TREATMENT OF CANINE DIABETES MELLITUS USING *MOMORDICA CHARANTIA* CAPSULE WITH INSULIN HORMONE

Miss Kamoltip Thungrat

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Veterinary Pharmacology

Department of Pharmacology
Faculty of Veterinary Science
Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

TREATMENT OF CANINE DIABETES MELLITUS USING *MOMORDICA CHARANTIA* CAPSULE WITH INSULIN HORMONE

Miss Kamoltip Thungrat

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Veterinary Pharmacology

Department of Pharmacology
Faculty of Veterinary Science
Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การรักษาสุนัขป่วยเบาหวานด้วยมะระขี้นก (*Momordica charantia*) ชนิดแคปซูล ร่วมกับฮอร์โมนอินซูลิน
โดย	นางสาวกมลทิพย์ ถึงรัตน์
สาขาวิชา	เภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ศิรินทร หยิบโชคอนันต์

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะสัตวแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.อรรณพ คุณาวงษ์กฤต)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.กฤษ อังคนาพร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ศิรินทร หยิบโชคอนันต์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ สพ.ญ.ดร.ม.ล. นฤดี เกษมสันต์)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ภญ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์)

.....กรรมการ
(อาจารย์ ดร.สิริชัย อดิศักดิ์วัฒนา)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กมลทิพย์ ถึงรัตน์ : การรักษาสุนัขป่วยเบาหวานด้วยมะระขี้นก (*Momordica charantia*) ชนิดแคปซูล ร่วมกับฮอร์โมนอินซูลิน. (TREATMENT OF CANINE DIABETES MELLITUS USING *MOMORDICA CHARANTIA* CAPSULE WITH INSULIN HORMONE) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.สพ.ญ.ดร. ศิรินทร หยิบโชคอนันต์, 86 หน้า.

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาผลของการใช้มะระขี้นกชนิดแคปซูล ในการรักษาสุนัขป่วยเบาหวานร่วมกับอาหารชนิดที่มีส่วนประกอบคาร์โบไฮเดรตต่ำ เส้นใยสูงและฮอร์โมนอินซูลิน สุนัขที่เข้าร่วมการทดลองเป็นสุนัขป่วยเบาหวานที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลสัตว์จำนวนทั้งสิ้น 25 ตัว โดยแต่ละตัวได้รับอาหารชนิดที่มีส่วนประกอบคาร์โบไฮเดรตต่ำ เส้นใยสูง และอินซูลินฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้งตลอดการศึกษา แบ่งสุนัขทั้งหมดออกเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม คือ กลุ่มควบคุมจำนวน 5 ตัว และกลุ่มทดลอง จำนวน 20 ตัว สำหรับสุนัขกลุ่มทดลองได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก./น้ำหนักตัว 10 กก./วัน กินพร้อมอาหาร ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน ต่อมาเพิ่มขนาดเป็น 4,000 มก./ น้ำหนักตัว 10 กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน เจาะเลือดเพื่อวัดระดับน้ำตาลกลูโคสหลังอดอาหาร ระดับฟรุคโตซามีน ค่าเคมีโลหิต และตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือด ก่อนเริ่มการทดลอง และหลังจากให้มะระขี้นกชนิดแคปซูลเสริมการรักษาเดือนละ 1 ครั้ง รวมระยะเวลาการศึกษาทั้งสิ้น 5 เดือน

จากผลการทดลองพบว่า หลังจากสุนัขเบาหวานได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก./น้ำหนักตัว 10 กก./ วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 1 และ 2 เดือนตามลำดับ พบว่า ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน และเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ณ เวลาเดียวกัน และพบว่ามีผลลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหารเล็กน้อยในเดือนที่หนึ่ง และลดลงอย่างมีนัยสำคัญในเดือนที่สองเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน แต่เมื่อเพิ่มขนาดมะระขี้นกเป็น 4,000 มก./ น้ำหนักตัว 10 กก. / วัน นาน 1 และ 2 เดือนตามลำดับ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร และระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นและไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น นอกจากนี้ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณอัลบูมินในเลือด จำนวนและชนิดเม็ดเลือด รวมทั้งค่าเคมีโลหิตอื่นๆ ยกเว้นค่าเอนไซม์ alkaline phosphatase ซึ่งพบว่าในกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลมีระดับสูงกว่ากลุ่มควบคุมตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา หากพิจารณาจากผลการลดระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม (ต่ำกว่า 450 µmol/L) และ/หรือการลดขนาดของอินซูลินที่ใช้ลงได้ พบว่า สุนัขเบาหวานที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยมะระขี้นกชนิดแคปซูลเท่ากับ 12 ตัว และที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 8 ตัว สรุปได้ว่า การให้มะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก./น้ำหนักตัว 10 กก./วัน ร่วมกับอาหารชนิดที่มีคาร์โบไฮเดรตต่ำเส้นใยสูง ช่วยให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของสุนัขเบาหวานดีขึ้นและสามารถลดขนาดการใช้ฮอร์โมนอินซูลินได้เล็กน้อย

ภาควิชา.....เภสัชวิทยา.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เภสัชวิทยาทางสัตวแพทย์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2550.....

4975551831 : MAJOR VETERINARY PHARMACOLOGY

KEY WORD: *MOMORDICA CHARANTIA* / CANINE / DIABETES MELLITUS / FRUCTOSAMINE

KAMOLTIP THUNGRAT: TREATMENT OF CANINE DIABETES MELLITUS USING *MOMORDICA CHARANTIA* CAPSULE WITH INSULIN HORMONE. THESIS ADVISOR: ASSOC.PROF.SIRINTORN YIBCHOK-ANAN, D.V.M., Ph.D., 86 pp.

The purpose of this study was to investigate the effect of the *Momordica charantia (MC)* capsule, combined with low-carbohydrate, high fiber diet and insulin on the treatment of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. Twenty-five client-owned dogs with naturally occurring diabetes mellitus were entered into the study. Each dog was fed a commercially available low-carbohydrate, high fiber diet and received insulin subcutaneously once a day over the course of 5 month of study. The dogs were divided into two groups, one was the diabetic control (DC) group (n = 5) and the other was the *Momordica charantia* treated (DMC) group (n = 20). The DMC group received 2,000 mg/10 kg BW of *MC* capsule orally every day with meal for two consecutive months, and then the dosage of *MC* capsule was increased to 4,000 mg/10 kg BW for other 2 months. The fasting glucose levels, serum fructosamine, serum chemistry profiles and complete blood count were determined and serial blood glucose curve was performed to adjust insulin dosage for individual requirement monthly for 5 months.

The results showed that, after receiving the *MC* capsule (2,000 mg/10 kg BW) for 1 and 2 months respectively, the serum fructosamine levels were significantly lower than those in the control group and those in the month before treatment. The fasting blood glucose level was slightly decreased after receiving the *MC* capsule for one month, and a statistical difference compared to those in the month before treatment was observed after receiving the *MC* capsule for two months. In contrast, the fasting blood glucose and serum fructosamine levels after receiving 4,000 mg/10 kg BW for 2 months were increased, in which they were not significantly different compared to those in the month before treatment. The complete blood count and serum chemistry profiles were not different in comparisons between these two groups, except for alkaline phosphatase enzyme (ALP) levels. The ALP levels in the DMC group were significantly higher than those in the control group for the whole study. All dogs in the DMC group were later classified as responders (serum fructosamine level $\leq$ 450 μmol/L and/or insulin requirement was decreased, n=12) and non-responders (serum fructosamine level > 450 μmol/L and continue to require insulin at the same dose, n=8). Our findings suggested that the use of the *MC* capsule at 2,000 mg/10 kg BW combined with low-carbohydrate, high fiber diet improved glycemic control and slightly decreased exogenous insulin usage in naturally occurring diabetes mellitus dogs.

Department.....Pharmacology.....Student's signature.....

Field of study....Veterinary..Pharmacology.....Advisor's signature.....

Academic year .....2007.....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร. ศิรินทร หยิบโชคอนันต์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา ข้อแนะนำตลอดจนข้อคิดเห็นต่างๆ ซึ่งเป็นประโยชน์ในการวิจัยอย่างมากมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ น.สพ.ดร.กฤษ อังคนาพร รองศาสตราจารย์ ภญ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์ และอาจารย์ สพ.ญ.ดร.ม.ล. นฤดี เกษมสันต์ คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาสละเวลา และให้คำแนะนำต่างๆ ซึ่งทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีคุณค่าและมีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ ดร.สิริชัย อดิศักดิ์วัฒนา อาจารย์ประจำภาควิชา คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา และแนะนำในการสกัดสารจากผลมะระขี้นกและตรวจสอบหาสารประกอบทางเคมีของสารสกัด ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.สพ.พินิจ ภู่สุนทรธรรม อาจารย์ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาและความช่วยเหลือในการติดต่อเจ้าของสัตว์เลี้ยง จากโรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์ และเจ้าหน้าที่ประจำภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่านที่ได้กรุณาให้ทั้งคำแนะนำ และข้อคิดเห็นเพิ่มเติมตลอดจนความสะดวกในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการดำเนินการวิจัยครั้งนี้ที่เป็นประโยชน์ต่อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ บริษัท อินเตอร์เว็ท ประเทศไทย จำกัด ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์ บัณฑิตศึกษา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณสัตวแพทย์ และเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลสัตว์สัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลสัตว์สุวรรณชาด ที่ให้ความช่วยเหลือ เก็บตัวอย่างในสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวานทางคลินิกและอำนวยความสะดวกในการทำงานวิจัย

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา ซึ่งให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจตลอดมา และขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้มีส่วนช่วยเหลือให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ
กิตติกรรมประกาศ.....ฉ
สารบัญ.....ช
สารบัญตาราง.....ฌ
สารบัญภาพ.....ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....ฏ

บทที่

1. บทนำ.....1
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....4
    1. โรคเบาหวาน.....4
    2. การจำแนกประเภทของโรคเบาหวาน.....4
    3. พยาธิกำเนิดของโรคเบาหวาน.....5
    4. โรคเบาหวานในสุนัข.....9
    5. อุบัติการณ์โรคเบาหวานในสุนัข.....10
    6. การวินิจฉัยโรคเบาหวานในสุนัข.....10
    7. การรักษาโรคเบาหวานในสุนัข.....12
    8. ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน.....17
    9. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด.....21
    10. พยาธิกำเนิดของภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน.....23
    11. มะระขี้นก.....26
3. วิธีดำเนินการทดลอง.....32
    วัสดุและอุปกรณ์.....32
    วิธีดำเนินการทดลอง.....34
    การวิเคราะห์ผลทางสถิติ.....37

หน้า

4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....38
การตรวจหาสารประกอบเคมีในสารสกัดจากมะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล.....38
การศึกษาผลของมะระขี้นกต่อการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวาน.....40
ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหารของสุนัขเบาหวาน.....40
ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับฟรุคโตซามีนในเลือดของสุนัขเบาหวาน.....43
ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อการตอบสนองการรักษา น้ำหนักตัว และขนาดการให้ฮอร์โมนอินซูลินในสุนัขเบาหวาน.....46
ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดของสุนัขเบาหวาน.....56
ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวน ชนิดเม็ดเลือด ระดับอัลบูมิน และค่าเคมีโลหิตของสุนัขเบาหวาน.....57
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....63
1. อภิปรายผล.....63
2. สรุปผลการวิจัย.....71
3. ข้อเสนอแนะ.....71
รายการอ้างอิง.....72
ภาคผนวก.....81
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....86

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง หน้า

2-1 แสดงการจำแนกประเภทของโรคเบาหวาน……5
2-2 แสดงระดับของฟรุคโตซามีน และไกลเคตฮีโมโกลบินในสุนัข.....12
2-3 แสดง ชนิด แหล่งที่มา ความเข้มข้น และระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ของอินซูลิน……..……15
2-4 ชนิดและหน้าที่ของ ตัวขนส่งกลูโคส……....21
2-5 อาการแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่พบในสุนัข.....23
2-6 สารประกอบเคมีของมะระขี้นก……28
4-1 แสดงปริมาณสารประกอบฟีโนลิกโดยวิธี Folin-Ciocalteu's phenol colorimetric……....38
4-2 แสดงปริมาณสารฟลาโวนอยด์ในมะระขี้นกชนิดแคปซูล.....……..38
4-3 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารในสุนัขเบาหวาน.....41
4-4 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมของสุนัขเบาหวาน…… 44
4-5 แสดงอายุ เพศ น้ำหนัก ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม ขนาดอินซูลินของสุนัขเบาหวาน แต่ละตัวก่อนและหลังทำการศึกษา……..……54
4-6 แสดงผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดของสุนัขเบาหวาน……..……56
4-7 ผลของมะระขี้นกต่อระดับ การทำงานของตับและไต และโปรตีนอัลบูมินในสุนัขเบาหวาน……..……59
4-8 แสดงค่านับแยกชนิดเม็ดเลือดต่างๆ ในสุนัขเบาหวาน……..…..61

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพ หน้า

2-1 กลไกการควบคุมกลูโคสที่เนื้อเยื่อต่างๆ โดยฮอร์โมนอินซูลิน.....22

2-2 แสดงกระบวนการของการเกิด oxidative stress และภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน.....25

4-1 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารในสุนัขเบาหวาน.....42

4-2 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับซีรัมฟรุคโตซามีนในสุนัขเบาหวาน.....45

4-3 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 1 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.....46

4-4 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 2 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.....47

4-5 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 3 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.....47

4-6 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 4 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.....48

4-7 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 5 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.....48

4-8 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 1 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6.8 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....49

4-9 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 2 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6.8 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....49

หน้า

4-10 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 3 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 5 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....50

4-11 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 4 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 4 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....50

4-12 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 5 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 3 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....51

4-13 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 1 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....51

4-14 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 2 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....52

4-15 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 3 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....52

4-16 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 4 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....53

4-17 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 5 ของการศึกษาสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.....53

4-18 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับเอนไซม์อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตสในสุนัขเบาหวาน.....60

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

α	=	Alpha
β	=	Beta
γ	=	Gamma
μIU/L	=	Micro unit per millilitre
μmol/L	=	Micromolar per litre
ALT	=	Alanine aminotransferase
ALP	=	Alkaline phosphatase
ATP	=	Adenosine triphosphate
BUN	=	Blood urea nitrogen
Ca^{2+}	=	Calcium ion
DNA	=	Deoxyribonucleic acid
FBG	=	Fasting blood glucose
GDM	=	Gestational diabetes mellitus
GLUT	=	Glucose transporter
HbA_{1c}	=	Hemoglobin A_{1c}
HDL	=	High-density lipoprotein
HLA	=	Human leukocyte antigen
K^{+}	=	Potassium ion
IDDM	=	Insulin dependent diabetes mellitus
IL	=	Interleukin
LDL	=	Low-density lipoprotein
Na^{+}	=	Sodium ion
NH_3	=	Ammonium
STZ	=	Streptozotocin
SUR	=	Sulfonylurea receptor
TNF	=	Tumour necrotic factor
>	=	มากกว่า
<	=	น้อยกว่า
กก.	=	กิโลกรัม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดล.	=	เดซิลิตร
มก.	=	มิลลิกรัม
มคก.	=	ไมโครกรัม
มล.	=	มิลลิลิตร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคเบาหวานเป็นโรคของระบบต่อมไร้ท่อที่พบได้มากที่สุดในสุนัข ซึ่งเป็นภาวะความผิดปกติของระบบเมบอลิสมของไขมัน คาร์โบไฮเดรต และโปรตีน โดยมีลักษณะสำคัญคือ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงและร่างกายไม่สามารถควบคุมให้อยู่ในระดับปกติได้ ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะ ตา ไต หัวใจ และหลอดเลือดตามมา

โรคเบาหวานในสุนัขสามารถพบได้ในสุนัขอายุปานกลางจนถึงอายุมาก มักพบอยู่ระหว่างอายุ 4 - 14 ปี เนื่องจากการสร้างฮอร์โมนอินซูลินลดลง หรือเซลล์มีความต้านทาน ต่ออินซูลินมากขึ้นทำให้สุนัขป่วยมีระดับน้ำตาลในซีรั่มหรือพลาสมาสูงกว่าปกติเป็นระยะเวลานาน ในสุนัขมักพบเบาหวานชนิดที่หนึ่ง หรือ IDDM (Nelson, 1992; Feldman and Nelson, 1996) ซึ่งต้องได้รับการรักษาโดยการให้อินซูลินจากภายนอกตลอดชีวิต แต่เนื่องจากการให้อินซูลินมักต้องให้โดยการฉีด จึงทำให้ไม่สะดวกกับเจ้าของสัตว์ป่วยที่ต้องฉีดฮอร์โมนเอง และหากฉีดในขนาดที่สูงเกินไปอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในกระแสเลือดต่ำ (hypoglycemia) ได้ สัตว์จะแสดงอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง และชัก นอกจากนี้ฮอร์โมนอินซูลินยังมีราคาค่อนข้างสูง อีกทั้งการให้โดยการฉีดไม่สะดวกต่อเจ้าของสัตว์ ดังนั้นการศึกษาค้นคว้าหาสารตัวอื่น เช่น สมุนไพร ที่ให้ผลลดระดับน้ำตาลในเลือดมาเสริมการรักษา หรือทดแทนการรักษาโดยฮอร์โมนอินซูลินเพียงอย่างเดียว อาจช่วยลดปัญหาต่างๆที่กล่าวมาได้

ผลมะระขี้นก *(Momordica charantia)* ที่ยังไม่สุกมีสรรพคุณ ช่วยเจริญอาหาร รักษาเบาหวาน น้ำคั้นจากผลเป็นยาระบายอ่อนๆ (เสาวนิตย์, 2003) ซึ่งมีการศึกษาหาสารออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในมะระขี้นก พบเปปไทด์ที่มีฤทธิ์คล้ายอินซูลิน (peptide-liked insulin) คือ p-insulin หรือ v-insulin จากผล เมล็ดและเซลล์เพาะเลี้ยง (Khanna et al.,1981) นอกจากนี้ยังมีสารเคมีอื่นที่มีผลต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด (hypoglycemic chemical) คือ charantins (Raman and Lau, 1996) ซึ่งพบมากที่ส่วนผลของมะระขี้นก และ vicine ซึ่งพบได้มากในเมล็ด แต่สาร vicine มีความเป็นพิษ โดยอาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ เป็นไข้ ปวดท้อง และโคม่าได้ (ปัทมา,1998) ได้มีการทดลองในสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานโดย alloxanให้สารสกัดจากมะระขี้นกโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 50 ยูนิต/กก. สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ (คณิน และคณะ 2002) ซึ่งยังมีรายงานการทดลองให้มะระขี้นกโดยการกิน พบว่ามีกลไกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดโดย เพิ่มปริมาณเบต้าเซลล์ของตับอ่อน (Ahmed et al., 1998) นอกจากนี้ยังพบว่า

