

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 1. ข้อมูลทั่วไป

ได้เริ่มทำการศึกษานี้ตั้งแต่เดือน กรกฎาคมจนถึง ธันวาคม พ.ศ. 2540 จำนวนหนูที่นำมาศึกษาทั้งหมด 35 ตัว เมื่อสิ้นสุดการศึกษามีจำนวนเหลือ 26 ตัวใช้หนูพันธุ์ Sprague Dawley เพศเมีย อายุเฉลี่ย 8-9 สัปดาห์ น้ำหนักเฉลี่ย 200-250 กรัม ระดับน้ำตาลในเลือดเมื่อเริ่มต้นการศึกษาเฉลี่ย 400 มก./คล. และเมื่อสิ้นสุดการศึกษเฉลี่ย 452 มก./คล. ระดับ HbA1c เฉลี่ย 8.34 มก./คล.

จำนวนหนูที่ตายระหว่างทำการศึกษา 9 ตัว สาเหตุน่าจะเกิดจาก

1. ระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยอนุมานจากระดับน้ำตาลในเลือดครั้งสุดท้าย
2. ภาวะติดเชื้อ โดยอนุมานจากการสู่มตัวอย่างการผ่าศพ มีจำนวนหนึ่งที่มีการติดเชื้อจากแผลผ่าตัดหรือการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงจากการให้ยา LMWH (เช่น ภาวะเลือดออกง่าย)

#### 2. ระดับน้ำตาลในเลือด (plasma glucose) และระดับ HbA1c

ผลการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดเมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้ผลดังตาราง 4.2 พบว่าในแต่ละกลุ่มมีระดับน้ำตาลและ HbA1c ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญ

#### 3. ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (urine albumin excretion rate )

การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะของหนูแต่ละกลุ่ม โดยใช้ Analysis of variance ได้ผลสรุปดังนี้ (ดูตาราง 4.2) (รูปที่ 4.1)

3.1 หนูกลุ่มที่ 2 (Uninephrectomized diabetic rat : UN-D) มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหนูกลุ่มที่ 1 (diabetic rat : D) ( $P < 0.01$ )

3.2 หนูกลุ่มที่ 3 (UN-D rat ซึ่งได้รับ ACEI) และหนูกลุ่มที่ 5 (UN-D rat ซึ่งได้รับ combined treatment) มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่าหนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P < 0.01$ )

3.3 หนูกลุ่มที่ 4 (UN-D rat ซึ่งได้ LMWH) มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat)

3.4 หนูกลุ่มที่ 5 (UN-D rat combined Rx) มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มที่ 3 (UN-D with ACEI)

อย่างไรก็ตามทราบกันดีว่า ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะจะแปรผันตาม functioning nephron หรือ creatinine clearance ดังนั้นในกรณีที่ทำ uninephrectomy ซึ่งมีผลเปลี่ยนแปลง creatinine clearance จะส่งผลต่อการวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะด้วยเช่นกัน ดังนั้นจึงควรแสดงเป็นปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะต่อหนึ่งหน่วยไต (UAE/Ccr)

#### 4. ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะต่อหนึ่งหน่วยไต (urine albumin excretion per creatinine clearance : UAE /Ccr)

(ดูตารางที่ 4.2 ,รูปที่ 4.2 )

การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (UAE/Ccr) ของหนูแต่ละกลุ่มโดยใช้ Analysis of variance ได้ผลสรุปดังนี้

4.1 หนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะต่อหนึ่งหน่วยไต มากกว่าหนูกลุ่มที่ 1 (D rat) ( $P < 0.01$ )

4.2 หนูกลุ่มที่ 3 (UN-D with ACEI) และกลุ่มที่ 5 ( UN-D combine Rx) มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะต่อหนึ่งหน่วยไตน้อยกว่ากลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P < 0.01$ )

4.3 หนูกลุ่มที่ 4 (UN-D with LMWH) มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะต่อหนึ่งหน่วยไตน้อยกว่ากลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P < 0.05$ ) แต่มากกว่ากลุ่มที่ 3 (UN-D with ACEI) และกลุ่มที่ 5 (UN-D combine Rx) ( $P < 0.05$ )

#### 5. ความหนาของ glomerular basement membrane

การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างความหนาของ GBM เฉลี่ยของหนูแต่ละกลุ่มโดย Analysis of variance ได้ผลสรุปดังนี้ (ดูตาราง 4.2) (รูปที่ 4.3 - 4.9)

