

บทที่ 2

ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ตับมีบทบาทหลักใน เมตาบอลิซึมของสารอาหารที่จำเป็นสำหรับการดำรงชีวิต เมตาบอลิซึมของสารอาหาร อาจถูกรบกวนจากโรคตับและทางเดินน้ำดี แต่ในทางตรงกันข้าม ตับที่ถูกทำลายก็อาจมีสาเหตุจากการได้รับอาหารไม่เพียงพอ, ได้มากเกินไป หรือสารแปลกปลอมในอาหารหรือการให้อาหารผิดวิธีก็ได้ ภาวะทางโภชนาการของผู้ที่มีโรคตับและทางเดินน้ำดีนี้ควรได้รับการประเมินอย่างถี่ถ้วน และสม่ำเสมอ เนื่องจากการให้อาหารที่ถูกต้องที่จำเป็น จะมีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้

อาหารเป็นแหล่งของสารอาหาร 40-50 ชนิด แบ่งได้เป็น 6 กลุ่มคือ คาร์โบไฮเดรต,ไขมัน ,โปรตีน, วิตามิน ,เกลือแร่ และน้ำ พลังงานที่ร่างกายต้องการ ได้มาจากคาร์โบไฮเดรต,ไขมันและโปรตีนเป็นหลัก โดยเฉพาะโปรตีนที่จำเป็น สารอาหารบางอย่างเช่นกรดอะมิโนบางชนิด, กรดไขมันบางชนิด, เกลือแร่บางชนิด และวิตามินเป็นสิ่งที่จำเป็น (essential) เนื่องจากไม่สามารถสังเคราะห์ในร่างกายได้ ความต้องการสารอาหารและความทนทานต่อการได้อาหารเปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยที่มีโรคตับและทางเดินน้ำดี

พลังงาน

ความต้องการพลังงานแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ,ขนาดของร่างกาย ,อายุ ,กิจกรรมประจำวัน ผู้ใหญ่ปกติ ต้องการพลังงาน 30-35 kcal/kg แบ่งเป็นคาร์โบไฮเดรต 50-55% , ไขมัน 30-35% และโปรตีน 10-20 % ตับทำหน้าที่หลักในสมดุลของพลังงาน ดังนั้นถ้ามีโรคที่ตับย่อมมีความเปลี่ยนแปลงของสมดุลของพลังงานด้วย มีการศึกษาเกี่ยวกับสมดุลพลังงานใน acute liver disease มีไม่มากนัก ส่วนใน chronic liver disease ยังไม่สรุปชัดเจน ส่วนในผู้ป่วยตับแข็งพบว่า ความต้องการพลังงานขณะพัก (resting energy) เพิ่มขึ้น เทียบกับกลุ่มควบคุม โดยไม่เกี่ยวกับเพศหรือสาเหตุของ liver injury แต่เกี่ยวข้องกับ ความรุนแรงของโรค โดย decompensated มากกว่า compensated ในผู้ป่วยโรคตับความจุذبในการเก็บไกลโคเจน และไขมันลดลงเพราะมี fibrosis,parenchymal damage ดังนั้นจึงมีการสร้างกลูโคสจากขบวนการ glycogenolysis ลดลง และพบว่า glycogenic precursor และ glucagon เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคตับ ดังนั้น gluconeogenesis จึงเพิ่มขึ้น เนื่องจาก gluconeogenesis เป็น energy-requiring process ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคตับที่มี gluconeogenesis เพิ่มขึ้นจึงต้องมีความต้องการใช้พลังงานเพิ่มขึ้นแม้ในขณะพัก ในผู้ป่วยตับแข็งพบว่าหลังอดอาหาร 1 คืนมี fat oxidation เพิ่มขึ้นส่วน carbohydrate oxidation

ลดลง^{6,7} และยังพบว่ามี gluconeogenesis จากกรดอะมิโนเพิ่มขึ้นด้วยแสดงถึงว่าในผู้ป่วยตับแข็ง ขณะอดอาหารแหล่งพลังงานสำคัญ คือ lipolysis และ free fatty acid oxidation ซึ่งคิดเป็น 2 ใน 3 ของ พลังงานที่ต้องการทั้งหมดและจากโปรตีนที่สะสมเนื้อเยื่อส่วนปลาย