สารสกัดจากมะระขี้นกสามารถลดการทำงานของเอนไซม์ glucose-6-phosphatase และ fructose-1,6-bisphosphatase ซึ่งทำให้การสังเคราะห์น้ำตาลจากตับลดลง และยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ α-glucosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ ที่ย่อยคาร์โบไฮเดรตในลำไส้ มีฤทธิ์เช่นเดียวกับยาที่มีฤทธิ์เป็น α-glucosidase inhibitor เช่น acarbose, miglitol และ voglibose (Matsuura et al., 2002) ส่วนกลไกอื่นๆ พบว่ามะระขี้นกสามารถเพิ่มการใช้น้ำตาลกลูโคสในเนื้อเยื่อ โดยกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลาย เพิ่มการสังเคราะห์ไกลโคเจนในตับและกล้ามเนื้อ รวมถึงเพิ่มการสร้างไตรกลีเซอร์ไรด์ในเนื้อเยื่อไขมัน (Cummings et al., 2004; Sarkar et al., 1996; Welihinda and Karunanayake, 1986; Ahmed et al., 2004) จึงเป็นไปได้ว่าการนำมะระขี้นกอาจเป็นแนวทางหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวาน หรืออาจช่วยเสริมการรักษาโรคเบาหวานให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ทำให้สามารถลดขนาดการใช้อินซูลินลงได้หากนำมาใช้ควบคู่กัน ปัจจุบันมีการผลิตสารสกัดมะระขี้นกในรูปแบบของแคปซูลที่ใช้ในคน และให้ในการกินซึ่งสะดวกกว่าการฉีด หากนำมาใช้ในสุนัขอาจช่วยลดปัญหาต่างๆ อันเกิดจากการใช้ฮอร์โมนอินซูลินดังกล่าวข้างต้นได้ นอกจากนี้ยังเป็นการส่งเสริมสมุนไพรที่มีในประเทศไทยมาใช้ในการรักษา และเป็นประโยชน์ต่อวงการสัตวแพทย์ในการนำประโยชน์จากสมุนไพรไทยมาใช้ในการรักษาโรคต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาผลการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวานด้วยมะระขี้นกชนิดแคปซูลร่วมกับการใช้ฮอร์โมนอินซูลิน โดยศึกษาถึงประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและความสามารถในการลดขนาดการใช้ฮอร์โมนอินซูลินในการรักษา

คำสำคัญ

มะระขี้นก สุนัข เบาหวาน ฟรุคโตซามีน

Momordica charantia, canine, diabetes mellitus, fructosamine

คำถามสำหรับการวิจัย

การให้มะระขี้นกชนิดแคปซูลร่วมกับอินซูลิน ในการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวานมีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด หรือไม่

สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

การให้มะระขี้นกชนิดแคปซูลร่วมกับอินซูลินในการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวานมีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าการให้อินซูลินเพียงอย่างเดียว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบประโยชน์ของมะระขี้นกในการรักษาโรคเบาหวานในสุนัข ซึ่งอาจถือเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวานนอกเหนือจากการใช้ฮอร์โมนอินซูลินเพียงอย่างเดียว
2. ส่งเสริมการใช้สมุนไพรไทยในการรักษาโรคในสัตว์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นภาวะความผิดปกติของระบบเมแทบอลิสมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน เนื่องจาก ความผิดปกติในการหลั่ง หรือการออกฤทธิ์ของอินซูลินที่ไม่เพียงพอ และ /หรือการตอบสนองต่ออินซูลินที่เนื้อเยื่อลดลงซึ่งอาจเกิดทั้งสองประการร่วมกัน จึงมีลักษณะสำคัญ คือ ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง (hyperglycemia) และร่างกายไม่สามารถควบคุมให้อยู่ในระดับปกติได้ การที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานานจะก่อให้เกิดความผิดปกติต่อโครงสร้างและการทำงานของอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ตา ไต เส้นประสาท หลอดเลือด หัวใจ (Feldman and Nelson, 1996)

2. การจำแนกประเภทของโรคเบาหวาน

โดยจำแนกชนิดของโรคเบาหวานตามสาเหตุการเกิดโรคและพยาธิสรีรวิทยาของโรค ได้ดังตารางที่ 2-1

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2-1 แสดงการจำแนกประเภทของโรคเบาหวาน (American Diabetes Association, 1997)

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type 1 diabetes) : เบต้าเซลล์ ถูกทำลาย ขาดอินซูลิน 1.1 โรคเบาหวานที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune-mediated diabetes) 1.2 หาสาเหตุไม่ได้ (Idiopathic)
2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes) : ฤทธิ์ของอินซูลินต่อเนื้อเยื่อในร่างกายลดลง เนื่องจากการหลั่งอินซูลินไม่เพียงพอต่อความต้องการที่จะรักษาระดับน้ำตาลในเลือด และ/หรือ เกิดภาวะดื้อต่อฤทธิ์ของอินซูลิน
3. โรคเบาหวานชนิดอื่นๆ (other specific types) 3.1 ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเบต้าเซลล์ 3.2 ความผิดปกติทางพันธุกรรมของการออกฤทธิ์ของอินซูลิน 3.3 โรคของตับอ่อน 3.4 โรคทางต่อมไร้ท่อ 3.5 เบาหวานที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของยาและสารเคมี 3.6 การติดเชื้อ 3.7 โรคที่พบได้น้อยมากในกลุ่ม immune-mediated diabetes 3.8 โรคทาง genetic syndromes ที่สัมพันธ์กับโรคเบาหวาน
4. โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus, GDM) : ภาวะ glucose intolerance ที่เกิดขึ้นในช่วงตั้งครรภ์

3. พยาธิกำเนิดของโรคเบาหวาน

3.1 โรคเบาหวานชนิดที่1

มีอาการระดับน้ำตาลในเลือดสูง กระหายน้ำ ปัสสาวะมากผิดปกติ เหนื่อยง่าย ท้องผูก ติดเชื้อที่ผิวหนัง และน้ำหนักลด มักเกิดภาวะ ketoacidosis ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และพบประมาณร้อยละ10 ของผู้ป่วยทั้งหมด (American Diabetes Association, 1995) โดยเกิดจากเบต้าเซลล์ถูกทำลาย ทำให้ขาดอินซูลิน ซึ่งสามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามสาเหตุ คือ

3.1.1 โรคเบาหวานที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immune-mediated diabetes)

เกิดจากการทำลายเบต้าเซลล์ จากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตัวเอง (Zimmet, 1995) พบว่า 85-90% ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้ตรวจพบแอนติบอดี้ต่อเบต้าเซลล์แอนติเจน ได้แก่ islet cell antibody, insulin autoantibody, glutamic acid decarboxylase antibody และ tyrosine phosphatase-like protein antibody (Myers et al., 1995) นอกจากนี้โรคเบาหวานชนิดนี้ยังมีความสัมพันธ์อย่างมากกับ human leukocyte antigen (HLA) ซึ่งเป็นกลุ่มของยีนส์บนโครโมโซมคู่ที่ 6 HLA ทำหน้าที่สร้างโปรตีนซึ่งจะไปจับกับแอนติเจนที่เป็นโปรตีนแปลกปลอมจากภายนอกหรือภายในร่างกายแล้วนำไปเสนอต่อ T-cell ได้มีการศึกษาพบว่า 95% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชาวคอเคเซียน มีความสัมพันธ์กับ HLA-DR_3, HLA-DR_4 และHLA-DR_3/DR_4 (Nepom and Kwok, 1998) ต่อมาได้มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยพบว่า HLA-DR_3 และ HLA-DR_3/DR_4 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคเช่นกัน (Sujirachato et al., 1994) ซึ่งเป็นปัจจัยทางพันธุกรรม ส่วนปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมจะมีส่วนสำคัญในการแสดงออกของโรคในผู้ที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรม ที่สำคัญได้แก่ การติดเชื้อไวรัส อาหาร สภาพแวดล้อมในครรภ์มารดา ทั้งสองปัจจัยจะส่งเสริมกันทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ (cell–mediated immune response) มาทำลายเบต้าเซลล์

กลไกการทำลายเบต้าเซลล์ นั้นเกิดจากความผิดปกติของ T-cell โดยเริ่มจากเซลล์แมคโครฟาจจับกับเบต้าเซลล์แอนติเจน และไปจับกับ T-cell ที่มีตัวรับจำเพาะกับเบต้าเซลล์แอนติเจน ไปกระตุ้น T-helper cell ให้หลั่ง cytokine เช่น interferon gamma (IFN-γ) และสามารถกระตุ้น cytotoxic T cell ให้หลั่งสารจำพวกอนุมูลอิสระ เช่น superoxide, hydrogen peroxide, nitric oxide และcytokine เช่น interleukin-1(IL-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเบต้าเซลล์ เมื่อเบต้าเซลล์ ถูกทำลายไปมากกว่า 80% จะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และการทำลายก็ยังคงดำเนินต่อไป (Pietropaolo and Eisenbarth, 1994)

ซึ่งสามารถแบ่งระดับการทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันเป็น 6 ระดับ (Eisenbarth, 1986) ได้แก่

ระดับ 1 ระบบภูมิคุ้มกันตัวเองมีความไวในการต่อต้านต่อเบต้าเซลล์ในตับอ่อน

ระดับ 2 มีสาเหตุไปกระตุ้นทำให้เกิดภูมิคุ้มกันตัวเองต่อต้านเบต้าเซลล์ ซึ่งปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมที่ทำให้กระตุ้นเกิดภูมิคุ้มกันทำลายเบต้าเซลล์นั้นน้อยมากแต่อาจเกิดขึ้นได้จากยาและภาวะติดเชื้อ

ระดับ 3 เป็นระยะภูมิคุ้มกันตัวเองทำงาน คือมีการทำลายเบต้าเซลล์ แต่ระยะนี้การหลั่งของอินซูลินยังคงปกติ

ระดับ 4 ระบบภูมิคุ้มกันยังคงทำงานอยู่ แต่การกระตุ้นให้หลั่งอินซูลินจากกลูโคสเสียไป แต่ระดับน้ำตาลยังคงอยู่ระดับปกติ

ระดับ 5 เริ่มมีอาการทางคลินิก แต่ยังมีการหลั่งของอินซูลินอยู่บ้าง

ระดับ 6 เบต้าเซลล์ถูกทำลายอย่างสมบูรณ์ เป็นผลให้เบาหวานชนิดที่ 1 อาศัยระดับอินซูลินเพื่อควบคุมน้ำตาลในกระแสเลือด เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ ketoacidosis และให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น

3.1.2 โรคเบาหวานที่ไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic diabetes mellitus)

เป็นผู้ป่วยที่มีการขาดอินซูลินโดยที่ไม่มีหลักฐานของการเกิดภูมิคุ้มกันตัวเองต่อต้านซึ่งเป็นส่วนน้อยที่พบและมักพบในประชากรแถบเอเชียและอัฟริกา ผู้ป่วยจะเกิดภาวะ ketoacidosis เป็นครั้งคราว โดยที่ช่วงคั่นระหว่างการเกิด ketoacidosis จะมีภาวะขาดอินซูลินในระดับแตกต่างกันได้หลากหลาย โรคเบาหวานชนิดนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ HLA (Banerji and Lebovitz, 1989)

3.2 โรคเบาหวานชนิดที่ 2

เกิดจากการหลั่งอินซูลินผิดปกติ คือ ตับอ่อนสามารถหลั่งอินซูลินได้แต่ไม่เพียงพอที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และร่างกายเกิดภาวะดื้อต่อฤทธิ์อินซูลิน โรคเบาหวาน ชนิดนี้มักจะไม่เกิดภาวะ ketoacidosis ขึ้นเอง จะเกิดเมื่อมีภาวะเครียดที่ชัดเจน (Umpierrez et al., 1995) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะเกิดอย่างช้าๆ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค ได้แก่ อายุ ความอ้วน และการไม่ออกกำลังกาย นอกจากนี้ยังพบได้บ่อยในหญิงที่มีประวัติเป็น gestational diabetes mellitus (GDM) ผู้ที่มีความดันโลหิตสูง หรือไขมันในเลือดผิดปกติ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่2 ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 30ปี และพบ 90% ของผู้ป่วยทั้งหมด (American Diabetes Association, 1997) ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนของโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักอ้วน ความผิดปกติที่สำคัญของผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้ คือ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และการหลั่งอินซูลินที่ผิดปกติ โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีความผิดปกติทั้งสองอย่างร่วมกัน อย่างไรก็ตามจะมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีความผิดปกติในการหลั่งอินซูลินเป็นหลัก

3.2.1 ภาวะดื้อต่ออินซูลิน

ภาวะที่ความสามารถของอินซูลินในการทำให้กลูโคสเข้าเซลล์ลดลง โดยเนื้อเยื่อที่เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ได้แก่ เนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการควบคุมน้ำตาลให้อยู่ระดับปกติ ประกอบด้วย กล้ามเนื้อลาย เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) และตับ แต่ที่สำคัญที่สุดที่พบว่าเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคเบาหวาน ได้แก่ กล้ามเนื้อลาย ในคนปกติกล้ามเนื้อลายจะมีตัวรับของอินซูลิน เมื่ออินซูลินจับกับตัวรับจะกระตุ้นให้เกิด autophosphorylation ของ tyrosine kinase หลังจากนั้นจะไปกระตุ้น phospho-inositide-3 kinase และ kinase อื่นๆ ทำให้มีการเคลื่อนย้ายของ ตัวขนส่งกลูโคส-4(GLUT4) ไปที่ผนังเซลล์เพื่อทำให้กลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้ แต่

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดนี้ที่มีอาการดื้อต่ออินซูลิน อาจเกิดจากความผิดปกติของ โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ insulin signaling pathway ในปัจจุบันพบว่าความผิดปกติหลัก คือ กระบวนการเคลื่อนย้าย GLUT4 ไปยังผนังเซลล์ลดลง ทำให้กลูโคสเข้าเซลล์ลดลง (Shepherd and Kahn, 1999) โดยความผิดปกติภายในเซลล์ (post-receptor defect) เป็นสาเหตุสำคัญ ในขณะที่ความผิดปกติของตัวรับของอินซูลินมีบทบาทน้อยมาก ซึ่งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ พันธุกรรม (Moller et al.,1996) ปริมาณของไขมันในร่างกาย (Boden, 1997) อายุ การขาดการออกกำลังกาย และสภาพแวดล้อมในครรภ์มารดา (Phillips, 1998)

3.2.2 ความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน

เชื่อว่าพันธุกรรมมีส่วนกำหนดปริมาณและการทำงานของเบต้าเซลล์ หรืออาจเป็นไปได้ว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของเบต้าเซลล์ เป็นตัวกำหนดให้เกิดเซลล์ตายมากขึ้น ซึ่งความผิดปกติของยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งอินซูลิน เช่น glucokinase ในผู้ป่วย maturity-onset diabetes in the young (MODY) เป็นต้น หรืออาจเกิดจากการหลั่งอินซูลินที่ลดลงในภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง การตอบสนองของเบต้าเซลล์ต่อกลูโคสจะลดลง คือ มีผลต่อการหลั่งและการทำงานของอินซูลิน โดยพบว่าการนำกลูโคสเข้าเซลล์ลดลงในภาวะดังกล่าว เรียกภาวะนี้ว่า glucotoxicity ความอ้วนอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่ง ซึ่งร่างกายจะมีการสลาย triglyceride ที่สะสมไว้ใน adipocyte เป็น fatty acid ทำให้มี fatty acid ในกระแสเลือดสูงขึ้น โดยสามารถถูกเปลี่ยนเป็น triglyceride ภายในเบต้าเซลล์ ได้ ส่งผลทำให้การทำงานของเบต้าเซลล์ ลดลง เกิดภาวะ lipotoxicity (Kahn and Flier, 2000) และอีกสาเหตุจะเป็นสารพวกโปรตีนซึ่งพบในเบต้าเซลล์ คือ islet amyloid ได้มีการศึกษาระยะยาวในสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานพบว่า ปริมาณ islet amyloid ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณการหลั่งอินซูลินที่ลดลง (Kahn et al., 1999)

3.3 โรคเบาหวานชนิดอื่น (American Diabetes association, 1997)

3.3.1 ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเบต้าเซลล์ ซึ่งก่อนหน้านี้เรียกว่า maturity-onset diabetes in the young (MODY) ผู้ป่วยมักอายุต่ำกว่า 25 ปี อาการไม่รุนแรง ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant

3.3.2 ความผิดปกติทางพันธุกรรมของการออกฤทธิ์ของอินซูลินพบได้น้อย เกิด mutation ที่ตัวรับของอินซูลิน อาจมีลักษณะผิดปกติของใบหน้า ฟัน เล็บ

3.3.3 โรคของตับอ่อน การทำลายตับอ่อน ทั้งการอักเสบ การติดเชื้อ การผ่าตัด มะเร็ง ก่อให้เกิดโรคเบาหวานได้

3.3.4 โรคทางต่อมไร้ท่อ ฮอร์โมนหลายชนิด เช่น growth hormone, คอร์ติซอล กลูคากอน และ epinephrine ต่อต้านการทำงานของอินซูลิน โรคที่มีปริมาณฮอร์โมนเหล่านี้จำนวนมากเกินจะทำให้เกิดโรคเบาหวานได้ เช่น acromegaly, Cushing's syndrome และ glucagonoma

3.3.5 เบาหวานที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของยาและสารเคมี เช่น pentamidine, vacor และ α-interferon มีผลทำให้การหลั่งอินซูลินลดลง ส่วน nicotinic acid และ glucocorticoids มีฤทธิ์ต้านอินซูลิน

3.3.6 โรคติดเชื้อ เช่น congenital rubella, Coxsackievirus B, cytomegalovirus และ adenovirus

3.3.7 โรคที่พบได้น้อยมากในกลุ่ม immune-mediated diabetes เช่น anti-insulin receptor antibodies หรือเดิม คือ type B insulin resistance

3.3.8 โรคทาง genetic syndromes ที่สัมพันธ์กับโรคเบาหวาน เช่น Down's syndrome, Klinefelter และ Turner's syndrome

3.4 โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

สตรีที่กำลังตั้งครรภ์อาจตรวจพบว่าเป็นโรคเบาหวาน แต่หลังจากคลอดอาจกลับเป็นปกติ หรือเป็นโรคเบาหวานต่อก็ได้ หรืออาจเป็นเพียงความพร่องต่อการทดสอบความทนต่อกลูโคส (impaired glucose tolerace, IGT) ผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ และในระหว่างคลอด พบประมาณ 3% ของสตรีตั้งครรภ์ทั้งหมด ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานได้ในภายหลัง ควรมีการประเมินผู้ป่วยอีกครั้งหลังคลอดแล้ว 6 สัปดาห์ หรือมากกว่า (Sherwin, 1996)

4. โรคเบาหวานในสุนัข

สามารถพบได้ในสุนัขอายุปานกลางจนถึงอายุมาก โดยมักพบอยู่ระหว่างอายุ 4 - 14 ปี เนื่องจากการสร้างฮอร์โมนอินซูลินลดลง หรือเซลล์มีความต้านทาน (resistance) ต่ออินซูลินมากขึ้นทำให้สุนัขป่วยมีระดับน้ำตาลในซีรั่มหรือพลาสมาสูงกว่าปกติเป็นระยะเวลานาน ในสุนัขมักพบเบาหวานชนิดที่หนึ่ง หรือ IDDM โดยมีระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดต่ำ และไม่เพิ่มขึ้นแม้ว่าได้รับสารที่กระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมน (เช่น น้ำตาลกลูโคส ฮอร์โมนกลูคากอน) โดยสาเหตุที่แท้จริงที่ทำให้สุนัขเป็นเบาหวานชนิดที่หนึ่งนั้นไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ามีหลายปัจจัย ซึ่งอาจเกิดจากพันธุกรรม ลักษณะพยาธิสภาพที่พบมาก คือ จำนวนและขนาดของ Islet of

Langerhans ลดลงโดยเฉพาะเบต้าเซลล์ ในบางรายที่มีการเสียหายของเบต้าเซลล์น้อย อาจเกิดจากปัจจัยภายนอกที่สุนัขได้รับ ได้แก่ การติดเชื้อ โรคที่ทำให้เกิดภาวะต้านอินซูลิน ความอ้วน และภาวะตับอ่อนอักเสบ

พยาธิสภาพโรคเบาหวานในสุนัขมีระดับการทำงานของภูมิคุ้มกันตัวเองทำลายเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนเหมือนในมนุษย์ ซึ่งเบาหวานชนิดที่ 2 ในสุนัขพบได้น้อย โดยสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวานต้องได้รับการรักษาโดยการให้อินซูลินจากภายนอก (exogenous insulin) ตลอดชีวิต (Nelson, 1992 ; Feldman and Nelson 1996)