5.1 หนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) มีความหนาของ GBM ไม่แตกต่างไปจากหนูกลุ่มที่ 1 (D rat) ( $P < 0.05$ )

5.2 หนูกลุ่มที่ 3 (UN-D with ACEI) มีความหนาของ GBM ไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P > 0.05$ )

5.3 หนูกลุ่มที่ 4 (UN-D rat with LMWH) มีความหนาของ GBM น้อยกว่าจากหนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P < 0.01$ ) และกลุ่มที่ 3 (UN-D with ACEI) ( $P < 0.01$ )

5.4 หนูกลุ่มที่ 5 (UN-D rat combined Rx) มีความหนาของ GBM น้อยกว่าจากหนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P < 0.01$ )

5.5 หนูกลุ่มที่ 5 (UN-D rat) combined Rx) มีความหนาของ GBM ไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มที่ 4 (UN-D rat with LMWH)

## 6. ค่า Creatinine clearance

การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่าง creatinine clearance ของหนูแต่ละกลุ่มโดยใช้ analysis of variance ได้ผลสรุปดังนี้ (ตารางที่ 4.2)

6.1 หนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) มี creatinine clearance ต่ำกว่าหนูกลุ่มที่ 1 (D rat) ( $P < 0.05$ )

6.2 หนูกลุ่มที่ 3 (UN-D with ACEI) และกลุ่มที่ 4 (UN-D with LMWH) มี creatinine clearance เท่าๆกัน ซึ่งมากกว่าหนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P < 0.01$ )

6.3 หนูกลุ่มที่ 5 (UN-D combine Rx) มี creatinine clearance ไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มที่ 2 (UN-D rat) ( $P > 0.05$ )

## 6. สรุป

6.1 ผลของการตัดไต 1 ข้าง (uninephrectomy) ในหนูที่เป็นเบาหวาน ทำให้มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อความหนาของ GBM

6.2 การให้ ACEI ในหนูเบาหวานที่ถูกตัดไต 1 ข้าง (UN-D rat) ป้องกันการเพิ่มของ อัลบูมินในปัสสาวะได้ แต่ไม่มีผลต่อความหนาของ GBM

6.3 การให้ LMWH ในหนูเบาหวานที่ถูกตัดไต 1 ข้าง (UN-D rat) สามารถป้องกันการเพิ่มของอัลบูมินในปัสสาวะได้บางส่วน และป้องกันการหนาตัวเพิ่มขึ้นของ GBM

6.4 การให้ LMWH ร่วมกับ ACEI ในหนูเบาหวานที่ถูกตัดไต 1 ข้าง (UN-D rat) ป้องกันการเพิ่มของอัลบูมินในปัสสาวะและป้องกันการหนาตัวของ GBM ได้แต่ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ ACEI อย่างเดียว และความหนาของ GBM ก็ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ LMWH เพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลดิบ ( raw data )

Gr.	BWf	BWf	Ser	Ccr	PG	HbA1c	UAE	GBMT
1		220	1.3	.45	500	8.5	6.00	250
1	186	188	1.42	.50	550	9.0	5.50	310
1		210	1.10	.39	460	7.4	5.30	210
1	190	230	1.13	.41	420	6.74	4.97	201
1	203	226	1.11	.36	485	7.93	6.65	194
2	186	191	2.80	.20	466	9.88	8.80	277
2	217	215	1.13	.51	550	10.15	14.90	268
2	240	267	1.02	.18	440	6.20	13.00	259
2	265	297	1.28	.16	400	6.20	10.00	380
2	219	230	1.19	.32	398	9.35	11.00	206
3		210	1.2	.70	440	9.0	3.00	230
3	198	194	1.04	.69	521	10.08	.05	175
3		200	.90	.50	431	8.50	1.50	201
3	210	215	1.10	.51	352	7.45	4.50	258
4	198	210	.88	.80	510	8.86	14.10	172
4	188	210	1.25	.24	377	8.30	4.20	166
4	238	284	1.29	.70	359	8.20	35.40	153
4	232	252	1.07	.72	548	9.67	14.00	149
4	218	255	1.07	.55	400	8.85	5.40	167
4	180	200	1.11	.48	464	8.89	12.10	111
4	180	222	.98	.73	414	9.80	14.00	150
5	232	237	1.01	.31	550	6.88	.69	141
5	222	234	1.37	.40	414	9.17	2.25	194
5	224	223	.98	.20	307	6.06	.28	211
5		225	1.20	.30	450	7.00	1.00	170
5	224	218	1.63	.45	550	9.00	1.50	149

ตารางที่ 4.2 แสดงค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่านัยสำคัญทางสถิติ