คาร์โบไฮเดรต

คนปกติต้องการพลังงานจากคาร์โบไฮเดรต ประมาณครึ่งหนึ่งของพลังงานทั้งหมด ตับเป็นแหล่งสำคัญในการควบคุม เมตาบอลิซึมโดยดูดซึม monosaccharide จาก portal vein และ supply glucose to extrahepatic tissue เมื่อต้องการ⁸ ตับจะ remove 25-50% of ingested glucose และ น้อยกว่า 10% ถูกจับที่ first passage กลูโคสในตับจะถูกเก็บในรูป glycogen หรือไขมัน อีก 50-75% จะถูกส่งไปที่ peripheral tissue ซึ่งจะถูก oxidized หรือเก็บในรูป glycogen⁹ ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดลดลง glucose จะถูกเปลี่ยนจากตับเพิ่มขึ้น , ถ้าอดอาหาร 1 คืน 75% ของ glucose ได้จาก glycogenolysis อีก 25% ได้จาก gluconeogenesis โดยใช้ lactate, pyruvate, alanine, glycerol

ในผู้ป่วยโรคตับ เมตาบอลิซึมจะเปลี่ยนแปลงไป แม้ไม่ชัดเจนนักแต่พบมี hypoglycemia ได้บ่อย ใน fulminant hepatic failure อาจเนื่องจาก impairment of glycogen synthesis and breakdown และ gluconeogenesis แต่ใน chronic liver disease พบ hypoglycemia ได้น้อย เว้นแต่ได้ยาลดน้ำตาลในเลือด ส่วนผู้ป่วยตับแข็งมักพบมี fasting hyperglycemia และ glucose intolerance (ภาวะ glucose intolerance ยังพบได้บ่อยใน acute viral hepatitis, hepatic steatosis, toxic liver damage และ autoimmune chronic active hepatitis) การเกิด intolerance เกิดกับการกิน glucose มากกว่าการให้ทางเส้นเลือดเนื่องจาก portal-systemic shunting of blood แต่กลไกยังไม่ทราบ อาจจาก relative insensitivity of tissue to insulin

โปรตีน

อาหารโปรตีนส่วนใหญ่ได้จากสัตว์เช่นเนื้อ , ปลา, ไข่,นม, เนยแข็ง และพืชเช่น ถั่ว,ธัญพืช,ขนมปัง, แป้ง ความต้องการอาหารโปรตีนในแต่ละวันขึ้นกับแคลอรีที่ต้องการและ biological value ของโปรตีนที่รับประทาน

biological value ของโปรตีนขึ้นกับการดูดซึม ปริมาณกรดอะมิโนจำเป็น โดยทั่วไปโปรตีนจากสัตว์มี biological value มากกว่าโปรตีนจากพืชและมีสารอาหารบางอย่างที่ต้องการเป็นพลังงานน้อย (<10%

of total food energy) เช่น เหล็ก, วิตามิน B12, riboflavin, nicotinic acid, trace element เช่น zinc ด้วยส่วนพีชัมกขาดกรดอะมิโนจำเป็นเช่น methionine, tryptophan และ lysine

คนผู้ใหญ่ปกติ ต้องการโปรตีน 0.6 g/kg/d ซึ่งพอเพียงในการ maintenance bodily function ถ้าให้ปลอดภัยควรให้ 0.65 g/kg/d ในผู้หญิงและ 0.7 g/kg/d ในผู้ชาย ส่วนกรดอะมิโนจำเป็น 8 ตัว ปริมาณที่ควรได้รับคือ 250-1100 mg/d ส่วนกรดอะมิโนไม่จำเป็นควรได้ประมาณ 30 g เพื่อใช้ในการสร้างโปรตีน กรดอะมิโนแต่ละชนิดมี hepatic uptake และ metabolism ต่างกันเช่น alanine uptake เร็วกว่าตัวอื่น ส่วน BCAA เช่น leucine , isoleucine , valine แหล่งของ metabolism หลักอยู่ที่ กล้ามเนื้อลาย ที่ตับมีเมตาบอลิซึม น้อยมาก¹⁰