5. อุบัติการณ์โรคเบาหวานในสุนัข

จากการศึกษาของ Guptill และคณะ (2003) ในช่วง 20 ปี ตั้งแต่ 1970-1990 พบว่าในสุนัขทุก 1,000 ตัว พบเป็นเบาหวาน 37 ตัว ช่วงอายุที่พบมากที่สุด 10-15 ปี (39.2 %ของสุนัขที่เป็นเบาหวานทั้งหมด) สุนัขพันธุ์แท้มีโอกาสเป็นได้มากกว่าพันธุ์ผสม โดยพันธุ์ที่พบมากที่สุด คือ Australian Terrier ซึ่งเป็นหนึ่งในสี่ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานได้สูง พันธุ์ที่เหลือได้แก่ Bichon Frise, Siberian Husky และ Standard Schnauzer สายพันธุ์ที่พบว่าเกิดจากพันธุกรรม ได้แก่ Keeshonden พบในเพศเมียได้มากกว่าเพศผู้ ส่วนเพศผู้ที่ทำหมันแล้วมีโอกาสเป็นได้มากกว่ายังไม่ได้ทำหมัน อาจมีสาเหตุว่าสุนัขที่ทำหมันแล้วมักจะอ้วนซึ่งโรคอ้วนเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน

6. การวินิจฉัยโรคเบาหวานในสุนัข

6.1 อาการทางคลินิกของสัตว์ที่เป็นเบาหวาน ดังต่อไปนี้

1. ปัสสาวะมากผิดปกติ (polyuria) เช่น สุนัข และแมว ต้องมีปัสสาวะมากกว่า 45 และ 40 มล./กก./วัน ตามลำดับ

2. กินน้ำมากผิดปกติ (polydipsia) เพราะ ร่างกายต้องขับระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงออกมาทางปัสสาวะทำให้สัตว์ต้องสูญเสียน้ำ กระหายน้ำมาก เช่น สุนัข และ แมว ต้องกินน้ำมากกว่า 90 และ 45 มล./กก./วัน ตามลำดับ

3. กินอาหารมาก แต่น้ำหนักไม่เพิ่มขึ้น เนื่องจาก ร่างกายสูญเสียกลูโคสที่เป็นพลังงานของร่างกาย ทำให้สัตว์รู้สึกหิวและต้องการกินอาหารบ่อยมากขึ้น

4. ขาหลังอ่อนแรงและใช้หลังเท้าลงพื้น อ่อนเพลียขนมีลักษณะยุ่งเหยิง ปวดท้อง และ สูญเสียการมองเห็น เนื่องจาก โรคต้อกระจกที่มีโรคเบาหวานเป็นสาเหตุโน้มนำ

5. ติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนบ่อยโดยเฉพาะในระบบทางเดินปัสสาวะ

6. มีภาวะเลือดเป็นกรด(ketoacidosis) ทำให้สัตว์ซึม ไม่กินอาหาร อาเจียน ท้องเสีย ร่างกายขาดน้ำและหายใจผิดปกติ (Feldman and Nelson, 2003)

6.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมงมีระดับสูง คือ มีระดับมากกว่า 200 มก./ดล. แต่บางครั้งที่สัตว์เกิดภาวะเครียด หรือตื่นเต้น อาจทำให้ระดับน้ำตาลขึ้นสูงเฉียบพลันได้

2. พบน้ำตาลในปัสสาวะ เพราะเนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดที่ขึ้นสูงเกิน 180-200 มก./ดล. ทำให้ไตของสุนัขไม่สามารถจะดูดน้ำตาลกลับเข้าสู่ร่างกายได้จึงพบน้ำตาลในปัสสาวะได้

3. ระดับฟรุกโตซามีนในซีรัมสูง ฟรุกโตซามีนมีชื่อสามัญว่า N-substituted 1-amino-1-deoxyfructose (Fischer, 1886 อ้างถึงโดย Thoresen and Bredal, 1996) เกิดจากปฏิกิริยาของสารประกอบจากคาร์โบไฮเดรตและโปรตีน ซึ่งจับตัวแบบผันกลับไม่ได้ จึงเป็นสารที่มีความคงตัว โดยที่น้ำตาลกลูโคสมีความชอบในการจับตัวกับโปรตีนอัลบูมินมาก ดังนั้นระดับฟรุคโตซามีนมีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนและอัลบูมินในเลือด ซึ่งค่าฟรุคโตซามีนจะเปลี่ยนแปลงน้อยลงกว่าระดับที่แท้จริงเมื่อระดับโปรตีนในเลือดน้อยกว่า 5.5 กรัม / ดล. และระดับอัลบูมิน น้อยกว่า 2.5 กรัม / ดล. รวมทั้งภาวะ hyperlipidemia และ azotemia ซึ่งการวัดระดับ ฟรุคโตซามีนสามารถบอกถึงความเข้มข้นเฉลี่ยของกลูโคสในช่วงเวลา 1-2 สัปดาห์ ซึ่งไม่ผันแปรไปตามภาวะน้ำตาลในเลือดสูงแบบเฉียบพลันหรือแบบชั่วคราว ได้แก่ ภาวะเครียด หรือ ตื่นเต้น จึงมีความแม่นยำมากกว่าตรวจระดับน้ำตาลอิสระในกระแสเลือด (Feldman and Nelson, 2003)

4. ระดับไกลเคตเต็ดฮีโมโกลบิน (glycated Hemoglobin) สูง ซึ่งไกลเคตเต็ดฮีโมโกลบินเกิดจากการรวมตัวกันของน้ำตาลกลูโคส และฮีโมโกลบินของเม็ดเลือดแดง แบบไม่ผันกลับ ไม่ใช้เอนไซม์ และไม่อาศัยอินซูลิน จึงมีความคงตัวสูง ระดับความเข้มข้นในเลือดสัมพันธ์โดยตรงกับระดับน้ำตาล ค่าไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อน้ำตาลขึ้นลงอย่างเฉียบพลันมีอายุเท่ากับเม็ดเลือดแดงคือ ประมาณ 110 วัน ค่าที่วัดได้เป็นการบ่งบอกระดับน้ำตาลในช่วง 3-4 เดือนที่ผ่านมา จึงนิยมใช้เป็นค่าติดตามผลการรักษา หรือควบคุมน้ำตาลในมนุษย์ (Feldman and Nelson, 2003) แต่ในทางสัตวแพทย์ยังไม่นิยมเพราะการติดตามผลการรักษา ในสุนัขอยู่ที่ 1 เดือน และวิธีการตรวจยังมีความยุ่งยาก

ตารางที่ 2-2 แสดงระดับของฟรุคโตซามีน และไกลเคตเต็ดฮีโมโกลบินในสุนัข (Feldman and Nelson, 2003)

	ระดับฟรุคโตซามีน (ไมโครโมล่าร์/ลิตร)	ไกลเคตเต็ดฮีโมโกลบิน (%)
สุนัขปกติ	225-365	1.7-4.9
สุนัขที่เพิ่งถูกวินิจฉัยเบาหวาน	320-850	6.0-15.5
สุนัขเบาหวานควบคุมน้ำตาล		
Excellent control	350-400	4-5
Good control	400-450	5-6
Fair control	450-500	6-7
Poor control	>500	>7
Prolonged hypoglycemia	<300	<4

7. การรักษาโรคเบาหวานในสุนัข

เป้าหมายของการรักษา คือลดอาการทางคลินิก ที่เกิดจากภาวะน้ำตาลสูงเกิน และหลีกเลี่ยงการเกิดผลแทรกซ้อนของเบาหวาน โดยควบคุมระดับน้ำตาลให้คงที่มีค่าใกล้เคียงกับค่าปกติ ซึ่งต้องรักษาโดยให้ปริมาณอินซูลินที่เหมาะสม ควบคุมอาหาร และการออกกำลังกาย แต่ข้อระวังในการรักษาโรคเบาหวานคือ ภาวะระดับน้ำตาลในกระแสเลือดต่ำเกินไป ซึ่งอาจถึงแก่ชีวิตได้

7.1 อินซูลินที่ใช้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ฮอร์โมนอินซูลินเป็นโปรตีนที่มี 2 สาย คือ สาย เอ และ บี มีกรดอะมิโน 21 และ 30 ตัว ตามลำดับ เชื่อมกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bonds) อินซูลินของสัตว์แต่ละชนิด จะมีกรดอะมิโนไม่เหมือนกัน เช่น อินซูลินของ สุนัข และสุกร จะมีโครงสร้างเหมือนกัน อินซูลินของแกะเหมือนกับอินซูลินของแพะ ส่วนอินซูลินของโค แกะ ม้า และสุนัข จะมีกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8, 9 และ 10 ในสาย เอ ที่แตกต่างกัน อินซูลินของสุกรมีอะลานีน (alanine) อยู่ ณ ตำแหน่งที่ 30 ตรงส่วนของ carboxy terminal ในสาย บี แต่จะถูกแทนที่ด้วยทรีโอนีน (threonine) เมื่อเป็นอินซูลินของคน แต่อินซูลินของโค จะมี อะลานีน และ วาลีน (valine) เข้าไปแทนที่ ทรีโอนีน และไอโซลิวซีน (isoleucine) ในตำแหน่งที่ 8 และ 10 ในสาย เอ ตามลำดับ ส่วนอินซูลินของสัตว์

ตระกูลแมว มีลักษณะคล้ายอินซูลินของโคแตกต่างกันที่กรดอะมิโน ณ ตำแหน่งที่ 18 ของสาย เอ (Feldman and Nelson, 2003)

อินซูลินที่หลั่งมาจากในร่างกาย (endogenous insulin) หรือได้รับจากภายนอก (exogenous insulin) มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยจะจับกับตัวรับที่อยู่บนผิวเซลล์ที่มีอยู่ทั่วไปในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม และเป็นฮอร์โมนตัวแรกที่ควบคุมการนำสารอาหารเข้าเซลล์เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ และเก็บไว้ในเซลล์ อินซูลินกระตุ้นให้เกิดเมแทบอลิสมของคาร์โบไฮเดรตที่หัวใจ กล้ามเนื้อลาย และเนื้อเยื่อไขมันเพื่อนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ นอกจากนี้ยังมีผลโดยตรงต่อเมแทบอลิสมของไขมัน และโปรตีน กระตุ้นให้เกิดการสร้างไขมัน (lipogenesis) เพิ่มการสร้างโปรตีน ยับยั้งการสลายไขมัน (lipolysis) การปล่อยกรดไขมันอิสระออกจากเนื้อเยื่อไขมัน ส่งเสริมให้เกิดการแลกเปลี่ยนของโปแตสเซี่ยมและแมกนีเซียมภายในเซลล์ และเปลี่ยนกลูโคสเป็นไกลโคเจนในตับ

อินซูลินส่วนใหญ่ถูกเมแทบอไลซ์ที่ตับและไต แต่มีส่วนน้อยถูกเมแทบอไลซ์ที่กล้ามเนื้อและไขมัน หรือถูกเอนไซม์เปลี่ยนให้อยู่ในรูปของเปปไตด์และกรดอะมิโน อินซูลินที่ผ่านเข้าสู่ตับทางเส้นเลือดดำ (portal vein) จะถูกทำลายประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์และส่วนที่เหลือไม่เกิน 50 เปอร์เซ็นต์ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต นอกจากนี้อินซูลินยังถูกกรองโดย renal glomeruli และถูกดูดกลับทางท่อไต ดังนั้น ถ้าไตทำงานไม่ได้จะมีผลต่ออัตราการกำจัดอินซูลินที่อยู่ในกระแสเลือดมากกว่าภาวะที่เกิดโรคตับ (Davis and Granner, 2001)

อินซูลินมีค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดและการดำเนินชีวิตของสัตว์ในแต่ละวัน ดังนั้น สามารถจำแนกชนิดของอินซูลินตามระยะเวลาที่ออกฤทธิ์และชนิดของสัตว์ที่ผลิตหรือใช้อินซูลิน ได้ 3 ประเภท คือ (ตารางที่ 2-3)

1. ประเภทออกฤทธิ์เร็ว ได้แก่

- Regular insulin injection มีส่วนผสมของซิงค์คลอไรด์ (zinc chlorides) อยู่ในรูปผลึกใส ไม่มีสี เหมาะสำหรับสัตว์ที่เป็นเบาหวานแต่มีอาการคงที่ หรือ diabetic ketoacidosis หรือ diabetic coma หรืออยู่ในภาวะช็อค หรือมีภาวะหัวใจและหลอดเลือดตีบ (cardiovascular collapse) หรือมีภาวะโปแตสเซียมสูงในเลือด (life-threatening hyperkalemia; > 8.0 mEq/L) ซึ่งเป็นพิษต่อหัวใจ ใช้สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ และใต้ผิวหนัง
- Insulin lispro (rapid-acting insulin) ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้เร็วดีกว่าอินซูลินปกติ ลดการเกิดภาวะ hypoglycemia ได้ 20 – 30 เปอร์เซ็นต์ และเมื่อใช้ยานานกว่า 10 ปี สามารถลดระดับของ HbA_{1C} ได้ 7.2 - 8.9 เปอร์เซ็นต์

2. ประเภทออกฤทธิ์เร็วปานกลาง ได้แก่

- Isophane insulin suspension (NPH) มีส่วนผสมของซิงค์คลอไรด์ และโปรตามีนซัลเฟท (protamine sulfate) เป็นผลึกรูปแท่ง สีขาวเหมือนน้ำนม (milky) อยู่ในน้ำที่มีฤทธิ์เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ ใช้ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง
- Lente insulin suspension เป็นซิงค์อินซูลินที่มีอัตราส่วนผสมของ semilente ต่อ ultralente เท่ากับ 30 และ70 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ เป็นผลึกสีขาวเหมือนนม ใช้ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนัง อินซูลินของสุกรในกลุ่มนี้เมื่อนำมาฉีดในสุนัข จะมีความเข้มข้นของอินซูลินในซีรั่มสูงสุดที่เวลาประมาณ 4 และ 11ชั่วโมง หลังจากฉีดอินซูลิน

3. ประเภทออกฤทธิ์นาน ปริมาณที่ใช้อาจมีขนาดสูงมากถึง 2 ยูนิต เพราะถูกดูดซึมช้า ประสิทธิภาพต่ำ ได้แก่

- Ultralente suspension เป็นอินซูลินที่ละลายน้ำไม่ดี และเป็นผลึกซิงค์อินซูลินที่มีขนาดใหญ่แล้วนำมาละลายด้วยโซเดียมอะซิเตรท (sodium acetrate) หรือ โซเดียมคลอไรด์ (sodium chloride) ใช้มากในสุนัขและแมว
- Protamine zinc suspension (PZI) เป็นอินซูลินผสมระหว่างอินซูลินของโคและสุกร ในอัตราส่วน 90 ต่อ10 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ สีเหมือนน้ำผสมนม ถูกดูดซึมช้าๆในเนื้อเยื่อ ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
- Insulin glargine injection ถูกสร้างขึ้นโดยใช้เทคนิคการรวมดีเอ็นเอของ *Escherichia coli* ที่ไม่ก่อให้เกิดโรค กับ อินซูลินของคน (human insulin) ทำให้แอสพาราจีน (asparagine) ที่ตำแหน่ง 21 ของสายเอ ถูกแทนที่ด้วยไกลซีน (glycine) และเพิ่มอาร์จีนีน 2 ตัว ตรงส่วนของ C-terminal ของสาย บี ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

อินซูลินส่วนมากถูกฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณด้านข้างของลำตัวระหว่างช่องท้องและช่องอก เนื่องจาก ถูกดูดซึมได้เร็วมาก สำหรับการฉีดเข้าบริเวณขาการดูดซึมจะขึ้นกับการออกกำลังกายและการเคลื่อนไหวของขา ส่วนบริเวณคอเป็นตำแหน่งที่ฉีดอินซูลินได้สะดวกแต่ความไวต่ออินซูลินจะลดลง เพราะเป็นบริเวณที่เกิดไฟโบรซีสได้ง่าย และขาดเลือดมาเลี้ยง จึงมีผลต่อการดูดซึมของอินซูลินเข้าสู่ร่างกาย ขนาดของความเข้มข้นอินซูลินที่ใช้ในการรักษามีหน่วยเป็น ยูนิต (unit) โดย 1 ยูนิตของอินซูลิน หมายถึง ปริมาณของอินซูลินที่สามารถลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดของกระต่ายหลังอดอาหารได้ 45 มก./ดล. (2.5 มิลลิโมลาร์) ส่วนอินซูลินของคนที่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา จะเตรียมเป็นสารละลายที่มีความเข้มข้น 100 ยูนิต/มล. (มีอินซูลิน 3.6 มก./มล. ดังนั้น อินซูลิน 1 ยูนิต มีอินซูลินเท่ากับ 36 ไมโครกรัม)

ตารางที่ 2-3 แสดง ชนิด แหล่งที่มา ความเข้มข้น และระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ของอินซูลิน (Davis and Granner, 2001)

ชนิดของอินซูลิน	แหล่งที่มา	ความเข้มข้น (ยูนิต/มล.)	ระยะเวลาออกฤทธิ์ (ชม.)	เริ่มออกฤทธิ์ (ชม.)	ออกฤทธิ์มากที่สุด (ชม.)
ออกฤทธิ์เร็ว					
1.Regular (Humulin R)	Human recombinant	100	1-4	0.5-1	2-3
2.Regular (Iletin I)	Beef/pork	100	1-4	0.5-1	2-3
ออกฤทธิ์ปานกลาง					
1.NPH (Humulin-N)	Human recombinant	100	4-24	2-4	4-10
2.NPH (Iletin I)	Beef/pork	100	4-24	2-4	4-10
3.NPH (Iletin II)	Pork	100	4-24	2-4	4-10
4.NPH (Anilin)	Beef/pork	40	4-24	2-4	4-10
5.Lente (Humulin-N)	Human recombinant	100	6-24	3-4	4-12
6.Lente (Iletin I)	Beef/pork	100	6-24	3-4	4-12
7.Lente (Iletin II)	Pork	100	6-24	3-4	4-12
ออกฤทธิ์นาน					
1.Humulin-Ultralente	Human recombinant	100	8-28	6-10	minimal
2.Protamine zinc	Beef/pork	40	12-24	-	-

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

7.2 การบำบัดโรคเบาหวานด้วยอินซูลิน

สุนัขที่เพิ่งถูกวินิจฉัยว่าป่วยเป็นเบาหวาน แล้วเมื่อเริ่มรักษาด้วยอินซูลินควรให้สุนัขอยู่โรงพยาบาลเพื่อที่เจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลในช่วงเวลา 11.00 14.00 และ 17.00 นาฬิกา เพื่อดูการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลิน ถ้าผลที่ได้น้อยกว่า 80 มก./ดล. มีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลต่ำได้ ดังนั้นควรลดขนานอินซูลิน 10-20% ก่อนให้สุนัขกลับบ้าน ในทางกลับกันถ้าระดับน้ำตาลที่เจาะมีระดับสูงอยู่ไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนของขนาดอินซูลิน ซึ่งจุดประสงค์ของการมา

ให้อินซูลินครั้งแรกคือ ไม่จำเป็นต้องให้ระดับน้ำตาลในระดับดีมาก แล้วให้สุนัขกลับบ้านได้อีกหนึ่งสัปดาห์จึงทำการปรับขนาดอินซูลิน ในช่วงสัปดาห์แรกให้ร่างกายสุนัขปรับภาวะเมแทบอลิสม ปรับสมดุลของอินซูลิน และปรับอาหารที่เพิ่งเปลี่ยน นอกจากนี้ยังให้เจ้าของคุ้นเคยกับการดูแลสุนัขเบาหวาน วิธีการฉีดอินซูลิน และเมื่อเจ้าของคุ้นเคยจึงเริ่มปรับขนาดอินซูลินในขนาดที่เหมาะสม ซึ่งส่วนใหญ่ใช้เวลา 1 สัปดาห์