TYPE	BWi	BWf	Scr	Ccr	PG	HbA1c	UAE	$\frac{UAE}{Ccr}$	GBMT
<b>D (n)</b>	3	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>MEAN</b>	193	214.8	1.21	.42	483	7.91	5.68	13.70	233
<b>SD</b>	8.89	16.7	.14		48.1	.89	.66	2.86	48.2
<b>SEM</b>	5.13	7.5	.06		21.5	.40	.29	1.28	21.5
<b>UN-D(n)</b>	5	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>MEAN</b>	225.4	240	1.48	.27 <sup>A</sup>	450	8.35	11.54 <sup>A</sup>	48.46 <sup>A</sup>	278
<b>SD</b>	29.35	42.14	.74	.15	62.3	1.99	2.43	18.37	63.34
<b>SEM</b>	13.12	18.85	.33	.06	27.9	.89	1.09	8.22	28.33
<b>ACEI(n)</b>	2	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>MEAN</b>	204	204.7	1.06	.60 <sup>B</sup>	436	8.76	2.26 <sup>AB</sup>	4.05 <sup>ABE</sup>	216
<b>SD</b>	8.49	9.5	.13	.11	69.1	1.09	1.92	3.64	35.9
<b>SEM</b>	6.0	4.75	.06	.05	34.6	.55	.95	1.82	17.95
<b>LMWH(n)</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	7
<b>MEAN</b>	204.8	233.2	1.09	.60 <sup>B</sup>	438	8.94	14.2	23.36 <sup>F</sup>	152 <sup>A,B,C</sup>
<b>SD</b>	24.4	30.8	.14	.19	70.6	.61	11.2	14.2	20.4
<b>SEM</b>	9.23	11.7	.05	.08	26.7	.23	4.59	5.8	7.74
<b>Combine(n)</b>	4	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>MEAN</b>	225.5	227.4	1.23	.33	454	7.62	1.14 <sup>ABE</sup>	3.19 <sup>ABE</sup>	173 <sup>B,D</sup>
<b>SD</b>	4.43	7.8	.27		102	1.39	.76	1.58	29.5
<b>SEM</b>	2.22	3.5	.12		45.6	.62	.34	.7	13.2