ตับมีบทบาทสำคัญใน เมตาบอลิซึม ของโปรตีน และ กรดอะมิโนโดยควบคุมการปล่อยกรดอะมิโนไป peripheral tissue เช่น กล้ามเนื้อ และเปลี่ยนกรดอะมิโนที่มากเกินไปเป็นยูเรีย แล้วขับออกทาง ปัสสาวะ ตับจะใช้กรดอะมิโน เช่น alanine, glutamine เพื่อ gluconeogenesis และ protein synthesis

แอมโมเนียได้จาก intrahepatic deamination ของ กรดอะมิโนและจาก extrahepatic โดยเมตาบอลิซึม ของ nucleotide, เมตาบอลิซึมของ glutamine ใน ผนังลำไส้ และจากการสลายโปรตีนและยูเรียใน ลำไส้ของแบคทีเรีย

ในผู้ป่วยตับแข็ง ความต้องการโปรตีนเพิ่มขึ้น โดยต้องการอย่างน้อย 0.75 g/kg/d ปริมาณที่ปลอดภัยคือ 1.2 g/kg/d¹¹ แต่ผู้ป่วยมักได้ในปริมาณไม่พอเพียงเนื่องจากมีเบื่ออาหาร , คลื่นไส้, แน่นท้อง, น้ำในท้อง หรือต้องจำกัดอาหารในผู้ที่มีสมองเสื่อมร่วมด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยเหล่านี้มักมี negative nitrogen balance, lean body mass ลดลง และมี muscle wasting ด้วย ความต้องการโปรตีนเพิ่มขึ้นเนื่องจากร่างกายไม่สามารถสะสม glycogen ได้มากพอ เป็นผลให้ glycogenolysis ลดลงมีการปล่อย glucose ออกมาลดลง ทำให้มี gluconeogenesis จากกรดอะมิโนเพิ่มขึ้น ซึ่งผลทำให้มีการขาดกรดอะมิโน, โปรตีนสะสมในเนื้อเยื่อ ดังนั้นจึงต้องให้อาหารโปรตีนเป็นการทดแทน

จากการศึกษาพบว่า มี protein synthesis และ breakdown เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง¹² แต่บางการศึกษาพบว่า protein synthesis ไม่เพิ่มขึ้นและอาจลดลง¹³

ในผู้ป่วย acute และ chronic liver disease การสร้างโปรตีนเช่น albumin , prothrombin ลดลง และพบใน severe liver disease ด้วยและยังมี qualitative change ของ fibrinogen ด้วย ส่วนใน

chronic liver disease พบมีปริมาณยูเรียในเลือดลดลงเนื่องจากการสร้างลดลง ถ้าพบว่ามีระดับสูงขึ้น แสดงถึง มี impaired hepatic function และมี portal-systemic shunt ของเลือด ทำให้เกิด hepatic encephalopathy ได้¹⁴

ภาวะตับแข็งเป็นภาวะที่อาจเรียกได้ว่าเป็นภาวะสุดท้ายของโรคตับเรื้อรังซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้จากภาวะตับวายเนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มักมีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วย ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานได้น้อยลงมี¹⁵ โอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อและผลแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาได้มากขึ้นและพบว่าผู้ป่วยที่เป็น cirrhosis มีระดับของภาวะทุพโภชนาการมากขึ้นตามความรุนแรงของความเสี่ยงในการทำงานของตับ

การเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน ในผู้ป่วยตับแข็งพบว่า

1. BCAA: leucine, isoleucine และ valine ต่ำในเลือดส่วน AAA: tryptophan, tyrosine และ phenylalanine เพิ่มขึ้น รวมทั้ง methionine ด้วยซึ่งพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มี portal systemic encephalopathy และ protein intolerance หรือไม่มีก็ตามและไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรง (severity) หรือ activity โรคตับ หรือความสามารถในการ maintain positive nitrogen balance^{2,16}