ควรจะนัดเจ้าของสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เพื่อประเมินผลการรักษาด้วยอินซูลิน เพื่อซักประวัติ ตรวจร่างกาย การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว และทำ serial blood glucose curve นำข้อมูลที่ได้จากการทำกราฟ serial blood glucose และค่า serum fructosamine ใช้ในการปรับขนาดอินซูลิน แล้วให้สุนัขกลับบ้านแล้วนัดดูผลของการปรับในอีก 1 สัปดาห์ ซึ่งบางครั้งในการปรับขนาดให้ได้เหมาะสมอาจใช้เวลาเป็นเดือน ซึ่งการปรับขนาดคือรวมถึง ปรับปริมาณ ชนิด และความถี่ในการให้อินซูลิน นอกจากนี้ต้องอาศัยความร่วมมือกับเจ้าของเป็นอย่างมากในการสังเกตอาการ ปริมาณการดื่มน้ำ การกินอาหาร ปริมาณและความถี่ในการปัสสาวะ

7.3 Serial blood glucose curve

ใช้เป็นข้อมูลในการปรับขนาดการให้อินซูลิน โดยเริ่มจากเจ้าของให้สุนัขกินอาหาร และฉีดอินซูลินช่วงเช้ามาจากบ้าน เพื่อป้องกันไม่ให้สุนัขเครียดไม่ยอมกินอาหารเช้าเมื่อพามาโรงพยาบาล แล้วเกิดความผิดพลาดในการวัดน้ำตาล แล้วเจาะเลือดเพื่อตรวจน้ำตาลทุก 2 ชั่วโมงตลอดทั้งวันในช่วงเวลา 7.00 ถึง 18.00 นาฬิกา นำค่าระดับน้ำตาลในเลือด และเวลา เพื่อนำมาเขียนกราฟ แล้วระบุระดับน้ำตาลที่มีค่าต่ำสุด (nadir point) เวลาที่อินซูลินออกฤทธิ์ได้มากที่สุด ระยะเวลาอินซูลินออกฤทธิ์มากที่สุด และความผันแปรของระดับน้ำตาล ซึ่งค่าที่ต้องการคือให้ระดับอยู่ในระดับ 100-150 มก./ดล. แต่เนื่องจากบางครั้งอาจทำได้ยาก จึงต้องใช้ค่าฟรุคโตซามีนร่วมด้วย

การแปลผล การประเมินประสิทธิภาพของผลการให้อินซูลิน โดยใช้จากค่า nadir point และระยะเวลาออกฤทธิ์ ค่าแรกที่ใช้พิจารณาคือ ระดับน้ำตาลต้องลดลงอย่างน้อย 50 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลไม่สามารถลดลง ให้พิจารณาว่าอินซูลินที่ให้มีปริมาณน้อย ชนิดอินซูลินไม่มีประสิทธิภาพ แต่ถ้าให้ขนาดอินซูลินที่ให้มากกว่า 1.0-1.5 ยูนิต/กก. แล้วให้พิจารณาในการเกิด Somogyi หรือภาวะเครียดโดยเฉพาะสุนัขพันธุ์เล็ก

ถ้าอินซูลินออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลได้ ให้พิจารณาค่าต่ำสุดของน้ำตาลในกระแสเลือด (nadir point) ควรอยู่ที่ 100-125 มก./ดล. ถ้ามากกว่า 150 มก./ดล. ให้เพิ่มปริมาณการให้อินซูลิน 10-25% ในทางตรงกันข้ามถ้าระดับน้ำตาลน้อยกว่า 80 มก./ดล. ให้ลดปริมาณการให้อินซูลิน 10-25% แต่ถ้าให้ขนาดอินซูลินที่ให้มากกว่า 2.2 ยูนิต/กก. แล้วให้พิจารณาในการเกิด Somogyi และภาวะดื้อต่ออินซูลิน

เมื่อ nadir point มากกว่า 80 มก./ดล. ค่าที่พิจารณาคือ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของอินซูลินโดยขึ้นอยู่กับชนิดของอินซูลิน อย่างเช่น NPH หรือ Lente เป็นชนิดที่ใช้ในทางสัตวแพทย์ออกฤทธิ์ได้ประมาณ 10-14 ชั่วโมง ดังนั้นถ้าออกฤทธิ์ในสุนัขได้น้อยกว่า 10 ชั่วโมงควรจะเปลี่ยนอินซูลินเป็นชนิดที่ออกฤทธิ์ยาวกว่าโดยให้วันละ 2 ครั้ง หรือออกฤทธิ์สั้นกว่าวันละ 3 ครั้ง ในทางตรงข้ามถ้าออกฤทธิ์ได้นานกว่า 14 ชั่วโมง เปลี่ยนชนิดของอินซูลินเป็นออกฤทธิ์สั้นกว่าให้วันละ 2 ครั้ง หรือให้ชนิดเดิมแต่เปลี่ยนให้วันละ 1 ครั้ง (Feldman and Nelson, 2003)

8. ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ

8.1 ยากระตุ้นการหลั่งอินซูลิน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

8.1.1 ซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylureas) เป็นยาชนิดที่ 1 ของกลุ่มนี้ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1945 โดย Janbon พบว่า ยาปฏิชีวนะ ชื่อ sulphamide สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ และ Loubatiere เป็นผู้ค้นพบว่า sulphamide มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ กระตุ้นเซลล์เบต้าของตับอ่อนที่ไวต่อกลูโคสให้หลั่งอินซูลิน โดยจับตัวรับบนผนังเซลล์ที่อยู่ใกล้ช่องของโปแตสเซี่ยม (potassium channels) เรียกว่า ตัวรับซัลโฟนิลยูเรีย(sulfonylurea receptor, SUR) SUR จะยับยั้ง ATP - sensitive K^+ channels ไม่ให้ปล่อยโปแตสเซียมออกไปนอกเซลล์ จึงมีโปแตสเซียมภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น จนเกิดภาวะ depolarization ทำให้ voltage-dependent calcium channels เปิดออก Ca^{2+}จากภายนอกเซลล์เข้ามาภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและกระตุ้นให้แกรนูลที่มี proinsulin ปล่อยอินซูลินออกมา นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครม P450 ในตับและลดการหลั่งกลูคากอน ทำให้เนื้อเยื่อเป้าหมายมีความไวต่ออินซูลินเพิ่มขึ้น เนื่องจาก ซัลโฟนิลยูเรียเป็นยาที่ให้โดยการกิน จึงจับกับพลาสมาโปรตีนดีขึ้นและมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5-10 ชั่วโมง ยกเว้น chlorpropamide และ carbutamide มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 ชั่วโมง ยากลุ่มนี้ถูกเมแทบอไลซ์ที่ตับ ยาซัลโฟนิลยูเรียรุ่นที่ 1 ได้แก่ tolbutamide, chlorpropamide และcarbutamide ส่วนรุ่นที่ 2 ได้แก่ glipizide, glibenclamide, gliclazide, glibomuride และ glimepiride มีฤทธิ์แรงกว่ารุ่นที่ 1

Chlorpropamide, acetazolamide, tolazamide, glyburide หรือ glipizide สามารถลดปริมาณน้ำตาลในเลือดได้โดยกระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลินเพิ่มมากขึ้นจนอาจเกิดภาวะ pancreatic amyloidosis และลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งใช้ได้ผลดีกับผู้ป่วยหลายราย แต่ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาต้องควบคุมอาหารตามที่แพทย์สั่งเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด เพราะยานี้สามารถจับกับโปรตีนได้ดีและอาจถูกแทนที่ด้วยยาอื่นที่จับกับโปรตีนในเลือดได้เป็นอย่างดี เช่น ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ จึงทำให้มียาซัลโฟนิลยูเรียอิสระเพิ่ม

มากขึ้น นอกจากนี้ยาลดการหลั่งกรดอาจทำให้ยาซัลโฟนิลยูเรียถูกดูดซึมเพิ่มขึ้น จึงเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด และอาจเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย ท้องผูก และท้องอืด แต่อาการข้างเคียงจะลดลงถ้ารับประทานยาร่วมกับอาหาร

Glipizide ใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือดของแมวที่เป็นโรคเบาหวาน โดยปกติไม่ค่อยเกิดผลข้างเคียง แต่อาจทำให้อาเจียน ไม่กินอาหาร และทำลายตับได้ ถ้าหลังจากใช้ยา 1-2 เดือนเกิดมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรือ เกิดภาวะ ketoacidosis ให้หยุดใช้ยา ขนาดของ glipizide ที่แนะนำ คือ 2.5 – 5.0 มก.ต่อตัว วันละ 2 ครั้ง หรือ ให้ glimiperide ขนาด 1-2 มก.ต่อตัว วันละครั้ง เป็นเวลา 2-3 เดือน หากไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า 200 มก./ดล. ได้ ให้หยุดใช้ยา

8.1.2 Non sulfonylurea secretagogue เป็นสารประกอบที่ไม่มีกลุ่ม sulphamides อยู่ร่วมด้วย เช่น nateglinide และ repaglinide มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินได้เร็วและช้ากว่ายากลุ่มซัลโฟนิลยูเรียตามลำดับ ต้องให้กินก่อนอาหารเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาภาวะน้ำตาลสูงในเลือดหลังรับประทานอาหาร

Nateglinide เป็นยาสำหรับเบาหวานชนิดใหม่ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา อนุญาตให้ใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถกระตุ้นตับอ่อนให้หลั่งและหยุดหลั่งอินซูลินอย่างรวดเร็ว เพราะปริมาณอินซูลินในระดับสูงทำให้เซลล์ร่างกายได้รับปริมาณน้ำตาลมากเกินไป จึงช่วยควบคุมระดับน้ำตาลหลังรับประทานอาหารและลดปัญหาระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้

Repaglinide ทำงานคล้าย sulfonylureas คือ กระตุ้นตับอ่อนให้หลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น แต่มีฤทธิ์น้อยกว่าและถูกเมแทบอไลซ์ด้วยเอนไซม์ไซโตโครม P4503A4 (Shenfield, 2001)

8.2 ยาที่เพิ่มฤทธิ์ของอินซูลิน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

8.2.1 ยากลุ่ม biguanide เป็นยาที่ช่วยลดการสร้างกลูโคสจากตับ และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของอินซูลิน ดังนั้นร่างกายจึงนำกลูโคสไปใช้เพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย phenformin, metformin และ buformin (Davis and Granner, 2001) โดยนิยมใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin) รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis น้อยกว่า phenformin ระดับของ HbA_{1C} ลดลง 1-2 เปอร์เซ็นต์ และในช่วง 1-2 ปีแรกที่ได้รับยานี้จะมีอาการเบื่ออาหารและน้ำหนักลดลง 1-2 กก. (Hanefeld, 1998) ปกติยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะทั้งหมด ยกเว้นเมื่อให้ร่วมกับยา cimetidine ยากลุ่มนี้จะถูกยับยั้งการขับออกทางท่อไต (Shenfield, 2001) ผลข้างเคียงที่พบคือ ท้องอืด ท้องเฟ้อ แน่นท้อง จนถึงขั้นท้องเสีย ขึ้นอยู่กับปริมาณยาที่รับประทาน ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ ไต และ หัวใจล้มเหลว (Hanefeld, 1998)

8.2.2 ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของ thiazolidinediones ยาชนิดนี้ไม่มีฤทธิ์ต่อตับอ่อน แต่ทำหน้าที่เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของอินซูลินที่ตับอ่อนหลั่งออกมา ลดภาวะต้านอินซูลินในร่างกาย ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ glitazone ที่ผลิตออกจำหน่ายรุ่นแรก ต่อมาเรียกว่า troglitazone มีผลข้างเคียงต่อตับ ถูกเมแทบอไลซ์ด้วยเอนไซม์ไซโตโครม P450 3A4 และทำปฏิกิริยากับยา ไซโคลสปอริน (cyclosporin) และยาคุมกำเนิดชนิดเม็ด (Shenfield, 2001) กระตุ้นการทำงานของตัวรับพีพีเออาร์แกมม่า (peroxisome proliferator activated receptor gamma ; PPARγ) มีรูปร่างเป็น heterodimer กับตัวรับเรตินอล ทำให้การแปลรหัสของยีน และการสังเคราะห์โปรตีน มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งมีผลต่อการเมแทบอลิสมของกลูโคสและกรดไขมันอิสระ กระตุ้นให้เซลล์ไขมัน (adipocytes) ปล่อยอะดีโพเนคติน (adiponectin) ออกมา ในเวลาต่อมาได้มีการพัฒนายากลุ่มนี้เป็นรุ่นที่สอง คือ rosiglitazone และ pioglitazone ไม่มีผลข้างเคียงต่อตับแต่อย่างใด อาการข้างเคียงที่ต้องระวังของการใช้ยากลุ่มนี้ คือ การมีน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น เพราะอาจเกิดปัญหาไขมันสะสมในร่างกาย และควรระวังเป็นพิเศษสำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีปัญหาด้านการทำงานของหัวใจ ปกติยากลุ่มนี้ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยให้ร่วมกับเมทฟอร์มิน หรือ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย

8.3 ยาที่ใช้ลดระดับน้ำตาลหลังรับประทานอาหาร

8.3.1 Alpha-glucosidase inhibitors ยากลุ่มนี้จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟ่า-กลูโคซิเดสที่อยู่ตรงบริเวณบรัชบอเดอร์ (brush border) ของลำไส้ ทำหน้าที่ดึงน้ำ (hydrolysis) ออกจากแป้ง น้ำตาลหลายโมเลกุล (oligosaccharides) และน้ำตาลโมเลกุลคู่ (disaccharides) จึงช่วยชะลอการย่อย การดูดซึมน้ำตาลและแป้งในลำไส้ ลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (postprandial hyperglycemia; PPHG) และลดภาวะดื้อต่อน้ำตาลกลูโคส (Yasuda et al., 2003) ยาในกลุ่มนี้มี 2 ตัว คือ อะคาร์โบส (acarbose) และ มิกลิตอล (miglitol) หรือ อิมิกลิเตต (emiglitate)

อะคาร์โบสได้มาจากขบวนการหมักเชื้อจุลชีพ ชื่อ *Actinoplanes utahensis* (Cherkaoui et al., 1998) มีคุณสมบัติทางเคมีเป็นสารประกอบเชิงซ้อนโอลิโกแซคคาไรด์ เป็นผงสีขาว ละลายน้ำ มีค่า pKa เท่ากับ 5.1 ถูกดูดซึมเพียงเล็กน้อยตรงทางเดินอาหาร อะคาร์โบส สามารถจับและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟ่า-อะไมเลสและแอลฟ่า-กลูโคซิเดสตรงเมมเบรนของลำไส้แบบแข่งขัน ได้แก่ เอนไซม์ glucoamylase, dextrinase, isomaltase, maltase และ sucrase แต่ไม่มีผลต่อ lactase จึงคาดว่า ทำให้เกิดภาวะดื้อต่อน้ำตาลแลคโตส และถูกยับยั้งการทำงานโดยแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์อะไมเลส (amylase) หรือเอนไซม์อื่นๆ เอนไซม์เหล่านี้มีหน้าที่ช่วยย่อยคาร์โบไฮเดรต น้ำตาลโมเลกุลคู่ เช่น ซูโครส โพลีแซคคาไรด์ขนาด 10-3,000 โมเลกุล เช่น แป้ง ให้เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว เช่น กลูโคส และ ฟรุคโตส ตรงบริเวณ

ลำไส้ส่วนต้น แล้วถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายตรงบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย เนื่องจาก อะคาร์โบส ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟ่า-กลูโคซิเดส ทำให้คาร์โบไฮเดรตถูกย่อยและดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดช้าลง ระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารจึงเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ภาวะอินซูลินสูงในเลือดหลังรับประทานอาหารลดลง 20-30 เปอร์เซ็นต์ ตรงข้ามกับผู้ป่วยที่ได้รับยาซัลโฟนิลยูเรียจะมีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น เนื่องจากน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และหลังรับประทานอาหารมีอินซูลินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 100 เปอร์เซ็นต์ โดยยาไม่มีผลต่อตัวขนส่งกลูโคสผ่านทางโซเดียมอิออน (sodium ion-dependent ตัวขนส่งกลูโคส) ดังนั้น จึงไม่มีผลต่อการดูดซึมกลูโคสที่ให้โดยการกิน ในสุนัขและคน อะคาร์โบสจะถูกดูดซึมตรงทางเดินอาหาร ประมาณ 4 และ 2 เปอร์เซ็นต์ของขนาดที่กิน ตามลำดับ ยาถูกดูดซึมและขับออกทางไต แต่มียาบางส่วนที่อยู่ในกระเพาะจะถูกเมแทบอไลซ์โดยแบคทีเรียที่อยู่ในลำไส้ คนไข้ที่มีปัญหาไตวายอย่างรุนแรง จะตรวจพบยาในซีรั่มประมาณ 5 เท่าของคนปกติ ในสุนัขที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ ให้เริ่มกินอะคาร์โบส ขนาด 25 มก.ต่อตัวก่อนอาหาร ทุก 12 ชั่วโมง ถ้าสุนัขมีน้ำหนักมากกว่า 25 กก. อาจเพิ่มขนาดเป็น 50 และ 100 มก. ร่วมกับการให้อินซูลินและการควบคุมอาหาร แต่ต้องระวังไม่ให้เกิดอาการท้องเสีย ส่วนแมวให้กินอะคาร์โบส ขนาด 12.5 มก.ต่อตัว พร้อมอาหาร วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับการลดปริมาณของอินซูลินและยาลดน้ำตาลจากปริมาณปกติที่ใช้ แต่บางท่านอาจให้อะคาร์โบสขนาด 12.5 – 20 มก.ต่อมื้ออาหารแก่สุนัขและแมว (Plumb, 2005) นอกจากนี้ยังพบว่าการให้อะคาร์โบสขนาด 25 และ 200 มก. วันละ 3 เวลา พร้อมอาหาร สามารถลด HbA_{1C} ได้ 0.5 และ 1.0 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาอะคาร์โบส ขนาด 300 มก. ต่อวัน สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร 1 ชั่วโมง ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อใช้ยานานกว่า 3 เดือน จะมีอาการข้างเคียง คือ ทำให้ผู้ป่วยประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ มีแก๊สในกระเพาะ 16.7 เปอร์เซ็นต์ ท้องอืด (Vichayanrat et al., 2002) ท้องเสีย (Matsui et al., 2001) และ ตับอักเสบ (Masumoto et al., 1996)

มิกลิตอลมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟ่า-กลูโคซิเดส เหมือนอะคาร์โบสแต่จะถูกดูดซึมตรงทางเดินอาหารและมีค่าชีวปริมาณยาออกฤทธิ์สูงถึง 90 เปอร์เซ็นต์ เมื่อถูกดูดซึมส่วนมากจะเข้าไปอยู่ในช่องว่างภายนอกเซลล์ ไม่ถูกเมแทบอไลซ์ และกำจัดออกทางไต มิกลิตอลไม่มีฤทธิ์ต่อเอนไซม์ α-amylase แต่ยับยั้งเอนไซม์ α–glucosidase ที่ลำไส้ ต่างกับ อะคาร์โบสตรงที่ไม่ยับยั้งการทำงานของ pancreatic amylase และถูกดูดซึมจากลำไส้ได้เกือบทั้งหมด ยานี้ยับยั้งเอนไซม์ sucrase > glucoamylase > isomaltase > lactase > trehalase และมีฤทธิ์แรงกว่าอะคาร์โบส สามารถใช้ยากลุ่มนี้ชนิดเดียวรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือให้ร่วมกับยารักษาเบาหวานชนิดอื่นๆก็ได้

9. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

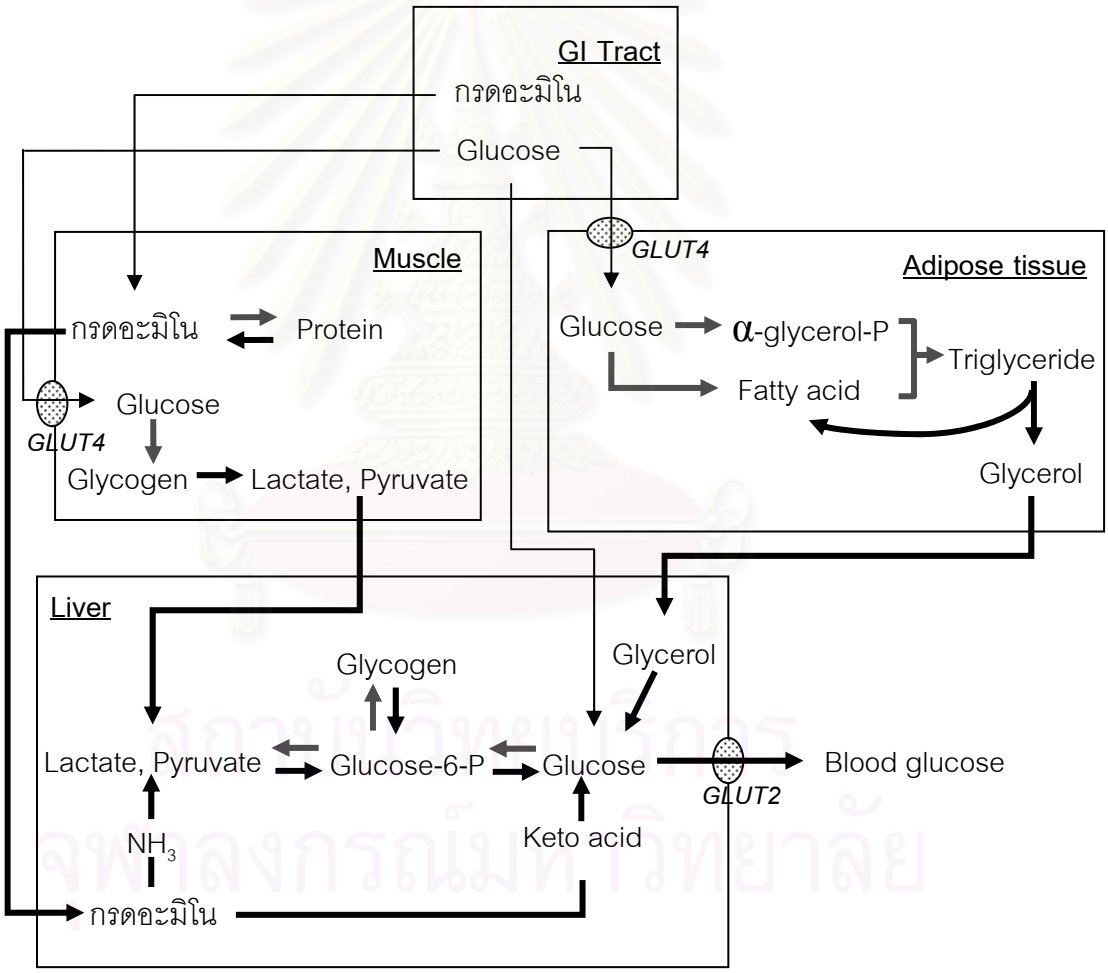
ในภาวะปกติร่างกายจะรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ระหว่าง 79–126 มก.ต่อ ดล. (Plumb, 2005) ร่างกายจึงมีการควบคุมระดับกลูโคสให้อยู่ในระดับปกติ ด้วยความสมดุลของอัตราการผลิต (glucose production) และอัตราการใช้ (glucose utillization) การผลิตกลูโคสของร่างกายได้จากระบบทางเดินอาหาร และได้จากตับในภาวะที่ไม่มีการดูดซึมจากระบบทางเดินอาหาร เมื่อร่างกายนำกลูโคสมาใช้จะขึ้นกับอวัยวะกลุ่มแรกคือ เนื้อเยื่อที่ตอบสนองต่ออินซูลิน ได้แก่ กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน เนื้อเยื่อเหล่านี้นำกลูโคสเข้าเซลล์โดยอาศัยตัวพาซึ่งถูกกระตุ้นด้วยอินซูลิน กลุ่มที่สองคือ เนื้อเยื่อที่ไม่ตอบสนองต่ออินซูลิน ได้แก่ สมอง เม็ดเลือดแดง และไต โดยนำกลูโคสเข้าเซลล์โดยการแพร่ ซึ่งไม่ถูกกระตุ้นด้วยอินซูลิน การนำกลูโคสเข้าเซลล์นั้นต้องอาศัย ตัวขนส่งกลูโคส เนื่องจากผนังเซลล์ไม่ยอมให้โมเลกุลที่มีคุณสมบัติละลายได้ดีในน้ำผ่านโดยชนิดและหน้าที่ของ ตัวขนส่งกลูโคส (Mueckler, 1994) แสดงในตารางที่ 2-4

ตารางที่ 2-4 ชนิดและหน้าที่ของ ตัวขนส่งกลูโคส (Mueckler, 1994; Sherwood, 2001)

ชนิด	เนื้อเยื่อ	หน้าที่
GLUT1	เนื้อเยื่อทุกชนิด โดยเฉพาะเม็ดเลือดแดง, สมอง	นำกลูโคสผ่าน blood brain barrier
GLUT2	เบต้าเซลล์ ของตับอ่อน, ตับ, ไต, ทางเดินอาหาร	ควบคุมการหลั่งอินซูลิน และควบคุมสมดุลของกลูโคส
GLUT3	สมอง, ไต, รก, เนื้อเยื่ออื่นๆ	นำกลูโคสเข้าเซลล์
GLUT4	กล้ามเนื้อ, เนื้อเยื่อไขมัน	นำกลูโคสเข้าเซลล์ โดยการกระตุ้นของอินซูลิน
GLUT5	ทางเดินอาหาร, ไต	ดูดซึมน้ำตาลฟรุคโตส
GLUT7	ตับ, เนื้อเยื่ออื่นที่สร้างกลูโคสได้	ควบคุมการไหลผ่าน endoplasmic reticulum membrane

ร่างกายมีกระบวนการที่ควบคุมให้การสร้างกลูโคสมากพอเหมาะกับอัตราการใช้กลูโคส กลไกที่ควบคุมระดับกลูโคสได้แก่ ควบคุมด้วยระดับสารอาหารเอง ควบคุมด้วยระบบประสาท และควบคุมด้วยระบบฮอร์โมน ซึ่งในที่นี้จะกล่าวถึงการควบคุมด้วยระบบฮอร์โมน เพราะมีบทบาทสำคัญ

อินซูลินเป็นฮอร์โมนที่สร้างและคัดหลั่งจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ถูกกระตุ้นให้หลั่งด้วยภาวะเลือดมีกลูโคสมากเกิน อินซูลินมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกลูโคสที่ตับ (Vender et al., 1998) โดยการสร้างกูลโคสที่ตับมี 2 วิธีการ คือ การสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) และการสร้างกลูโคส(gluconeogenesis) จากสารตั้งต้น เช่น lactate, pyruvate และ กรดอะมิโน เป็นต้น (Gerich, 1993) ทั้งนี้อินซูลินยังมีฤทธิ์เพิ่มการใช้กลูโคสที่กล้ามเนื้อ ด้วยการเพิ่มจำนวนและเพิ่มการทำงานของ GLUT4 เพื่อทำให้การนำกลูโคสเข้าเซลล์เพิ่มขึ้น และยับยั้งการสลายไกลโคเจนที่กล้ามเนื้อ ลดจำนวน กรดอะมิโน ที่นำไปสร้างกลูโคสที่ตับ ส่วนผลต่อเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มการนำกลูโคสเข้าเซลล์โดยผ่าน GLUT4 ไปสะสมเป็นไตรกลีเซอไรด์ และยับยั้งการสลายไตรกลีเซอไรด์เพื่อลดปริมาณกลีเซอรอลที่ตับนำไปสร้างเป็นกลูโคส (Sherwood, 2001; Vender et al., 1998) (รูปที่ 2-1)



รูปภาพที่ 2-1 กลไกการควบคุมกลูโคสที่เนื้อเยื่อต่างๆ โดยฮอร์โมนอินซูลิน
(↑ กระตุ้นโดยอินซูลิน, ↑ ยับยั้งโดยอินซูลิน,ภาวะเบาหวาน) (Vender et al., 1998)

ในกรณีที่ร่างกายอยู่ในภาวะเบาหวาน เนื่องจากขาดอินซูลิน หรือเนื้อเยื่อไม่ตอบสนองต่อฤทธิ์ของอินซูลิน ทำให้การควบคุมระดับกลูโคสโดยอินซูลินผิดปกติ ร่างกายเกิดการสลายของไกลโคเจนที่ตับและกล้ามเนื้อ สลายโปรตีน (proteolysis) สลายไขมัน (lipolysis) และนำสารที่ได้จากการสลาย เช่น lactate, pyruvate, กรดอะมิโน และ glycerol มาสร้างกลูโคสที่ตับ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง (Shulman et al., 1997) (รูปที่ 2-6)

เพราะฉะนั้นกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นเป้าหมายสำคัญของสารในการลดระดับน้ำตาลในเลือด คือ กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ ลดอัตราการย่อย และการดูดซึมคาร์โบไฮเดรต และไขมันในลำไส้ ลดการสร้างกลูโคสจากตับ ลดการสลายไกลโคเจนจากตับและกล้ามเนื้อ เพิ่มการนำกลูโคสเข้าเซลล์ เพิ่มการใช้กลูโคส เพิ่ม insulin sensitive ที่ peripheral tissue (เพิ่ม insulin receptor activity เพิ่มจำนวนและฤทธิ์ของ GLUT4)

10. พยาธิกำเนิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

อาการแทรกซ้อนของโรคเบาหวานในสุนัขที่พบได้บ่อยคือ ต้อกระจก แล้วเหนี่ยวนำให้ตาบอด และ/หรือ ยูเวียส่วนหน้าอักเสบ ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง การติดเชื้อซ้ำ ภาวะน้ำตาลในกระแสเลือดต่ำ และมี ketoacidosis ร่วมด้วย ดังแสดงในตารางที่ 2-5

ตารางที่ 2-5 อาการแทรกซ้อนของโรคเบาหวานที่พบในสุนัข (Feldman and Nelson, 2003)

อาการที่พบได้บ่อย	อาการที่พบได้บ้าง
ภาวะน้ำตาลในกระแสเลือดต่ำ	พยาธิสภาพที่เซลล์ประสาทส่วนปลาย
การคงอยู่ของอาการทางคลินิก ได้แก่ ปัสสาวะมาก กินอาหารมาก น้ำหนักลด	พยาธิสภาพที่ไต
ต้อกระจก	พยาธิสภาพที่จอประสาทตา
ติดเชื้อแบคทีเรีย (โดยเฉพาะที่ทางเดินปัสสาวะ)	Exocrine pancreatic insufficiency
ตับอ่อนอักเสบ	Gastric paresis
ภาวะ ketoacidosis	ท้องเสีย
Hepatic lipidosis	พยาธิสภาพที่ผิวหนัง (เช่น superficial necrolytic dermatitis)

ซึ่งกลไกพยาธิกำเนิดของภาวะแทรกซ้อนโรคเบาหวานที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่จอประสาทตา ไต เส้นประสาท และหลอดเลือด ซึ่งผ่าน 3 กลไก ได้แก่

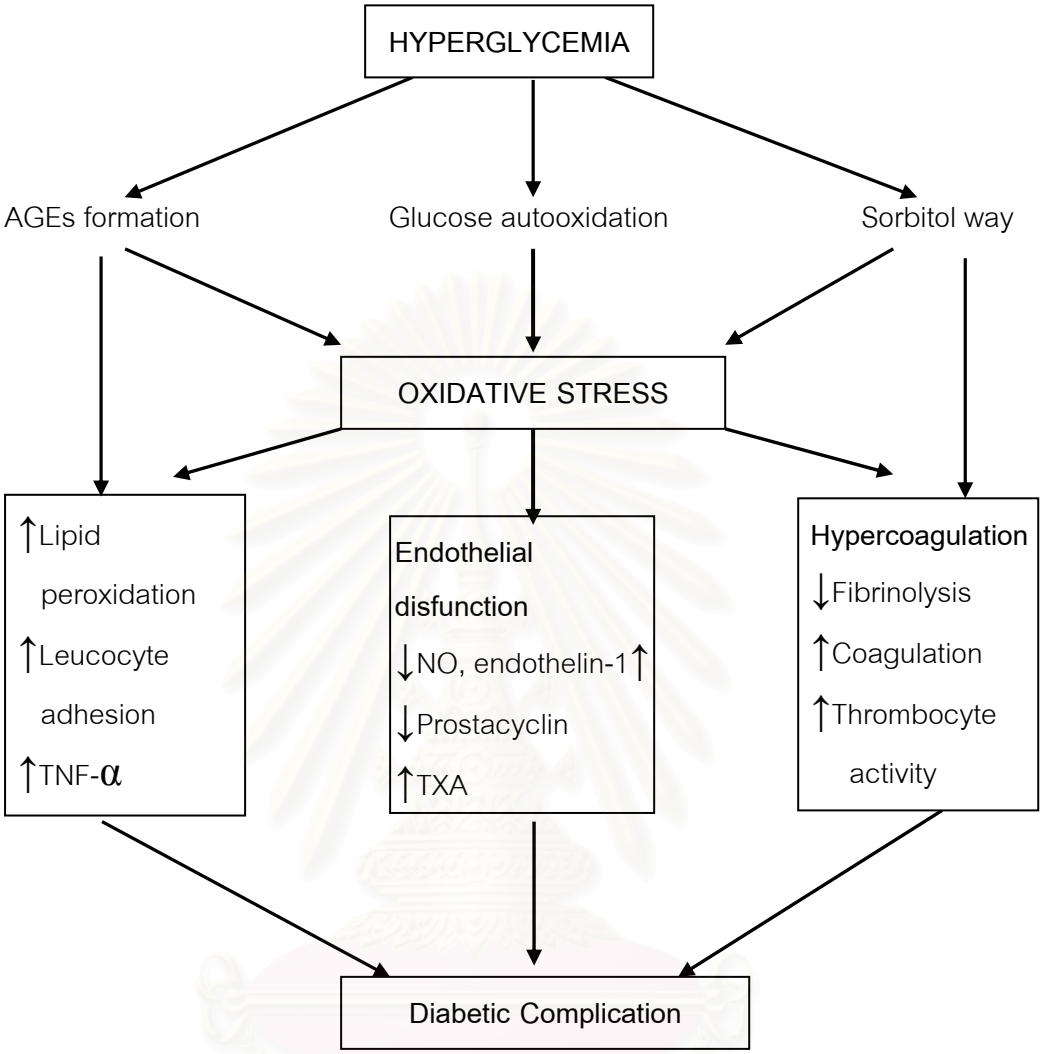
1) ความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิสมที่มีน้ำตาลกลูโคสเกี่ยวข้อง ได้แก่ กระบวนการเมแทบอลิสมของสารกลุ่ม polyol (เช่น ซอร์บิทอล) และการเกิดกระบวนการ glycation ของน้ำตาลในกระแสเลือดกับโปรตีนทั้งในซีรั่ม และที่ผนังเซลล์

ซึ่งกระบวนการ glycosylation กับกรดอะมิโน เป็นปฏิกริยา Mailard ได้สารประกอบที่ไม่มีความคงตัว ต่อมาจึงเปลี่ยนแปลงเป็นสารจำพวก ketoamine ที่มีความคงตัว ซึ่งระหว่างการเกิดปฏิกริยาจะเกิดสารต่างๆ เรียกว่า advanced glycosylation end products (AGEs) และอนุมูลอิสระ (Bownlee, 1994; Miata and Kurokava, 2000) ซึ่งสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ oxidative stress ได้ นอกจากนี้ในภาวะน้ำตาลในกระแสเลือดขึ้นสูงนาน และไม่มีอินซูลินจะกระตุ้นเอนไซม์ aldosereductase ซึ่งมีหน้าที่ในกระบวนการเมแทบอลิสมของน้ำตาลกลูโคสให้เป็นน้ำตาลซอร์บิทอล และฟรุคโตส เป็นผลให้ลดอัตราส่วนของ NADFN/NADF+ และเพิ่ม NADN/NAD+ ซึ่ง NADN เป็นตัวทำให้อนุมูลอิสระชนิด reactive oxygen species (ROS) เพิ่มมากขึ้นในเซลล์ และสร้างความเสียหายแก่เซลล์ ซึ่ง ROS สร้างความเสียหายแก่เซลล์โดยผ่าน 3 ปฏิกริยา คือ 1) ปฏิกริยา lipid peroxidation ที่ผนังเซลล์โดย ROS จะไปทำลาย ที่พันธะคู่ของไขมัน ได้สารที่ไม่มีความคงตัวจำพวก peroxide ซึ่ง peroxide ที่ได้จะทำปฏิกริยาต่อเนื่องของผนังเซลล์เอง 2) ทำลายสาย DNA ที่นิวเคลียส และไมโตครอนเดรีย ซึ่งนอกจากทำให้เซลล์ตายแล้ว อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ได้ 3) ทำลายสายโพลีเปปไทด์ ซึ่งเป็นผลให้เกิดการย่อยสลายของโปรตีนต่างๆ และสูญเสียหน้าที่ของเอนไซม์ต่างๆ ภายในเซลล์ (Mitchell and Cotran, 1997)

2) กลไกที่หลอดเลือดเนื่องจากหลอดเลือดมีความดันมาก ทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด และเซลล์พี่เลี้ยงของอวัยวะต่างๆ เช่น เซลล์ pericyte ที่จอประสาทตา เซลล์ mesangial ที่โกลเมอรูลัส ทำให้เกิดพยาธิสภาพของอวัยวะนั้นๆ ตามมา

3) กลไกอื่นๆ เช่น การทำงานผิดปกติของเกล็ดเลือด และ growth factor ต่างๆ (Nathan, 1993)

ซึ่งปกติร่างกายจะมีเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนอนุมูลอิสระให้เป็นสารที่ไม่ก่ออันตรายต่อเซลล์ ได้แก่ superoxide dismutase (SOD), catalase และ glutathione peroxidase ช่วยในการรักษาสมดุลของปริมาณอนุมูลอิสระ หากสมดุลระหว่างปริมาณของอนุมูลอิสระและปริมาณเอนไซม์เกิดผิดปกติไป อนุมูลอิสระจะทำความเสียหายต่อเซลล์ (Mitchell and Cotran, 1997)



<u>รูปภาพที่ 2-2</u> ภาพแสดงกระบวนการของการเกิด oxidative stress และภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

(↑เพิ่มขึ้น ↓ลดลง AGEs: Advanced Glycosylation End products, TXA2: Thromboxane A2, TNF-α: Tumour Necrotic Factor-α, NO: Nitric Oxide)

(Goycheva et al., 2006)

11. มะระขี้นก (*Momordica charantia)*

มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ คือ *Momordica charantia* ชื่อภาษาอังกฤษ คือ bitter melon, balsam-apple, bitter cucumber, bitter gourd

มะระขี้นกเป็นพืชในเขตร้อน อยู่ในวงศ์ Cucurbitaceae

10.1 ลักษณะทางพฤกษศาตร์

ราก: เป็นพวก cap root system มีรากแก้วแทงลงไปในดินและมีรากแขนงแตกออกไปจากรากแก้วอีก

ลำต้น: ลักษณะเป็นเถาเลื้อยมีสีเขียวขนาดเล็ก เป็นเหลี่ยม 5 เหลี่ยม มีขนอยู่ทั่วไป มีมือเกาะที่เจริญออกมาจากส่วนของข้อ ใช้สำหรับยึดจับ