A: P<0.01 VS TYPE D

B: P<0.01 VS TYPE UN-D

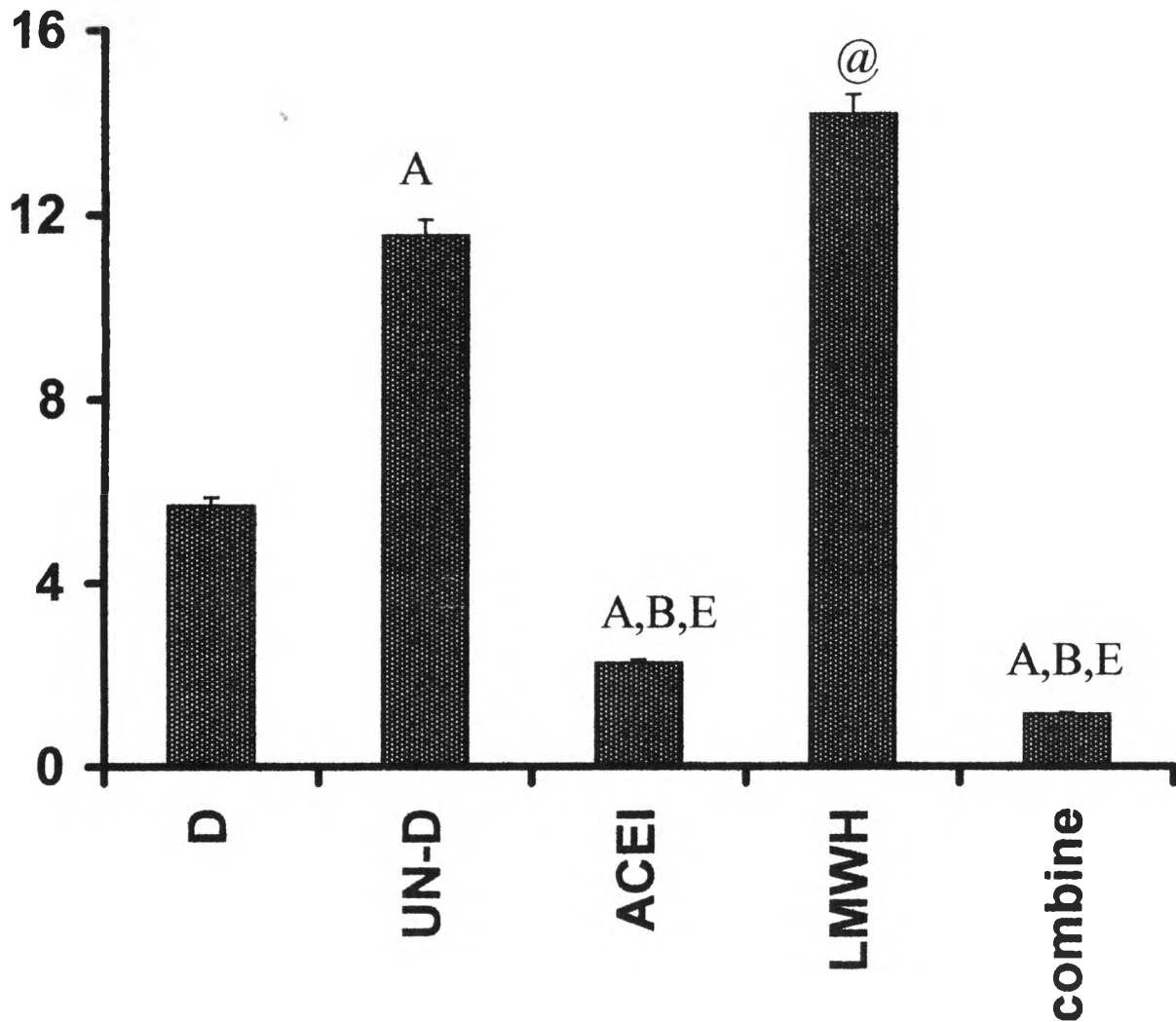
C: P<0.01 VS TYPE ACEI

D: P<0.05 VS TYPE D

E: P<0.05 VS TYPE LMWH

F: P<0.05 VS TYPE UN-D

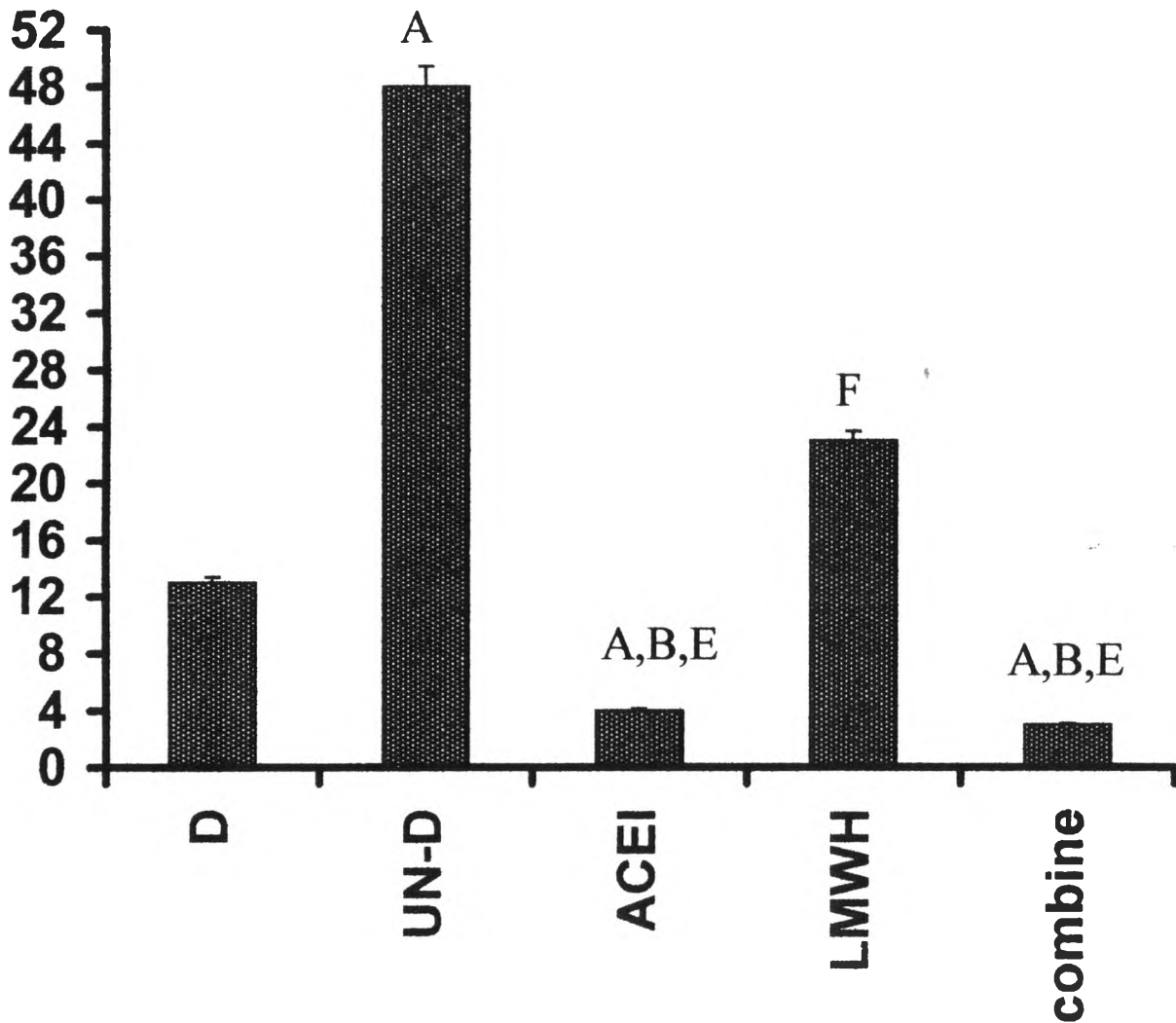
mg/24 Hr.