2. มีการเปลี่ยนแปลง muscle protein metabolism ใน chronic liver disease ศึกษาโดยการวัด การจับ 3-methylhistidine (3MH) ทางปัสสาวะ ซึ่ง 3 MH เป็น modified amino acid ที่เหลือจากการสลาย muscle protein ในผู้ป่วยตับแข็งพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ myofibrillar protein turnovers จากการศึกษโดยใช้ radioisotopic studies โดยใช้ ¹⁴C-labeled tyrosine พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ amino acid flux ในผู้ป่วยตับแข็งซึ่งแสดงถึงการมี endogenous protein degradation มากขึ้น¹⁷

ในผู้ป่วยตับแข็งมีระดับของ BCAA ในพลาสมาลดลงกลไกการเกิดคิดว่าเกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน เช่น บทบาทของแอลกอฮอล์, การขาดอาหารโปรตีนและโรคตับโดยเฉพาะถ้ามี portal systemic shunt อยู่, มีการรบกวนการดูดซึมของลำไส้, ความผิดปกติของฮอร์โมนและภาวะ hyperammonemia

ผู้ป่วย chronic liver disease และ shunt มักมีภาวะ hyperinsulinemia และ hyperglucagonemia ร่วมด้วย hyperinsulinemia เกิดจากการมี pancreatic β -cell secretion เพิ่มขึ้น และ hepatic degradation ลดลง hyperglucagonemia เกิดจากมี α -cell secretion เพิ่มขึ้น การที่มี hormone 2 ตัวนี้เพิ่มขึ้นทำให้มีการเพิ่ม catabolism ของ BCAA ที่กล้ามเนื้อและ adipose tissue จากการศึกษพบว่ามีความผิดปกติในการตอบสนองต่อสูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลาย ส่วนกรดอะมิโนตัวอื่นนอก

จาก BCAA พบว่าเพิ่มขึ้นเนื่องจากความสามารถของตับ ที่เป็นโรคในการกำจัดลดลง พบว่า urea cycle ในคนปกติจะทำงานประมาณ 60% และกระตุ้นให้เพิ่มขึ้นได้เมื่อได้อาหารที่มีโปรตีนสูง แต่ในโรคตับแข็งความสามารถของเอนไซม์ใน urea cycle ลดลงมีผลทำให้ urea synthesis ลดลงทำให้มี กรดอะมิโน โดยเฉพาะ AAA เพิ่มขึ้นและมีภาวะ hyperammonemia ด้วย^{18,19}

3. ในผู้ป่วย alcoholic cirrhosis พบว่าหลังจาดอาหาร 1 คิน แคลอรีที่ได้ 69% มาจากไขมัน (ปกติมีเพียง 40%) ซึ่งถ้าเทียบในคนปกติต้องอดอาหารอย่างน้อย 2-3 วัน ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีภาวะ cachexia เกิดขึ้น

Nutrition therapy in liver disease

general consideration^{20,21,22}

ผู้ป่วยโรคตับควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับอาหารที่ควรจะได้รับ เนื่องจากอาหารที่ได้แต่ละอย่างมีทั้งที่มีประโยชน์และโทษต่อโรคตับที่เป็นอยู่ได้ ใน uncomplicated hepatitis ควรได้ high-calorie, low protein diet แต่มีผลเสียคือเกิด serious undernutrition มีการสูญเสีย lean body mass ได้ ผู้ป่วยที่มีเหลือง (jaundice) ควรได้อาหารที่มีไขมันต่ำ หรือไม่มีไขมันเลยซึ่งให้ไปนานๆ อาจเกิดการขาดกรดไขมันจำเป็น และวิตามินที่ละลายในไขมันได้ ผู้ป่วยโรคตับควรหยุดดื่มสุรา โดยเฉพาะเมื่อสาเหตุของโรคตับเกิดจากการดื่มสุรา