ใบ: เป็นใบเดี่ยว รูปฝ่ามือมีสีเขียวอ่อน และมีขนอ่อนนุ่มปกคลุมเล็กน้อย เมื่อแก่จัดจะมีสีเขียวเข้ม ออกเรียงสลับกัน ก้านใบยาว ขอบใบเว้าหยักลึกเข้าไปในตัวใบ 5 – 7 หยัก ปลายใบแหลม ใบกว้าง 4.5 – 11.5 เซนติเมตร ยาว 3.5 – 10 เซนติเมตร เส้นใบแยกออกจากจุดเดียวกัน แล้วแตกออกเป็นร่างแห

ดอก: เป็นดอกเดี่ยว ดอกตัวผู้และดอกตัวเมียแยกเพศกัน อยู่ในต้นเดียวกัน เจริญมาจากข้อ

ดอกตัวผู้ (staminate flower): เส้นผ่าศูนย์กลาง 1 – 1.5 นิ้ว กลีบนอก 5 กลีบ สีเขียวปนเหลือง กลีบในมี 5 กลีบ สีเหลืองสด เกสรตัวผู้มี 3 อัน แต่ละอันจะมีเรณูและก้านชูเกสรตัวผู้อย่างละ 3 อัน เจริญออกมาก่อนดอกตัวเมีย

ดอกตัวเมีย (pisttillate flower): เส้นผ่าศูนย์กลาง 1 – 1.5 นิ้ว มีรังไข่แบบ infarior ovary ประกอบด้วยกลีบดอก 5 กลีบ สีเขียวปนเหลือง กลีบใน 5 กลีบ สีเหลืองสด เกสรตัวเมียมีรังไข่ 1 อัน stima 3 คู่ ก้านชูเกสรตัวเมีย 3 อัน

ผล (fruit): รูปร่างคล้ายกระสวยสั้น ๆ ผิวเปลือกขรุขระและมีปุ่มยื่นออกมา ผลอ่อนมี สีเขียว เมื่อแก่เต็มที่จะเปลี่ยนเป็นสีเหลืองอมแดง ปลายผลจะแตกอ้าเป็น 3 แฉก ผลยาว 5–7 เซนติเมตร เส้นผ่าศูนย์กลางผล 2–4 เซนติเมตร

เมล็ด (seed): เมื่อแก่เต็มที่มีเมือกสีแดงสดห่อหุ้มเมล็ดอยู่ เมล็ดมีรูปร่างกลม รี แบน ปลายแหลมสีฟางข้าว (เสาวนิตย์, 2003)

10.2 สรรพคุณของมะระขี้นก

ตามตำรับยาไทย

รากสามารถแก้พิษ รักษาโรคริดสีดวงทวาร ฝาดสมาน ยาบำรุง เถาสามารถบำรุงน้ำดี เป็นยาระบายอ่อนๆ ทำให้เจริญอาหาร

ใบมีสรรพคุณแก้ไข ดับพิษร้อน ขับพยาธิ ขับลม ดอกใช้แก้พิษ แก้บิด เมล็ดใช้แก้พิษ บำรุงธาตุ ผลสามารถขับลม แก้พิษร้อน พิษฝี ฟกบวม แก้อักเสบ บำรุงน้ำดี ขับพยาธิ บำบัดโรคเบาหวาน

ผลมะระที่ยังไม่สุกมีสรรพคุณคือช่วยเจริญอาหาร รักษาเบาหวาน น้ำคั้นจากผลเป็นยาระบายอ่อนๆ (เสาวนิตย์, 2003; ปัทมา, 1998)

10.3 สารประกอบของมะระขี้นก

ได้มีการศึกษาหาสารประกอบทางเคมีของมะระขี้นกมาเป็นระยะเวลานาน จึงค้นพบสารประกอบมากมาย ดังแสดงในตารางที่ 2-5

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2-6 สารประกอบเคมีของมะระขี้นก

สารประกอบ	เอกสารอ้างอิง
Alkaloid	
Vicine	(Dutta et al., 1981)
Tryptamine	(Duke, 2008)
Zeatin	(Duke, 2008)
Carbohydrate	
α-β- glucose	(Xia and Wang, 2006)
Mycose	(Xia and Wang, 2006)
Trehalose	(Xia and Wang, 2006)
Carotinoid	
Lutein	(Duke, 2008)
Lycopene	(Duke, 2008)
Phytofluene	(Duke, 2008)
Zeaxanthin	(Duke, 2008)
α-carotene	(Duke, 2008)
Cryptoxanthin	(Duke, 2008)
Cucurbitacin	
Momordicosedes A	(Duke, 2008)
Momordicosedes B	(Duke, 2008)
Momordicosedes C	(Duke, 2008)
Momordicosedes D	(Duke, 2008)
Momordicosedes E	(Duke, 2008)
Momordicosedes F1	(Duke, 2008)
Momordicosedes F2	(Duke, 2008)
Momordicosedes G	(Duke, 2008)
Momordicosedes I	(Duke, 2008)
Momordicosedes K	(Duke, 2008)
Momordicosedes L	(Duke, 2008)
Momordicine I	(Duke, 2008)
Momordicine II	(Duke, 2008)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารประกอบ	เอกสารอ้างอิง
Momordicine III	(Duke, 2008)
Monoterpene	
Cymene	(Duke, 2008)
Sapogenin	(Duke, 2008)
Phenolic compound	
Benzoic acid	(Horax et al., 2005)
Catechin	(Horax et al., 2005)
Chlorogenic acid	(Horax et al., 2005)
Epicatechin	(Horax et al., 2005)
Gallic acid	(Horax et al., 2005)
Gentistic acid	(Horax et al., 2005)
Protocatechuic acid	(Horax et al., 2005)
P-coumaric acid	(Horax et al., 2005)
Vanillic acid	(Horax et al., 2005)
Sterol	
Charantin	(Raman and Lau, 1996)
Momordenol	(Raman and Lau, 1996)
α-spinasterol	(Raman and Lau, 1996)
β-sitosterol	(Raman and Lau, 1996)
Stigmast-5-ene-3-β-35-diol	(Raman and Lau, 1996)
Stimasterol	(Raman and Lau, 1996)

10.4 การศึกษาฤทธิ์ของมะระขี้นก

การศึกษาฤทธิ์ของมะระขี้นกบดแห้งในหนูขาวที่เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin (STZ) ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ค่าทางคลินิกอื่นๆ และผลต่อการทำงานของไต พบว่า สามารถลดระดับน้ำตาลหลังอดอาหารได้ 30 % ซึ่งหนูที่เป็นเบาหวานจะกินน้ำปริมาณมาก และปัสสาวะมาก แต่กลุ่มที่ให้กินมะระขี้นกสามารถลดปริมาณปัสสาวะ และน้ำที่กินได้ 30% นอกจากนี้ผลที่เกิดขึ้นต่อไต พบว่าหนูที่เป็นเบาหวาน ไตขยายขนาดขึ้น และมีอัตราการกรองมากขึ้น มะระขี้นกช่วยทำให้ขนาดไตลดลงได้ 38 % และลดอัตราการกรองได้ 27 % (Shetty et al., 2005)

การศึกษาผลของสารสกัดมะระขี้นกด้วย น้ำ เมธานอล และคลอโรฟอร์ม โดยป้อนให้หนูที่ถูกเหนี่ยวนำเป็นเบาหวานกิน พบว่าสารสกัดด้วยน้ำที่ปริมาณ 20 มก./กก. มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดมากที่สุดคือ 48 % เท่ากับกลุ่มหนูที่รักษาด้วยยา glibenclamide สารสกัดเมธานอลลดได้ 39 % ขณะที่สารสกัดด้วยคลอโรฟอร์มลดได้ 3 % (Verdi et al., 2003) จากการวิจัยเบื้องต้นในสุนัขพบว่าสารสกัดด้วยน้ำจากมะระขี้นกสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำเป็นเบาหวานโดย alloxan ได้โดยพบว่าการฉีดสารสกัดจากเนื้อของมะระขี้นกเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 50 ยูนิต/กก. สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ (คณินและคณะ, 2002)

นอกจากนี้ยังพบว่าสารฟลาโวนอยด์ที่สกัดจากมะระขี้นกในขนาด 10 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวันให้โดยการกินในหนูขาว สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ทั้งยังลดปริมาณ โคเรสเตอรอล ไตรกลีเซอร์ไรด์ ฟอสฟอลิปิด และกรดไขมันในเนื้อเยื่อต่างๆได้ (Anila and Vijayalakshmi, 2000)

การทดลองศึกษาการออกฤทธิ์ของมะระขี้นก มีรายงานเกี่ยวกับกลไกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดหลายทาง เช่น เพิ่มจำนวนเบต้าเซลล์ในตับอ่อนของหนูที่ถูกเหนี่ยวนำเป็นเบาหวานด้วย STZ ซึ่งการเพิ่มขึ้นเกิดเมื่อเบต้าเซลล์ถูกทำลายเพียงบางส่วน (Ahmed et al., 1998) ยับยั้งการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์เยื่อบุที่ผนังลำไส้เล็กส่วนกลางแบบพึ่งพาโซเดียมและโปแตสเซียมในหนูขาวที่เป็นเบาหวาน (Mahomoodally et al., 2004; Ahmed et al., 2004) นอกจากนี้ยังพบว่า สารสกัดจากมะระขี้นกสามารถลดการทำงานของเอนไซม์ glucose-6-phosphatase และ fructose-1,6-bisphosphatase ซึ่งทำให้การสังเคราะห์น้ำตาลจากตับลดลง และยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ α-glucosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อยคาร์โบไฮเดรตในลำไส้ มีฤทธิ์เช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์เป็น α-glucosidase inhibitor เช่น acarbose, miglitol และ voglibose (Matsuura et al., 2002) การศึกษาผลของสารสกัดมะระขี้นกที่เป็นส่วนของ ซาโปนิน สามารถลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดหลังจากได้รับอาหารโดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ disaccharidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในการย่อยน้ำตาลโมเลกุลคู่ทำให้น้ำตาลไม่สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดมะระขี้นกสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไลเปซ (lipase) ในตับอ่อน ทำให้ไขมันไม่ถูกย่อยและดูดซึมเข้าร่างกาย (Oishi et al., 2007) และสารสกัดจากเมธานอลสามารถลดระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ทั้งในซีรั่มและตับ ตามขนาดของมะระขี้นก จึงป้องกันผลจากโรคอ้วนได้ (Senanayake et al., 2004)

มะระขี้นกสามารถออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการใช้น้ำตาลกลูโคสของเนื้อเยื่อ ซึ่งไปกระตุ้นการนำกลูโคสหรือกรดอะมิโนเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลาย (Cummings et al., 2004) เซลล์ไขมัน (Yibchok-anun et al., 2006) เพิ่มการสังเคราะห์ไกลโคเจนในตับ (Sarkar et al., 1996)

และกล้ามเนื้อ รวมถึงเพิ่มการสร้างไตรกลีเซอร์ไรด์ในเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งมีหน้าที่คล้ายกับอินซูลิน (Welihinda and Karunanayake, 1986; Ahmed et al., 2004) ผลการศึกษาในเซลล์ไขมันที่เพาะเลี้ยงพบว่า สารสกัดมะระขี้นกจากน้ำที่ความเข้มข้น 0.2 มก./มล. ร่วมกับการใช้ฮอร์โมนอินซูลินพบว่า กลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้มากถึง 61 % และเพิ่มการหลั่ง adiponectin 75 % เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Roffey et al., 2007)

นอกจากนี้แล้วมะระขี้นกยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ โดยพบว่าในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำเป็นเบาหวานด้วย STZ แล้วป้อนน้ำคั้นสดขนาด 10 มล./กก. เป็นเวลา 14 สัปดาห์ มีปริมาณของเอนไซม์ glutathione S-transferase (เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระซึ่งพบมากที่ตับ และไต แต่พบน้อยที่อัณฑะ) สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Raza et al., 2004) ทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา lipid peroxidation และกระตุ้นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ glutathione ในหนูขาว ซึ่งเชื่อว่าสามารถช่วยบรรเทาความเสียหายที่เกิดจากเบาหวานได้ เช่น ไตเสื่อม จอตาเสื่อม และเส้นประสาทเสียหาย (Chandra et al., 2007)

10.5 การศึกษาความเป็นพิษ

ผลต่อทางเดินอาหาร พบว่าเมล็ดมีสาร lectin ซึ่งมีผลยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนที่ผนังเซลล์ลำไส้ แต่ยังไม่แสดงอาการทางคลินิก (Marles and Farnsworth, 1997)

ผลต่อระบบสืบพันธุ์ ทำให้แท้งได้ในหนูไมซ์ และหนูขาว โดยไปรบกวนการเกาะของรก (Chan et al., 1984 อ้างโดย Grover and Yadav, 2004) และรบกวนกระบวนการสร้างอสุจิในสุนัข (Dixit et al., 1978)

ผลเพิ่มค่าเอนไซม์แกมมากลูตามิลทรานสเฟอเรส และอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส ในสัตว์ทดลอง (Tennekoon et al., 1994) แต่การศึกษาของ Verdi และคณะ (2003) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับ และไต ทางจุลพยาธิ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

วัสดุและอุปกรณ์

1. สัตว์ทดลอง

สุนัขป่วยที่เป็นเบาหวานทั้งหมด จำนวน 25 ตัว ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลสัตว์เอกชน ไม่จำกัดอายุ เพศผู้ หรือเพศเมียที่ได้ทำหมันแล้ว เจ้าของสัตว์ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการโดยการลงนามยินยอมในใบอนุญาตที่ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้สัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. สมุนไพรและแหล่งที่มา

มะระขี้นกชนิดแคปซูลในรูปแบบการค้าของมูลนิธิโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรในชุดการผลิตเดียวกัน (MARAC A549) ซึ่งผลิตจากเฉพาะผลของมะระขี้นกดิบแห้งบดให้ละเอียด ในแต่ละแคปซูลมีขนาด 500 มิลลิกรัม

3. สารเคมีและแหล่งที่มา

- 1-deoxy-1-morpholinofructose (Sigma Chemical Co., USA)
- 2,4-dinitrophenylhydrazine (Sigma Chemical Co., USA)
- Aluminium chloride (Ajax Finechem)
- Folin-Ciocalteu's phenol reagent (Fluka, Switzerland)
- Gallic acid (Fluka, Switerland)
- Heparin (Leo Pharmaceutical, Denmark)
- Insulin Radioimmunoassay Kit (DPC® ,U.S.A)
- Naringenin (Sigma Chemical Co., USA)
- nitro-blue tetrazolium (Sigma Chemical Co., USA)
- o-Dianisidine dihydrochloride (Sigma Chemical Co., USA)
- PGO enzymes (Sigma Chemical Co., USA)

- Potassium hydroxide (Carlo erba)
- Quercetin (Sigma Chemical Co., USA)
- Sodium acetate (Ajax Finechem)
- Sodium carbonate (Carla erba, Italy)
- Triton X-100 (Ajax Finechem)
- Lente insulin (Caninsulin, Intervet)

4. **เครื่องมือ**

- Autopipets (Gilson, France)
- Blood glucose monitor (Advantage®, Roche Diagnostics Co,Thailand)
- Centrifuge (Heraeus, Biofuge 22R, Germany)
- Cuvettes (Bibby sterilin)
- Gamma Counter (The nucleus, Model 600)
- Hot plate (Sangi Model4405)
- Microtube (Costar, U.S.A.)
- pH meter (Hanna, Italy)
- Rotary evaporator (Büchi R-114, Germany)
- Spectrophotometer (Shimadzu UV-160A, Japan)
- Vortex mixer (Gemmy industrial, Taiwan)
- Water bath shaker (Grant, England)
- Weighting machine (sartorius, Germany)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีดำเนินการทดลอง

การทดลองที่ 1 การตรวจหาสารประกอบเคมีของสารสกัดมะระขี้นกบดแห้งจากแคปซูล

1.1 ตรวจหาสารประกอบฟีโนลิก (Asami et al., 2003)

1.1.1 นำสารสกัดมา 0.5 กรัม ละลายในน้ำกลั่นได้เป็น 0.125 กรัม /มล.

1.1.2 เตรียมสารละลายมาตรฐาน gallic acid ที่ความเข้มข้น 0, 0.1, 0.2, 0.4 และ 0.8 มก./ดล. เพื่อทำเป็นกราฟมาตรฐาน

1.1.3 นำสารละลายมา 1 มล. เติม Folin-Ciocalteu's phenol reagent 5 มล. ผสมกันในขวดรูปชมพู่ ทิ้งไว้ 8 นาที เติม 2% sodium carbonate solution (w/v) 15 มล.

1.1.4 นำสารละลายไปวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 760 นาโนเมตร

1.1.5 คำนวณหาความเข้มข้นของสารประกอบฟีโนลิก เปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน

1.2 ตรวจหาสารฟลาโวนอยด์ (Chang et al., 2002)

1.2.1 Aluminum chloride colorimetric method

1.2.1.1 นำสารสกัดมา 250 มก. ละลายใน 80% เอธานอล 1 มล.

1.2.1.2 เตรียมสารละลายมาตรฐาน quercetin โดยนำมา 10 ก. ละลายใน 80% เอธานอล ให้ได้ความเข้มข้นที่ 0, 25, 50 และ100 ไมโครกรัม/มล.

1.2.1.3 นำสารละลายมา 0.5 มล. เติมสารดังต่อไปนี้

- 95% เอธานอล 1.5 มล.
- 10% aluminum chloride 0.1มล.
- 1 โมล่าร์ potassium acetate 0.1 มล.
- น้ำกลั่น 2.5 มล.

1.2.1.4 ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง นาน 30 นาที

1.2.1.5 นำไปวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 415 นาโนเมตร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.2.2 2,4-Dinitrophenylhydrazine colorimetric method

1.2.2.1 นำสาร 250 มก.ละลายใน 80% เอธานอล 1 มล.

1.2.2.2 เตรียมสารละลายมาตรฐาน Naringenin 20 มก. ละลายในเอธานอล ให้ได้ความเข้มข้นที่ 500, 1000 และ 2000 มคก./มล.

1.2.2.3 นำสารละลายมา 1 มล. เติม เอธานอล 2 มล. และเติม 1% 2,4-Dinitrophenylhydrazine นาน 2 มล.

