรู้ออสโตรเจน (receptor) ของระบบประสาทอัตโนมัติ นอกจากนี้ ภาวะอ้วนยังอาจมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ sympathetic outflow (Tentolouris และคณะ, 2006) โดยการเพิ่มการสร้างและหลั่งของ norepinephrine (Karason และคณะ, 1999) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้กลับไม่พบความแตกต่างของการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกจากการประเมินด้วย orthostatic test ระหว่างกลุ่ม CO และ CN ดังนั้นผลจากงานวิจัยนี้สามารถกล่าวได้ว่าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดด้วย CAPD จะมีการทำงานที่เพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติก แต่หากในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะอ้วนร่วมด้วย จะมีผลทำให้มีการทำงานที่ลดลงของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก โดยผลที่พบ heart rate responses to deep breathing มีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับค่าดัชนีมวลกาย สามารถนำมาช่วยในการยืนยันสมมติฐานในครั้งนี้ได้ จากผลที่ได้แสดงให้เห็นว่า ถึงแม้ว่าภาวะอ้วนอาจไม่ใช่สาเหตุหลัก (เนื่องจากค่า $r = -0.377$) แต่ภาวะอ้วนก็มีแนวโน้มเสริมการเกิดภาวะบกพร่องของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกที่ควบคุมหัวใจ (cardiac parasympathetic system) ดังนั้นประโยชน์ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้คือ เมื่อมีการปรับเปลี่ยนขนาดและชนิดของยาในกลุ่มที่มีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ โดยเฉพาะระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ควรต้องมีการเฝ้าระวังด้วยการติดตามระดับของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจอย่างใกล้ชิดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะอ้วน เพื่อป้องกันความผิดปกติของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจที่อาจเกิดขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือในกลุ่มอาสาสมัครที่มีภาวะอ้วนที่ทำการคัดเลือกจากค่าดัชนีมวลกายที่มากกว่า 120 เปอร์เซ็นต์ของดัชนีมวลกายปกติ (Yakinci และคณะ, 2000) ทำให้กลุ่มอาสาสมัครบางส่วนมีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในช่วงที่มีน้ำหนักเกิน

สรุปผลการทดลอง

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องมีการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจที่เกิดจากการทำงานที่เพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ควบคุมหัวใจ ในขณะที่ภาวะอ้วนไม่มีผลต่อภาวะดังกล่าว แต่กลับพบว่าภาวะอ้วนใน

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดด้วยการฟอกไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่องมีผลเสริมต่อการทำงานที่ลดลงของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกที่ควบคุมหัวใจ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ ประจำปีงบประมาณ 2559

เอกสารอ้างอิง

- Bianchi G., (2000) Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15 (5): 105-110.
- Birch S.L., Duncan M.J. and Franklin C., (2012) Overweight and reduced heart rate variability in British children: an exploratory study. *Prev. Med.*, 55: 430-432.
- Chrapko B., Grzebalska A., Nocun A., Ksiazek A. and Drop A., (2014) Cardiac sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease — a comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nucl. Med. Rev.*, 17(2): 75-82.
- Flanigan M.J., (2007) Vasopressin: A look at dialysis hypertension and autonomic dysfunction. *Kidney Int.*, 71: 285-287.
- Grewal S. and Gupta V., (2011) Effect of obesity on autonomic nervous system. *Int. J. Cur. Bio. Med. Sci.*, 1(2): 15-18.
- Gupta A., Jain G., Kaur M., Jaryal A.K., Deepak K.K. et al., (2016) Association of impaired baroreflex sensitivity and increased arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.*, 20(20): 302-308.
- HA C., Murthy N. and K B., (2012) Comparative study of heart rate variability in normal and obese males. *Int. J. Biol. Med. Res.*, 3(2): 1621-1623.
- Jame P.T., Leach R., Kalamara E. and Shayeghi M., (2001) The worldwide obesity epidemic. *Obese Res.*, 9(4): 228s-233s.
- Jager K.J., Merkus M.P., Huisman R.M., Boeschoten E.W., Dekker F.W. et al., (2001) Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12: 1272-1279.
- Jassal S.V., Allen J.A., Douglas J.F. and Stout R.W., (1998) Autonomic function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.*, 18: 46-51.

- Karason K., Molgaard H., Wikstrand J. and Sjoström L., (1999) Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am. J. Cardiol.*, 83: 1242-1247.
- Kramer H.J., Saranathan A., Luke A. and Durazo-Arvizu R.A., (2006) Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17: 1453-1459.
- Manji S., Shikora S., McMahon M., Blackburn G.L. and Bistrian B.R., (1990) Peritoneal dialysis for acute renal failure: overfeeding resulting from dextrose absorbed during dialysis. *Crit. Care. Med.*, 18: 29-31.
- Neumann J., Ligtenberg G., Klein I.I., Koomans H.A. and Ankestun P.J., (2004) Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int.*, 65: 1568-76.
- Olefsky J.M., (1994) "Obesity", pp. 446-452, In: Isselbacher K.J., Martin J.B., Braunwald E., Fauci A.S., Wilson J.D. and Kasper D.L. (Eds), *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw-Hill Inc, New York.
- Paschoal M.A., Trevizan P.F. and Scodeler N.F., (2009) Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. *Arq. Bras. Cardiol.*, 93(3): 223-229.
- Sidhu M.S. and Dellspenger K.C., (2010) Cardiovascular problems in dialysis patients: Impact on survival. *Adv. Perit. Dial.*, 26: 47-52.
- Tentolouris N., Liatis S. and Katsilambros N., (2006) Sympathetic system activation in obesity and metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1083: 129-152.
- Yakinci C., Mungen B., Karabiber H., Tayfun M. and Evereklioglu C., (2000) Autonomic nervous system functions in obese children. *Brain Dev.*, 22: 151-153.
- Zoccali C., (2009) The obesity epidemic in ESRD: from wasting to waist?. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 24: 376-380.