A:P<0.01 VS Type D      B:P<0.01 VS Type UN-D  
 E:P<0.01 VS Type LMWH    @:P-NS VS Type UN-D

รูปที่ 4.1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ UAE ของหนูแต่ละกลุ่ม

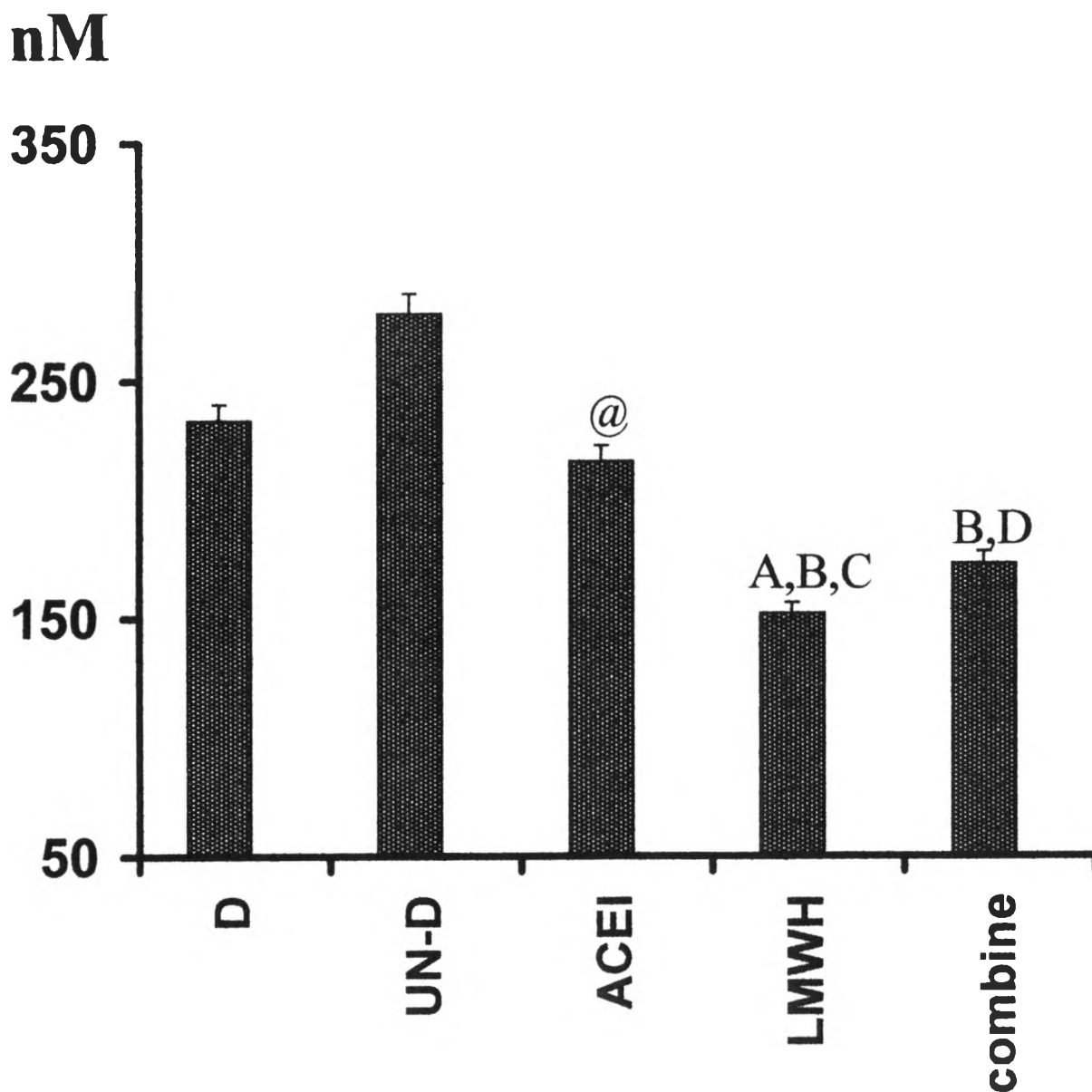
### UAE/Ccr ratio



A:P<0.01 VS Type D      B:P<0.01 VS Type UN-D  
 E:P<0.01 VS Type LMWH    F:P<0.05 VS Type UN-D