1.2.2.4 ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 50 °C นาน 50 นาที

1.2.2.5 ปล่อยให้เย็น แล้วเติม 1% potassium hydroxideใน 70% เอธานอล 5 มล.ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 2 นาที

1.2.2.6 นำสารละลายที่เตรียมได้ 1มล. ไปปั่นที่ 1000 รอบ/นาที

1.2.2.7 แยกตะกอนออก นำส่วนใส 0.1 มิลลิลิตร มาเติมน้ำ 2.4 มิลลิลิตร

1.2.2.8 นำไปวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 495 นาโนเมตร

การทดลองที่ 2 การศึกษาผลของมะระขี้นกต่อการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวาน

แบ่งเป็น 2 ระยะดังนี้

ระยะที่ 1: การคัดเลือกสุนัขป่วยเข้าร่วมโครงการ

สุนัขป่วยที่เป็นเบาหวานทั้งหมด จำนวน 25 ตัว ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลสัตว์เอกชน ไม่จำกัดอายุ เพศผู้ หรือเพศเมียที่ได้ทำหมันแล้ว เจ้าของสัตว์ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการโดยการลงนามยินยอมในใบอนุญาตที่ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้สัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จากนั้นสุนัขทุกตัวได้รับการตรวจทางกายภาพ (physical examination) เจาะเลือดเพื่อวัดระดับ fasting blood glucose, total protein, complete blood count ค่าทางเคมีโลหิตและพยาธิในเม็ดเลือด ระดับฮอร์โมนธัยร็อกซิน คอร์ติซอล และฟรุคโตซามีนในซีรัม รวมทั้งทำการตรวจปัสสาวะเพื่อคัดแยกสุนัขที่มีโรคอื่น ๆ ที่นอกเหนือจากการเป็นเบาหวานออกไป และสุนัขที่ป่วยเป็นโรคอื่นๆ ร่วมด้วย และสุนัขที่มีภาวะ ketoacidosis ถูกคัดออกจากการทดลอง โดยมีระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา 5 เดือน

ระยะที่ 2: ระยะดำเนินการรักษา

เดือนที่ 1: ระยะเตรียมความพร้อมสำหรับการรักษา

หลังจากสุนัขที่ผ่านการคัดเลือก เข้าร่วมการศึกษาโดยจะชั่งน้ำหนักและบันทึกข้อมูลส่วนตัวของสุนัขทุกตัว เช่น การกินอาหาร ลักษณะอาหารที่ได้รับการออกกำลังกาย ปริมาณและจำนวนมื้อของอาหารที่ได้รับต่อวัน พฤติกรรมการแสดงออกของสุนัขเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการรักษา ทำการรักษาสุนัขป่วยที่เป็นเบาหวานด้วยการฉีดอินซูลิน (ชนิด lente) ในขนาดที่เหมาะสม วันละ 1-2 ครั้ง จากนั้นทำการทดสอบ serial insulin-glucose response curve เพื่อดูการตอบสนองของขนาดอินซูลินเดิมที่ใช้เหมาะสมหรือไม่ และปรับขนาดของอินซูลินให้เหมาะสมแต่ละตัว พร้อมกับให้อาหารที่มีส่วนประกอบคาร์โบไฮเดรตต่ำ เส้นใยสูงชนิดเม็ด (Waltham, Weight control diabetes diet) คำนวณให้ในขนาด 40-80 แคลอรี่/กก./วัน แบ่งให้ วันละ 2 มื้อ และไม่มีการรักษาอื่นเพิ่มเติม แบ่งสุนัขออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มควบคุม ประกอบด้วยสุนัข 5 ตัว ได้รับเฉพาะอาหารที่มีส่วนคาร์ไฮเดรตต่ำ เส้นใยสูง และอินซูลิน และ 2) กลุ่มรักษา ประกอบด้วยสุนัข จำนวน 20 ตัว ได้รับอาหารที่มีส่วนประกอบคาร์โบไฮเดรตต่ำ เส้นใยสูงชนิดเม็ด อินซูลิน และมะระขี้นก

เดือนที่ 2-3 : ระยะศึกษาผลการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานด้วยมะระขี้นกในขนาด 2 แคปซูลต่อน้ำหนักตัวสุนัข 10 กก. หรือ 2,000 มก.ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ร่วมกับฮอร์โมนอินซูลิน

เดือนที่ 4-5 : ระยะศึกษาผลการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานด้วยมะระขี้นกในขนาดเพิ่มเป็น 4 แคปซูลต่อน้ำหนักตัวสุนัข 10 กก.หรือ 4,000 มก.ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ร่วมกับฮอร์โมนอินซูลิน

1. สุนัขในกลุ่มควบคุมทุกตัวที่ผ่านการเก็บข้อมูลทั้งหมด ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน (Lente) ร่วมกับกินอาหารที่มีส่วนประกอบคาร์โบไฮเดรตต่ำ เส้นใยสูง และสุนัขกลุ่มรักษาจะถูกปฏิบัติเช่นเดียวกันกับสุนัขกลุ่มควบคุมทุกประการ แต่เพิ่มการให้กินมะระขี้นกชนิดแคปซูล (อภัยภูเบศร์) ขนาด 500 มก./ แคปซูล โดยให้ในขนาด 2 แคปซูลต่อน้ำหนักตัว 10 กก. พร้อมกับอาหารวันละ 2 ครั้ง ในเดือนที่ 2-3 ของการทดลอง และปรับเพิ่มเป็นขนาด 4 แคปซูลต่อน้ำหนักตัว 10 กิโลกรัม ในเดือนที่ 4-5

2. เมื่อครบกำหนดทุก 1 เดือน จะทำการชั่งน้ำหนัก บันทึกข้อมูลส่วนตัว และเจาะเลือดสุนัขทุกตัวหลังจากให้อาหารร่วมกับมะระขี้นก 2-4 ชั่วโมง เพื่อตรวจวัดระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม fasting glucose concentration, total protein, complete blood count และค่าทาง

เคมีโลหิต จากนั้นทำการทดสอบ serial insulin-glucose response curve เพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษาด้วยอินซูลินและมะระขี้นก การปรับเปลี่ยนขนาดการให้อินซูลิน จะขึ้นอยู่กับผลการตรวจวัดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด ทุก 2 ชั่วโมง เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ระดับซีรัมฟรุคโตซามีน และอาการทางคลินิกที่ปรากฏในเดือนที่ผ่านมา โดยจะทำเดือนละ 1 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 4 เดือน

3. การแปลผลการทดลอง: หลังจากครบกำหนดการรักษาด้วยอินซูลินและมะระขี้นก (4 เดือน) จะพิจารณาแบ่งสุนัขออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยมะระขี้นก และ 2) กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยมะระขี้นก กลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง กลุ่มที่มีระดับซีรัมฟรุคโตซามีนน้อยกว่า 450 µmol/L และ/หรือ สามารถลดขนาดหรือหยุดฮอร์โมนอินซูลินลงได้ สำหรับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง ระดับฟรุกโตซามีนในซีรัมสูงกว่า 450 µmol/L และต้องให้อินซูลินในขนาดเท่าเดิมหรือเพิ่มสูงขึ้นเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดต่อไป โดยต้องมีการเปรียบเทียบระดับของฟรุกโตซามีนในซีรัมให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเดียวกันของสุนัข

4. ตรวจวัดระดับฮอร์โมนอินซูลินในพลาสม่า ในเดือนที่ 1 (ก่อนเริ่มให้กินมะระขี้นก) และเดือนที่ 5 (เดือนสุดท้ายของการทดลอง) ด้วยเทคนิค radioimmunoassay

การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

รายงานผลการทดลองเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean ± standard error of means) จากนั้นนำผลการทดลองของทั้ง 2 กลุ่มมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี student's *t*-test และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มและเวลา และใช้ analysis of variance with repeated measurement for time เป็นพารามิเตอร์เพื่อทดสอบความแตกต่างทางสถิติระหว่างก่อนและหลังการทดลอง สำหรับการพิจารณาค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อยู่ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ ($P < 0.05$)

บทที่ 4
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

<u>การทดลองที่ 1</u> การตรวจหาสารประกอบเคมีในสารสกัดจากมะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล

ตารางที่ 4-1 แสดงปริมาณสารประกอบฟีโนลิกในมะระขี้นกชนิดแคปซูล

ครั้งที่	ปริมาณสารประกอบฟีโนลิก ต่อมะระขี้นกบดแห้ง 1 ก. (มก./ก.)
1	6.16
2	6.68
3	7.95

ในการตรวจหาปริมาณสารประกอบฟีโนลิก โดยวิธี Folin-Ciocalteu's phenol colorimetric (Asami et al., 2003) ทำซ้ำ 3 ครั้ง พบว่ามะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล 1 กรัม มีปริมาณสารประกอบฟีโนลิก เท่ากับ 6.93 ± 0.92 มิลลิกรัม

ตารางที่ 4-2 แสดงปริมาณสารฟลาโวนอยด์ในมะระขี้นกชนิดแคปซูล

ครั้งที่	ปริมาณของสารฟลาโวนส์ และฟลาโวนอล (มก./ก.)	ปริมาณของสารฟลาวาโนนส์ (มก./ก.)	ปริมาณรวมของสารฟลาโวนอยด์ (มก./ก.)
1	0.313	0.011	0.324
2	0.329	0.018	0.347
3	0.348	0.023	0.371

ปริมาณของสารฟลาโวนส์ และฟลาโวนอลซึ่งเป็นสารประเภทหนึ่งในกลุ่มของสารฟลาโวนอยด์ ตรวจพบในมะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูลโดยวิธี aluminum chloride colorimetric method (Chang et al., 2002) ทำซ้ำ 3 ครั้ง พบว่ามะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล 1 กรัม มีปริมาณสารฟลาโวนส์ และฟลาโวนอลเท่ากับ 0.330 ± 0.018 มิลลิกรัม นอกจากนี้ปริมาณของสารฟลาวาโนนส์ซึ่งเป็นสารอีกชนิดหนึ่งในกลุ่มของสารฟลาโวนอยด์ ตรวจพบในมะระขี้นกบด

แห้งชนิดแคปซูลด้วยวิธี 2,4-Dinitrophenylhydrazine colorimetric method (Chang et al., 2002) ทำซ้ำ 3 ครั้ง พบว่ามะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล 1 กรัม มีปริมาณสารฟลาวาโนนส์เท่ากับ 0.017 ± 0.006 มิลลิกรัม ซึ่งเมื่อนำสารฟลาโวนอยด์ที่ตรวจพบทั้งสองวิธีมารวมกันพบว่ามะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล 1 กรัม มีปริมาณสารฟลาโวนอยด์ทั้งหมดเท่ากับ 0.347 ± 0.024 มิลลิกรัม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>การทดลองที่ 2</u> การศึกษาผลของมะระขี้นกต่อการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวาน

ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหารของสุนัขเบาหวาน

เดือนที่ 0 เป็นเดือนแรกของการศึกษา ซึ่งเป็นระยะเวลาเตรียมความพร้อมของสุนัขทั้งสองกลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม เดือนที่ 1-5 ในสุนัขกลุ่มควบคุม เป็นผลการทดลองหลังจากสุนัขเบาหวานกลุ่มนี้ได้รับการปรับอาหารเป็นอาหารสูตรสำหรับสุนัขเบาหวานและฮอร์โมนอินซูลินในขนาดที่เหมาะสมตลอดการศึกษา (5 เดือน) สำหรับสุนัขกลุ่มทดลอง ในเดือนที่ 1 ได้รับเฉพาะอาหารสูตรสำหรับสุนัขเบาหวานและฮอร์โมนอินซูลินในขนาดที่เหมาะสมเช่นเดียวกับกับกลุ่มควบคุม เดือนที่ 2 เป็นผลการทดลองหลังจากสุนัขกลุ่มทดลองได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 1 เดือน เดือนที่ 3 เป็นผลการทดลองหลังจากที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 2 เดือน เดือนที่ 4 เป็นผลการทดลองหลังจากที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 1 เดือน และเดือนที่ 5 เป็นผลการทดลองหลังจากที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 2 เดือน

ตารางที่ 4-3 และรูปที่ 4-1 แสดงผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดหลังอดอาหาร สำหรับสุนัขในกลุ่มควบคุมพบว่า ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังจากปรับอาหารเป็นสูตรเบาหวานนาน 1 เดือน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากเดือนแรกที่เข้ารับการศึกษา (เดือนที่ 0 = 312.20 ± 37.47 เดือนที่ 1 = 315.40 ± 44.30 มก./ดล.) และหลังจากได้รับการปรับอาหารนาน 2-5 เดือน (234.00 ± 44.68, 253.80 ± 21.02, 269.60 ± 16.56, 274.20 ± 33.01 มก./ดล.ตามลำดับ) พบว่าระดับน้ำตาลมีแนวโน้มลดลง แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) เมื่อเทียบกับเดือนที่ 0 ในกลุ่มเดียวกัน

ระดับน้ำตาลกลูโคสหลังอดอาหารในสุนัขกลุ่มทดลองที่ได้รับการปรับอาหารนาน 1 เดือน (เดือนที่ 1 = 254.80 ± 19.36 มก./ดล.) และหลังได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 1 เดือน (เดือนที่ 2 = 249.75 ± 17.74 มก./ดล.) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 (305.65 ± 31.12 มก./ดล.) ในกลุ่มเดียวกัน แต่หลังจากได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 2 เดือน (เดือนที่ 3 = 234.70 ± 17.81 มก./ดล.) พบว่าระดับน้ำตาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 อย่างไรก็ตามเมื่อสุนัขได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลเพิ่มขึ้นเป็น 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ติดต่อกันนาน 1

และ 2 เดือนตามลำดับ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อยเมื่อเทียบกับระดับน้ำตาลในเลือดในเดือนที่ 3 (เดือนที่ 4 = 254.45 ± 21.70 เดือนที่ 5 = 257.90 ± 20.59 มก./ดล.) และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 ของสุนัขกลุ่มเดียวกัน และเมื่อเปรียบเทียบระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดของสุนัขเบาหวานระหว่างกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลกับกลุ่มควบคุมในเดือนเดียวกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*)

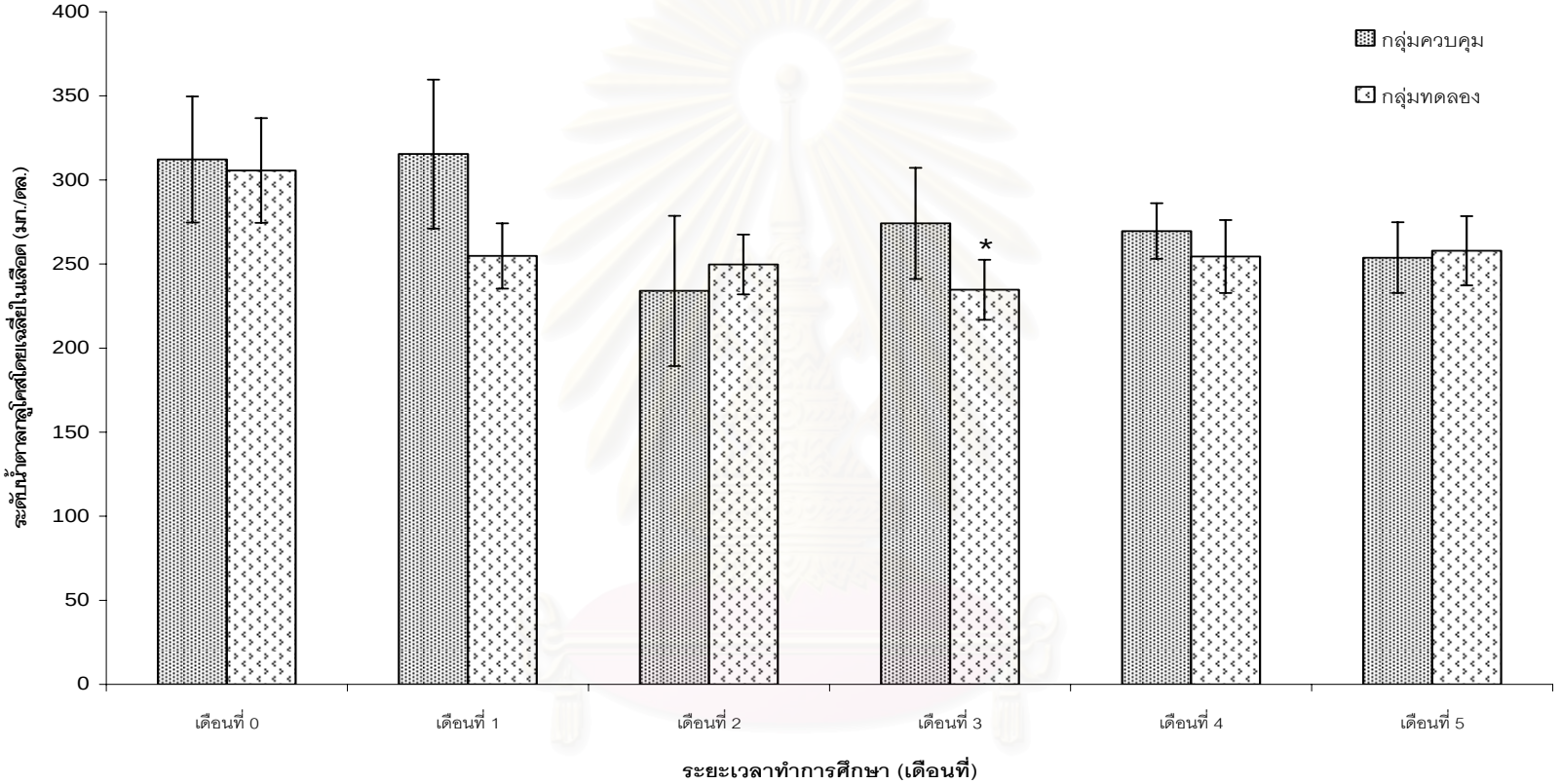
ตารางที่ 4-3 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารในสุนัขเบาหวาน

เดือนที่ทำการทดลอง	ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (มก./ดล.)	
	กลุ่มควบคุม (n = 5)	กลุ่มทดลอง (n = 20)
0	312.20 ± 37.47	305.65 ± 31.12
1	315.40 ± 44.30	254.80 ± 19.36
2	234.00 ± 44.68	249.75 ± 17.74
3	274.20 ± 33.01	234.70 ± 17.81*
4	269.60 ± 16.56	254.45 ± 21.70
5	253.80 ± 21.02	257.90 ± 20.59

ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน

***** แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *P<0.05* เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 4-1 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับน้ำตาลในกระแสเลือดหลังอดอาหารในสุนัขเบาหวาน

ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน * แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $P<0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน กลุ่มควบคุม (n = 5), กลุ่มทดลอง (n = 20)

ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมของสุนัขเบาหวาน

ตารางที่ 4-4 และรูปที่ 4-2 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับซีรัมฟรุคโตซามีนในกระแสเลือด สำหรับสุนัขในกลุ่มควบคุมพบว่าระดับฟรุคโตซามีนในเลือดหลังจากปรับอาหารเป็นสูตรเบาหวานนาน 1 เดือน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*) จากเดือนแรกที่เข้ารับการศึกษา (เดือนที่ 0 = 557.00 ± 52.45 µmol/L เดือนที่ 1 = 555.20 ± 39.80 µmol/L) และหลังจากได้รับปรับอาหารนาน 2-5 เดือน (554.80 ± 28.35, 543.00 ± 40.38, 562.40 ± 41.67, 556.00 ± 34.10 µmol/L ตามลำดับ) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*) เมื่อเทียบกับเดือนที่ 0 ในกลุ่มเดียวกัน

ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมของสุนัขกลุ่มทดลองที่ได้รับการปรับอาหารนาน 1 เดือน (เดือนที่ 1 = 516.85 ± 21.68 µmol/L) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 (531.55 ± 24.75 µmol/L) ในกลุ่มเดียวกัน แต่หลังจากได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 1 เดือน และ 2 เดือน ตามลำดับ (เดือนที่ 2 = 466.75 ± 24.25 เดือนที่ 3 = 450.05 ± 23.74 µmol/L) พบว่าระดับฟรุคโตซามีนในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P<0.05*) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 อย่างไรก็ตามเมื่อสุนัขได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลเพิ่มขึ้นเป็น 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ติดต่อกันนาน 1 และ 2 เดือนตามลำดับพบว่า ระดับฟรุคโตซามีนเพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อยเมื่อเทียบกับระดับฟรุคโตซามีนในเดือนที่ 3 (เดือนที่ 4 = 520.40 ± 17.84 เดือนที่ 5 = 512.55 ± 22.17 µmol/L) และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 ของสุนัขกลุ่มเดียวกัน

เมื่อเปรียบเทียบระดับระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมของสุนัขเบาหวานระหว่างกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลกับกลุ่มควบคุมในเดือนเดียวกัน พบว่าเดือนแรกที่เข้ารับการศึกษาและหลังจากได้รับการปรับอาหารนาน 1 เดือนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*) แต่เมื่อได้รับมะระขี้นกขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ (เดือนที่ 2= 466.75 ± 24.25 เดือนที่ 3 450.05 ± 23.74 µmol/L) ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมของสุนัขกลุ่มทดลองลดลงต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (เดือนที่ 2 = 554.80 ± 28.35 µmol/L เดือนที่ 3 = 543.00 ± 40.38 µmol/L) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบในเดือนเดียวกัน อย่างไรก็ตามเมื่อสุนัขได้รับมะระขี้นกเพิ่มขึ้นเป็นขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 1 และ 2 เดือน (เดือนที่ 4 = 520.40 ± 17.84 เดือนที่ 5 = 512.55 ± 22.17 µmol/L) ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมกลับเพิ่มสูงขึ้นและไม่พบความแตกต่างกับกลุ่มควบคุม (เดือนที่ 4 = 562.40 ± 41.67 เดือนที่ 5 = 556.00 ± 34.10 µmol/L)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P>0.05*)