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคตับควรได้อาหารที่ครบถ้วนทั้งแคลอรี, โปรตีน, วิตามินและเกลือแร่แต่ก็มีความต้องการมากกว่าคนปกติทั่วไปจึงต้องมีการติดตามที่ต่อเนื่องเพื่อให้เกิด positive nitrogen balance และแก้ไขการขาดสารอาหารได้

อาหารที่ได้รับทางปากจะถูกดูดซึมมากกว่า 90% เช่นคาร์โบไฮเดรต, ไขมัน, โซเดียม, โปแตสเซียม, คลอไรด์ แต่สารอาหารบางอย่างโดยเฉพาะ essential mineral จะถูกดูดซึมได้น้อยถ้าได้รับทางปากดังนั้นจึงควรให้ทางเส้นเลือด การให้อาหารพวกโปรตีนเพื่อให้มีการเสริมโปรตีนเพิ่มขึ้น ควรให้ essential amino acid ในเวลาเดียวกัน ถ้าได้ต่างเวลากัน การดูดซึมจะไม่ครบถ้วน ในทำนองเดียวกันถ้า amino acid, lipid, glucose และ mineral ได้รับในเวลาต่างกัน สารอาหารบางอย่างจะไม่ถูกดูดซึม

การให้อาหาร parenteral มีปัญหาหลายอย่าง เช่น 1. fluid intolerance ควรให้ volume น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ลิตร 2. cysteine และ tyrosine ซึ่งสังเคราะห์ที่ตับจาก methionine และ phenylalanine

ไม่ละลายน้ำดังนั้นจะมีส่วนผสมใน amino acid mixture น้อย ในผู้ป่วยตับแข็ง การสังเคราะห์ cysteine และ tyrosine เสียไป และเมื่อให้ parenteral feeding อาจขาดสาร 2 ตัวนี้ได้ 3. sulphur-containing amino acid cysteine เป็น nonessential amino acid เนื่องจากภาวะปกติสังเคราะห์จาก methionine ได้ แต่ในผู้ป่วยตับแข็ง มีความผิดปกติใน hepatic transulphation pathway ดังนั้นถ้าให้ methionine containing แต่ cysteine-free amino acid preparation จะเกิด hypocysteinemia ได้ ดังนั้นในผู้ป่วยตับแข็ง cysteine จึงถือเป็นกรดอะมิโนจำเป็น

ในผู้ป่วยโรคตับมีข้อห้ามในการให้สารละลายไขมัน ทางเส้นเลือด เนื่องจากจะมีการสะสมของไขมันในเซลล์ ปัจจุบันไม่เชื่อดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับสามารถให้สารละลายกลูโคส , กรดอะมิโน, Intralipid ทางเส้นเลือดได้ด้วยความปลอดภัย ถ้าให้อย่างระมัดระวัง

ในผู้ป่วยโรคตับการได้ยาบางชนิดทำให้เกิด malabsorption, impaired utilization หรือ urinary hyperexcretion of nutrients ได้ เช่น neomycin และ cholestyramine ทำให้เกิด malabsorption ของสารอาหารหลายอย่าง เช่น fat, vitamin , mineral ส่วน D-penicillamine ทำให้เกิด impaired utilization of pyridoxine และ เพิ่มการขับของ zinc, pyridoxine, และ copper ทางปัสสาวะ , diuretic เพิ่มการขับของ nutrient หลายชนิดเช่นกัน

ผู้ป่วยโรคตับมีความต้องการอาหารโปรตีนและแคลอรีเพิ่มขึ้นโดย^{2,3} พบว่าผู้ป่วยที่เป็น compensated cirrhosis นั้น hepatocyte จะ regenerate ได้เมื่อได้อาหารโปรตีน 1 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน จึงควรได้โปรตีน 60-80 g/d และแคลอรี 2000-3000 kcal/d ขึ้นกับกิจกรรมประจำวัน นอกจากนี้ยังไม่สามารถเก็บ glycogen ในตับได้พอเพียง จึงควรให้อาหารที่มี คาร์โบไฮเดรตสูงขณะตื่นนอน หรือให้สารเช่น acarbose เพื่อ delay carbohydrate absorption ได้