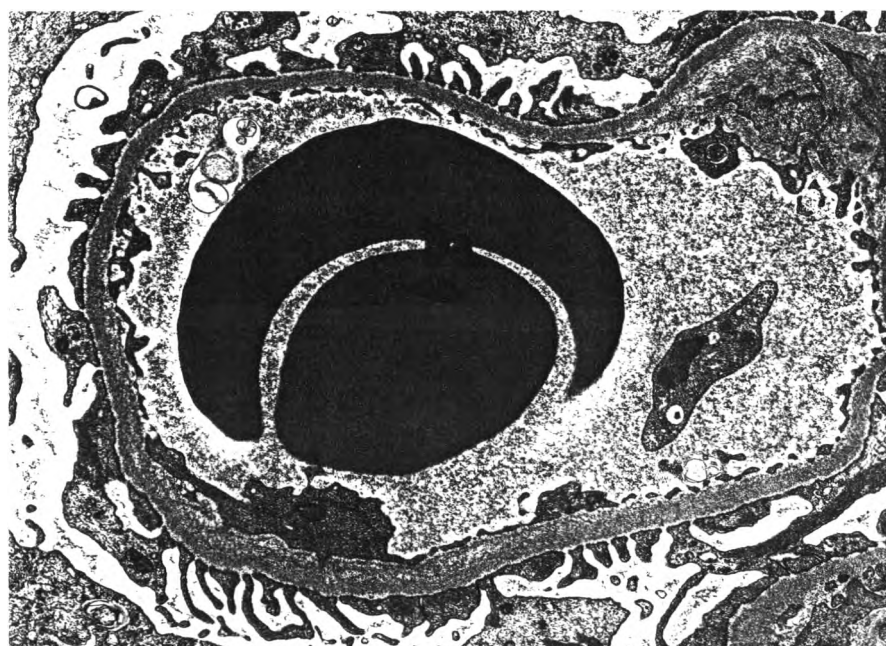
รูปที่ 4.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ UAE/Ccr ของหนูแต่ละกลุ่ม



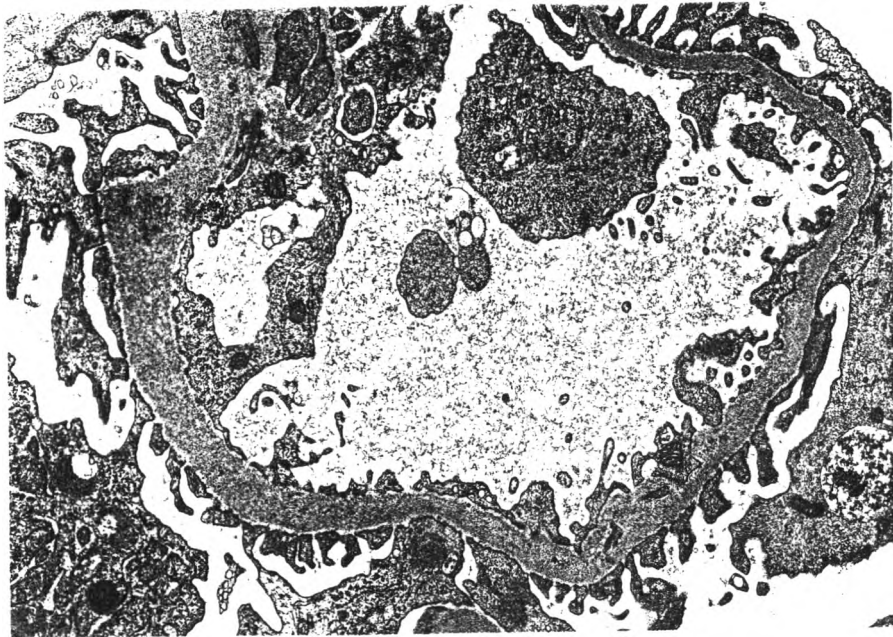


A:  $P < 0.01$  VS Type D      B:  $P < 0.01$  VS Type UN-D  
 C:  $P < 0.01$  VS Type ACEI    D:  $P < 0.05$  VS Type D  
 @:  $P$ - NS VS Type UN-D