ผู้ป่วย decompensated cirrhosis มีหลายรายงานพบว่าทำให้ nutrition สามารถลด mortality, ascites และ encephalopathy ได้ ผู้ป่วยมีการขาดโปรตีนและขณะเดียวกันก็มี protein intolerance ด้วย ถ้าได้รับโปรตีนมากเกินไปจะทำให้เกิด hepatic encephalopathy จึงควรลดอาหารโปรตีนให้เหลือประมาณ 40-50 g/d ซึ่งปริมาณเท่านี้จะทำให้ body protein store ลดลง จึงมีผู้คิดสารอาหารอย่างอื่น ที่ผู้ป่วยสามารถทานได้กว่าอาหารโปรตีนธรรมดา พบว่าการให้ BCAA จะทำให้ภาวะ hepatic encephalopathy ดีขึ้นรวดเร็วใน 2 สัปดาห์³

BCAA เป็น anticatabolic effect ในผู้ป่วยโรคตับ เพราะ เป็น แหล่งพลังงาน สำหรับกล้ามเนื้อ และมีผลกระตุ้นการสร้างโปรตีนและลดการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อและตับด้วย โดยดูได้จากระดับ อัลบูมิน, ทรานสเฟอริน, โปรตีนยัตติเรตินอล, thyroid binding prealbumin เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับ BCAA แสดงถึงการสังเคราะห์โปรตีนโดยอวัยวะภายในดีขึ้น และวัด 3 MH ทางปัสสาวะลดลงแสดงถึงการสลายโปรตีนลดลง และพบว่าทำให้ BCAA ทำให้เกิด positive nitrogen balance ด้วย²⁴

สรุปได้ว่า

1. ผู้ป่วยตับแข็งมีความทนทานต่อการได้รับ high-protein, high calorie diet
2. high protein, high calorie ทำให้เกิด improvement ของ nitrogen balance และ nutritional index ในผู้ป่วยส่วนใหญ่
3. improvement ใน nutritional status จะมีเมื่อให้ nitrogen source ≥ 9.6 g/d (=protein 60 g)

Therapeutic use of BCAA

เดิมการใช้ BCAA ใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็น hepatic encephalopathy และ protein intolerance แต่การศึกษาต่อมามีผู้สนใจถึงการให้ BCAA เพื่อปรับปรุงแก้ไขภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยตับแข็งซึ่งอาจมี hepatic encephalopathy หรือไม่ก็ได้พบว่า การให้ BCAA จะแก้ไขความผิดปกติของกรดอะมิโนในพลาสมาและกระตุ้น muscle metabolism พบว่ามีความสัมพันธ์ในทางบวก ระหว่างจำนวนของ BCAA ที่ให้กับการ improve nitrogen balance²⁵

ในผู้ป่วย alcoholic liver disease การให้ standand amino acid solution จะทำให้ biochemical function, histopathology และ survival ดีขึ้น แต่การให้ BCAA จะดีกว่า standand amino acid หรือไม่กำลังศึกษาอยู่²¹

จากการศึกษาพบว่า การให้ BCAA มีประการสำคัญในการลด degradation of myofibrillar protein ในผู้ป่วยตับแข็ง

ผลการศึกษามาตามอลิซิมของ BCAA พบว่า²⁶

1. เมตามอลิซิมแรกของ BCAA in periphery คือ reversible transamination to α - Keto analogue เช่น α -Ketoisovalerate (from valine), α - keto isocaproate (from leucine) , α -keto- β -methylvalerate (from isoleucine)
2. ขั้นต่อไปคือ irreversible oxidative decarboxylation of BCKA โดย BCKA dehydrogenase

ดังนั้นจากทฤษฎีอาจให้ BCKA แทน BCAA ได้ leucine จะกระตุ้นการสร้างโปรตีนและลดการสลายโปรตีน (protein degradation) ในกล้ามเนื้อลาย โดยกลไกผ่านทาง Keto analogue คือ α -Ketoisocaproate ส่วนในระดับพบว่ามี transamination ของ BCAA น้อยมาก แต่มี BCKA oxidation ได้ และมีการจับ N₂ โดย BCKA จาก glutamine ได้ด้วย

ดังนั้นแม้ว่า leucine และ BCKA จะกระตุ้นการสร้างโปรตีนและลด degradation แต่ BCKA เป็นตัวหลักในการกระตุ้น anabolism ที่จะ periphery (โดยเฉพาะกล้ามเนื้อ) และในตับ

การประเมินหน้าที่ของตับ

แบ่งเป็น 3 ส่วน

1. Search tests : เป็นการวัดทั่วไปเพื่อใช้ screening สำหรับคนปกติหรือคนที่สงสัยว่าจะมีโรคตับ
2. Diagnostic tests : ใช้เพื่อหาสาเหตุของโรคตับในผู้ที่มีความผิดปกติของอาการทางคลินิก, biochemical, histologic ที่บ่งถึงมีโรคตับ
3. Quantitative function test : เพื่อคาดคะเน ความรุนแรงของโรคตับใช้เป็นพื้นฐานในการบอก prognosis และ ประเมินผลการรักษา

Search tests

test ที่ใช้บ่อย ๆ คือ serum bilirubin, serum aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, 5'nucleotidase, serum bile salt, serum albumin, prothrombin

time, hyaluronidase test ที่ใช้ส่วนใหญ่ (ยกเว้น 5'-nucleotidase) nonspecific เนื่องจากปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่จากตับอาจทำให้ค่าต่าง ๆ เหล่านี้เปลี่ยนแปลงได้

Diagnostic tests

การจะวินิจฉัยโรคต้องอาศัยประวัติ และการตรวจร่างกาย เป็นหลักรวมทั้งผลตรวจทางชีวเคมี , รั้งสี และ พยาธิวิทยาร่วมด้วยการตรวจที่ทำเป็นประจำคือ serum iron concentration, transferrin saturation , serum ferritin สำหรับ hemochromatosis , serum ceruloplasmin , serum copper สำหรับ Wilson's disease ,serum alpha fetoprotein สำหรับ hepatocellular carcinoma เป็นต้น

Quantitative liver function tests

มีประโยชน์เพื่อช่วยประเมิน prognosis ซึ่งอาจใช้ในการตัดสินใจการรักษาโดย เช่น liver transplantation หน้าที่หลักของตับมี 3 อย่างคือ 1. metabolic homeostasis 2. detoxification 3. functional regulation การตรวจหน้าที่ของตับเกี่ยวกับ metabolic homeostasis มีการศึกษามากมายพบว่าไม่สามารถประเมินหน้าที่ของตับในด้านปริมาณได้ดีพอยกเว้นการสร้าง albumin และ coagulation factor ส่วนการศึกษาในปัจจุบันส่วนใหญ่ศึกษาเกี่ยวกับการ detoxification of endogenous เช่น bilirubin และ exogenous เช่น xenobiotic เป็นต้น

การตรวจสอบการทำงานของตับในปัจจุบัน (liver function tests) ที่อาศัยการหาระดับสารต่าง ๆ ในเลือด คือ เอนไซม์ตับ (SGOT , SGPT) อัลบูมิน (albumin) และ ค่าโปรทรอมบิน (prothrombin time) บอกถึงหน้าที่ของตับในแง่คุณภาพ (qualitative) และ เนื่องจากขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ซึ่งมีความแปรปรวนมาก จึงมีผู้พยายามคิด quantitative liver function test ขึ้นมาเพื่อตรวจสอบการทำงานของตับโดยใช้หลักการที่ตับสามารถกำจัดสาร (clearance) ได้มากน้อยเพียงใด แต่ยังไม่ gold standard ที่แน่นอน การทำ caffeine clearance เป็น quantitative liver function test วิธีหนึ่งที่ทำได้ง่าย และไม่เป็นอันตราย เนื่องจากใช้สารคาเฟอีน ซึ่งมีคุณสมบัติที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ จึงให้โดยวิธีรับประทานได้ และถูกเผาผลาญที่ตับเกือบหมด พบได้ในเครื่องดื่มหลายชนิด เช่น ชา กาแฟ โกโก้ เป็นต้น จำนวนที่ใช้เทียบได้กับดื่มกาแฟ 1-2 ถ้วยเท่านั้น จึงไม่เป็นอันตราย การทดสอบ²⁷ ให้ผู้ป่วยรับประทาน caffeine จำนวน 3.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในรูปสารละลาย 0.35 % ในน้ำ ดื่มน้ำตาม 1 ถ้วยแก้ว หลังรับประทาน จากนั้นจะเลือดเก็บซีรัม ที่ 12 และ 16 ชั่วโมง²⁸ นำซีรัมที่ได้มาวิเคราะห์หาคาเฟอีน โดยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) แล้วนำมาแสดงเป็นกราฟความสัมพันธ์ ระหว่างระดับ