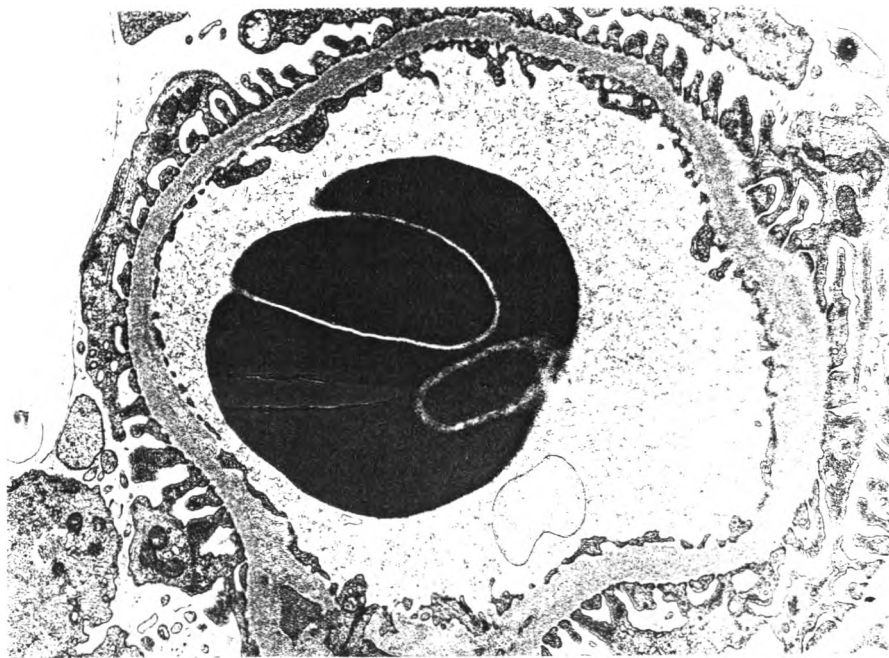
รูปที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความหนาของ GBM ของหนูแต่ละกลุ่ม



รูปที่ 4.4 แสดงภาพถ่าย capillary loop จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน  
DIABETIC RAT



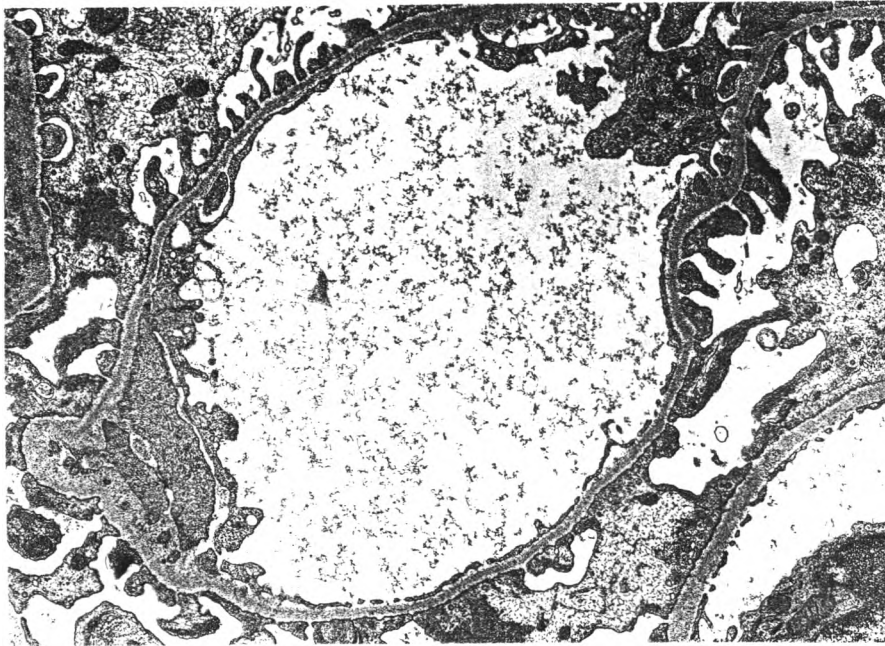
รูปที่ 4.5 แสดงภาพถ่าย capillary loop จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน  
UNINEPHRECTOMIZED DIABETIC RAT