ความเข้มข้นของคาเฟอีนกับเวลา ซึ่งจากกราฟนี้จะสามารถคำนวณค่า Kel, Vd, T1/2 และ Cl ได้ และสามารถหาค่า caffeine clearance จากสมการ $Cl = Kel \times Vd$ โดย

Kel = Elimination rate constant

Vd = Volume of distribution

ค่าเฉลี่ยในประเทศไทย = 0.53 ± 0.07 L/kg

Cl = Caffeine clearance

T 1/2 = Half - life

ซึ่งจากการศึกษาพบว่าในคนปกติค่า caffeine clearance มีค่าเท่ากับ 0.98 ± 0.31 มล./นาที.กก. ใน compensated cirrhosis มีค่า 0.48 ± 0.17 มล. / นาที.กก. และใน decompensated cirrhosis มีค่า 0.15 ± 0.12 มล./นาที.กก.²⁹

การประเมินภาวะทางโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็ง โดยทางคลินิก (Clinical sign) กระทำได้ลำบาก และไม่ถูกต้องเท่าที่ควรเพราะมีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้แปลผลผิดพลาดได้ เช่น ภาวะบวม เป็นต้น จึงต้องใช้วิธีอื่นช่วยประเมินในการศึกษาโดยใช้ anthropometry ด้วยซึ่งวัดได้หลายอย่างเช่น ส่วนสูง, น้ำหนัก, arm circumference, fatfold เป็นต้น

ในผู้ป่วยตับแข็งพบว่าน้ำหนักตัวเทียบกับส่วนสูงเชื่อถือไม่ได้ เนื่องจากผู้ป่วยมักมีภาวะน้ำคั่งร่วมด้วย triceps skin fold thickness บอกถึง body fat preserve และ midarm muscle circumferent บอกถึง muscle mass ทั้งค่าที่วัดสามารถใช้ได้แม้มีภาวะน้ำคั่งในร่างกาย

การวัดระดับการสร้างโปรตีนของอวัยวะภายในซึ่งสามารถวัดได้โดยระดับอัลบูมิน, ทรานสเฟอร์ริน, thyroxine-binding prealbumin ซึ่งการเปลี่ยนแปลงระดับของโปรตีนแต่ละชนิดในซีรัมขึ้นกับ half-life ของโปรตีนนั้น ๆ เช่น อัลบูมินมี half life ประมาณ 20 วัน, ส่วนทรานสเฟอร์รินมี half-life 7 วัน จากการศึกษาของอาจารย์วิชัยและคณะ³⁰ พบความเปลี่ยนแปลงของ transferrin อย่างมีนัยสำคัญส่วนระดับ albumin ไม่พบการเปลี่ยนแปลงชัดเจน

ในการศึกษานี้ได้ประเมินผลการทำงานของตับโดยใช้ตัววัดทั่วไปคือ albumin, liver enzyme, prothrombin time และ quantitative function test คือ caffeine clearance, ประเมินภาวะการสร้าง

โปรตีนในร่างกายจากระดับ albumin, transferrin ในเลือด และประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยโดยใช้วัด ส่วนสูงซึ่งน้ำหนักและวัด triceps skin fold , midarm muscle circumference