รูปที่ 4.6 แสดงภาพถ่าย capillary loop จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

UNINEPHRECTOMIZED DIABETIC RAT

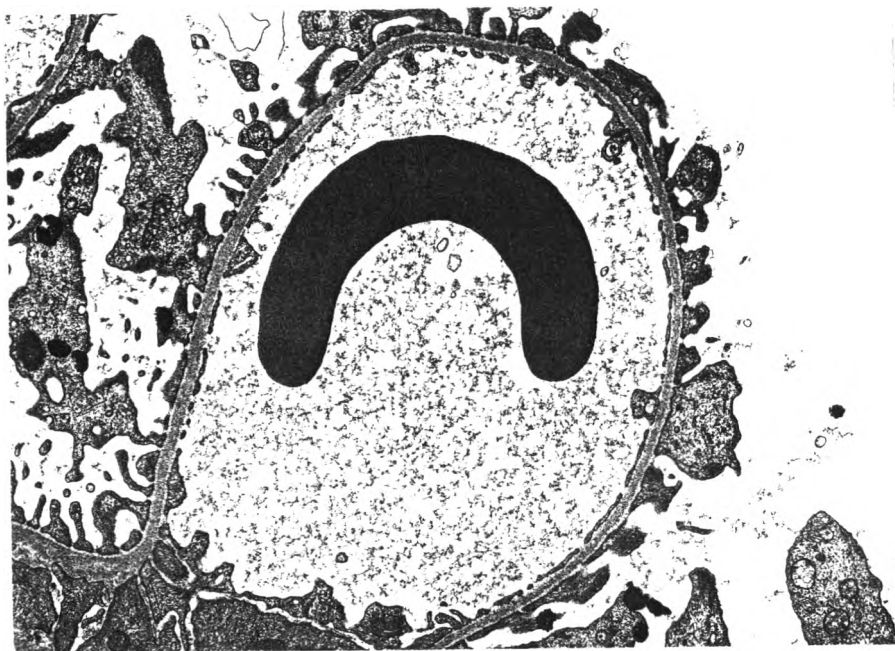
ACEI TREATMENT



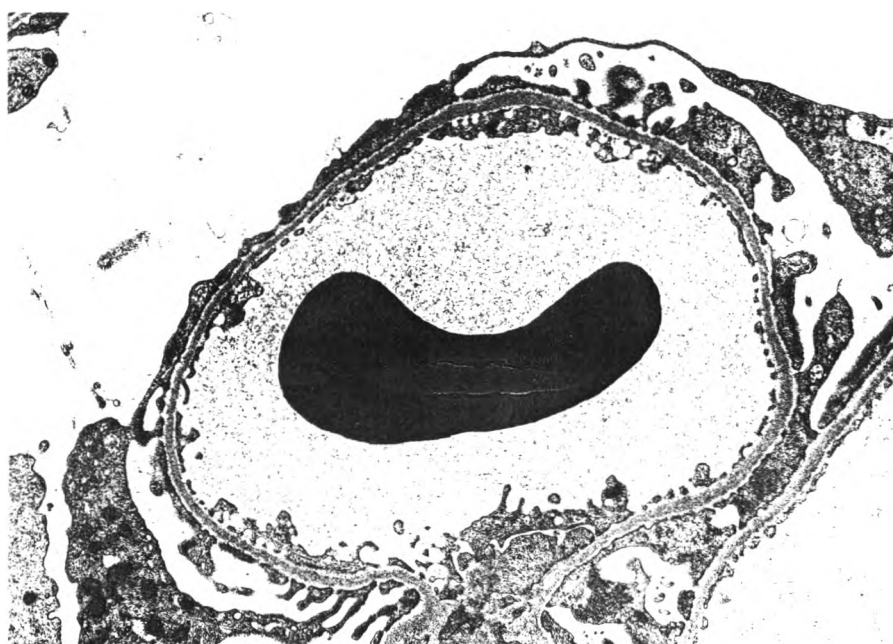
รูปที่ 4.7 แสดงภาพถ่าย *capillary loop* จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

UNINEPHRECTOMIZED DIABETIC RAT

LMWH TREATMENT



**รูปที่ 4.8 แสดงภาพถ่าย capillary loop จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน  
UNINEPHRECTOMIZED DIABETIC RAT  
COMBINE TREATMENT**



รูปที่ 4.9 แสดงภาพถ่าย capillary loop จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

NORMAL CONTROL