ตารางที่ 4-4 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมของสุนัขเบาหวาน

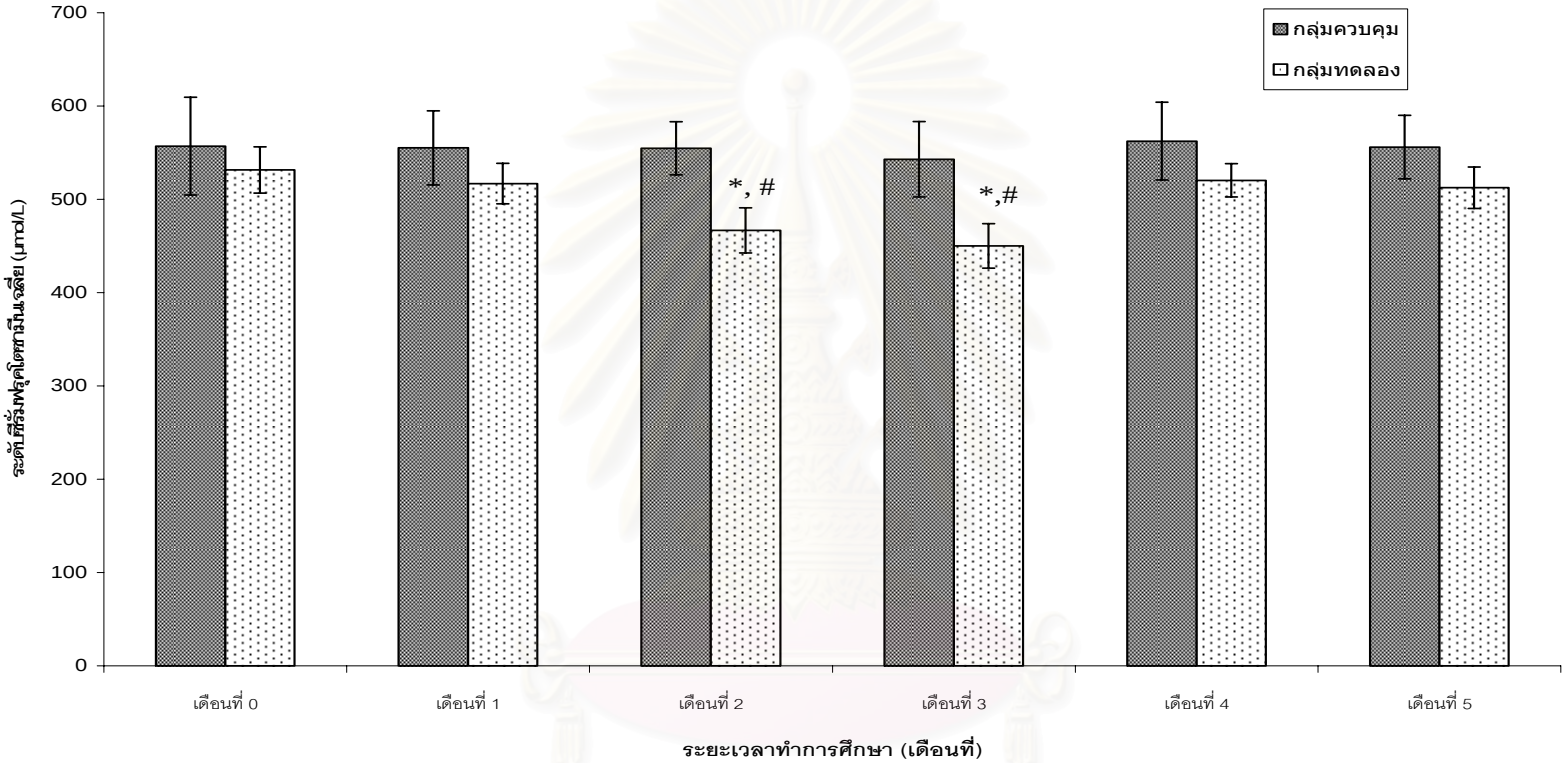
เดือนที่ทำการทดลอง	ค่าเฉลี่ยของระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม (µmol/L)	
	กลุ่มควบคุม (n = 5)	กลุ่มทดลอง (n = 20)
0	557.00 ± 52.45	531.55 ± 24.75
1	555.20 ± 39.80	516.85 ± 21.68
2	554.80 ± 28.35	466.75 ± 24.25*, #
3	543.00 ± 40.38	450.05 ± 23.74*, #
4	562.40 ± 41.67	520.40 ± 17.84
5	556.00 ± 34.10	512.55 ± 22.17

ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน

*แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $P<0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นในเดือนที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $P<0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ณ เวลาเดียวกัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 4-2 แสดงผลของมะระขี้นกต่อระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมของสุนัขเบาหวาน

ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน * แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *P<0.05* เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ณ เวลาเดียวกัน # แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *P<0.05* เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นในกลุ่มเดียวกัน กลุ่มควบคุม (n = 5), กลุ่มทดลอง (n = 20)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

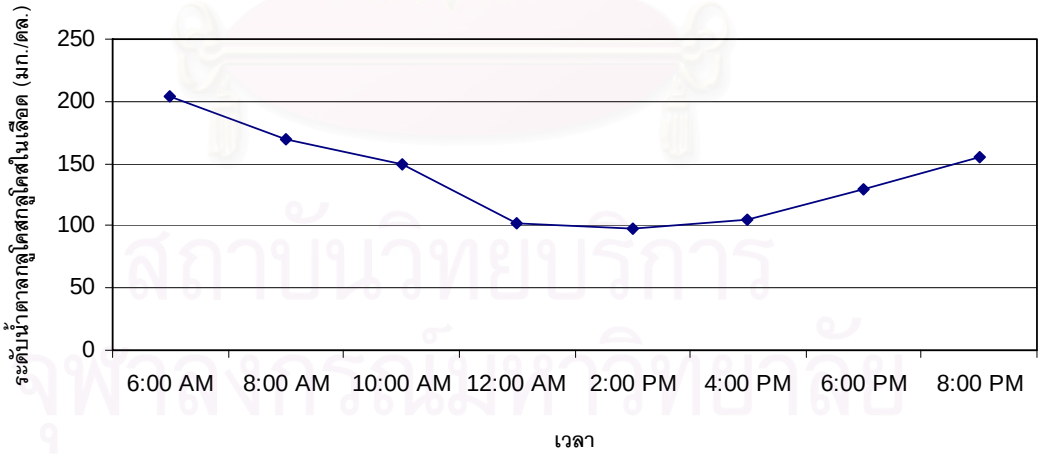
ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อการตอบสนองการรักษา น้ำหนักตัว และขนาดการให้ฮอร์โมนอินซูลินในสุนัขเบาหวาน

ตารางที่ 4-5 แสดงผลการตอบสนองต่อการรักษา น้ำหนัก ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม และขนาดอินซูลินที่ได้รับของสุนัขเบาหวานแต่ละตัว ก่อนและหลังทำการศึกษา พบว่าน้ำหนักของสุนัขเบาหวานก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) สำหรับผลการตอบสนองต่อการรักษา พบว่าสุนัขกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลตอบสนองต่อการรักษาโดยดูจากการใช้ฮอร์โมนอินซูลินที่ลดลง และ/หรือ ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมลดลงต่ำกว่า 450 µmol/L จำนวน 12 ตัว และสุนัขเบาหวานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ไม่สามารถลดปริมาณการใช้ฮอร์โมนอินซูลิน และ/หรือ ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมยังคงสูงกว่า 450 µmol/L จำนวน 8 ตัว

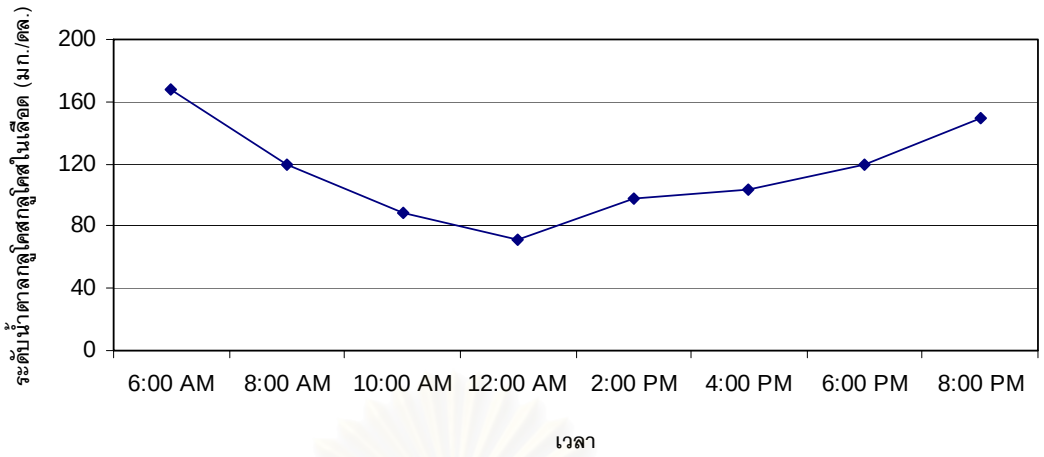
ขนาดที่เหมาะสมของฮอร์โมนอินซูลินสำหรับสุนัขแต่ละตัวได้จากการทำ serial insulin-glucose response curve เดือนละครั้ง ในสุนัขเบาหวานทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า มีสุนัขในกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล จำนวน 4 ตัว (T1, T2, T3, T4 และ T12) ที่สามารถลดขนาดการใช้ฮอร์โมนอินซูลินลงได้ จากสุนัขที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลทั้งหมด 20 ตัว

ภาพที่ 4-3 ถึง 4-7 เป็นตัวอย่าง serial insulin-glucose response curve ของสุนัขเบาหวาน 1 ตัวในกลุ่มควบคุม

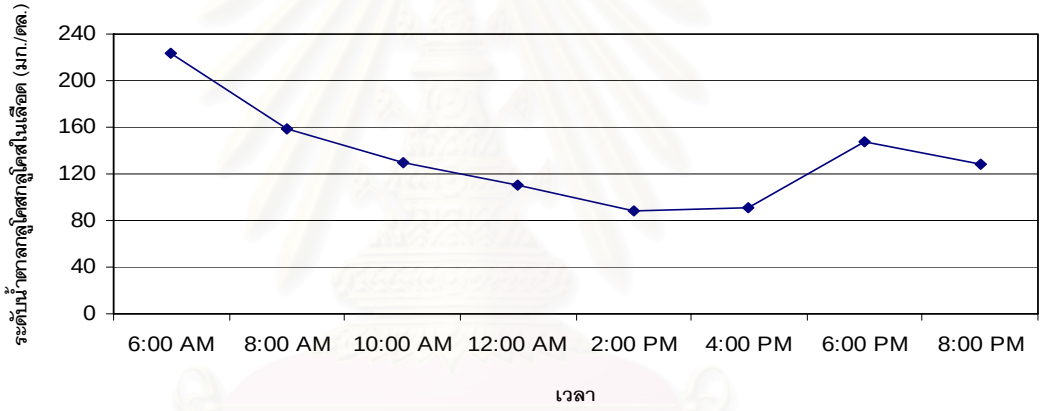
สุนัข พันธุ์พุดเดิ้ล เพศผู้ อายุ 9 ปี น้ำหนัก 7.4 กก.



ภาพที่ 4-3 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 1 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.

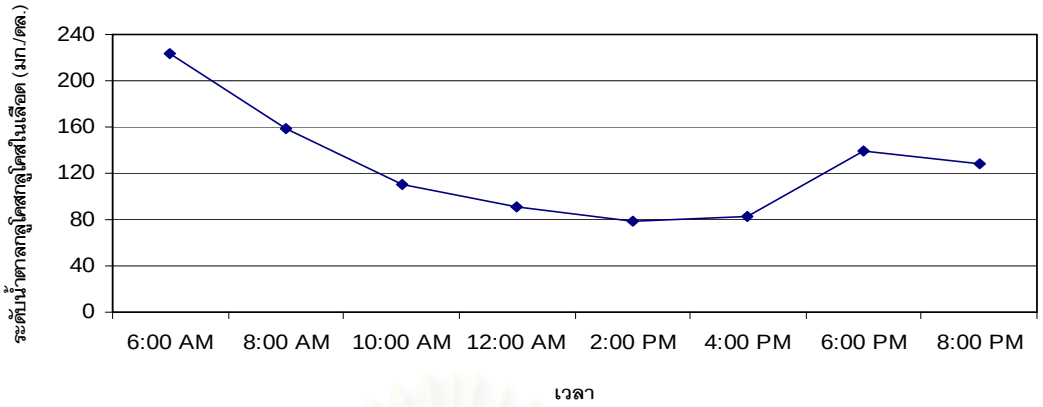


ภาพที่ 4-4 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 2 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.

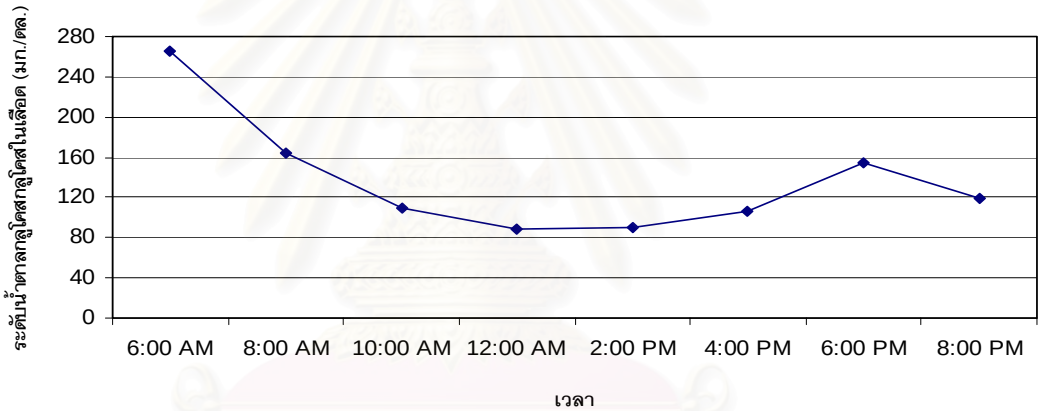


ภาพที่ 4-5 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 3 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



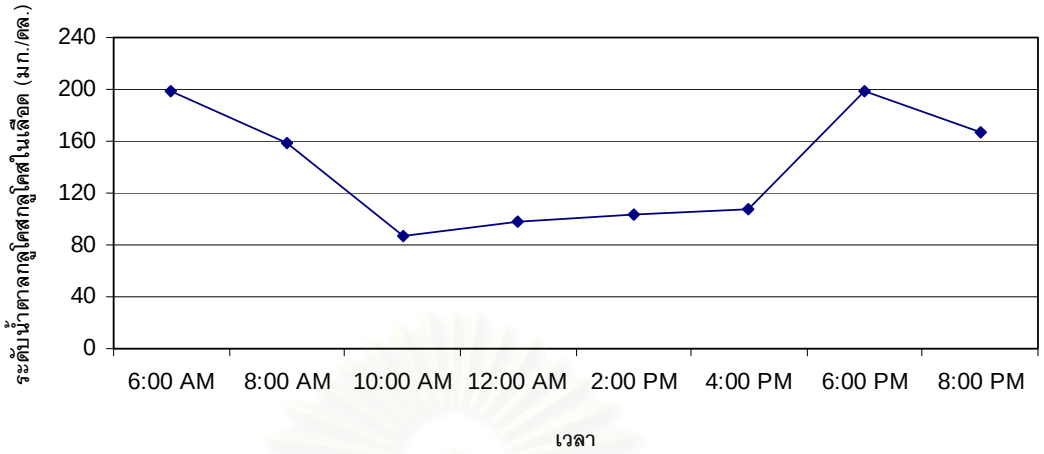
ภาพที่ 4-6 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 4 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.



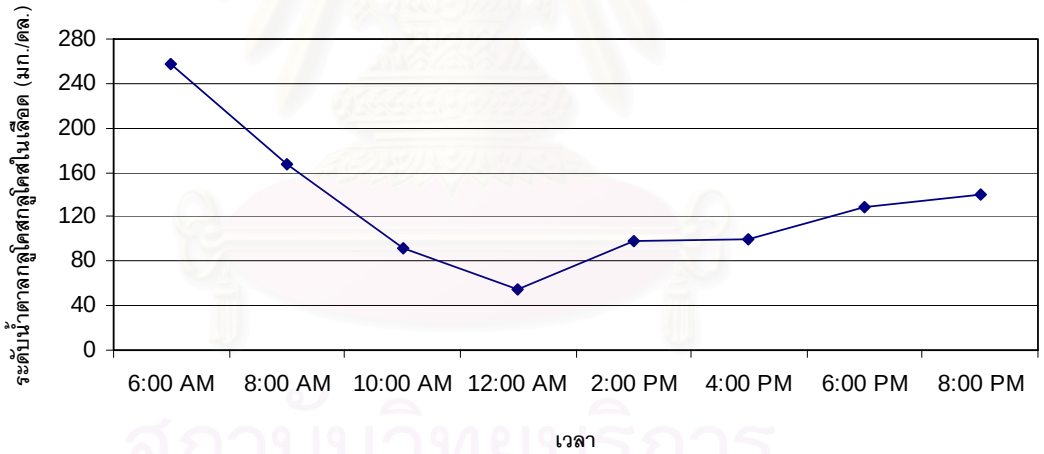
ภาพที่ 4-7 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 5 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังในตอนเช้า เวลา 6.00 น.

ภาพที่ 4-8 ถึง 4-12 เป็นตัวอย่าง serial insulin-glucose response curve ของสุนัขเบาหวานในกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก และสามารถลดขนาดของฮอร์โมนอินซูลินได้

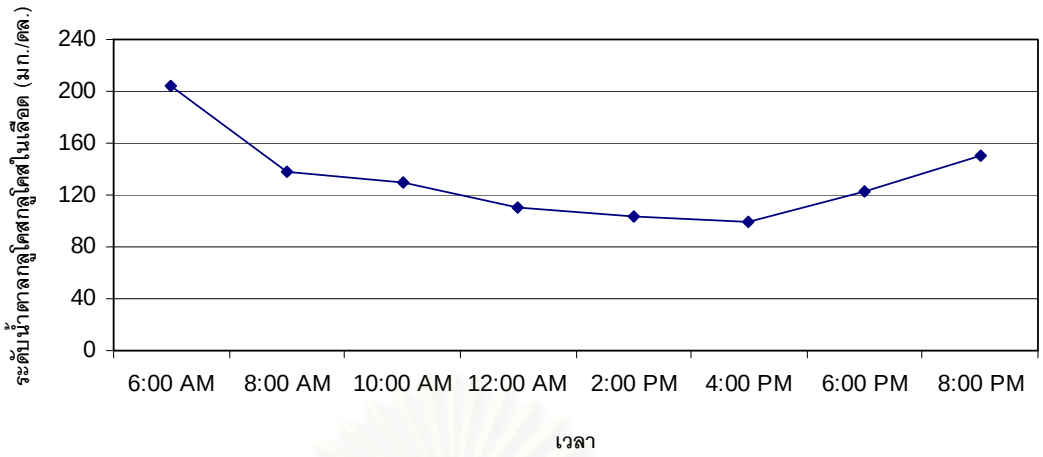
สุนัข เพศผู้ พันธุ์ผสม อายุ 12 ปี น้ำหนัก 8.9 กก.



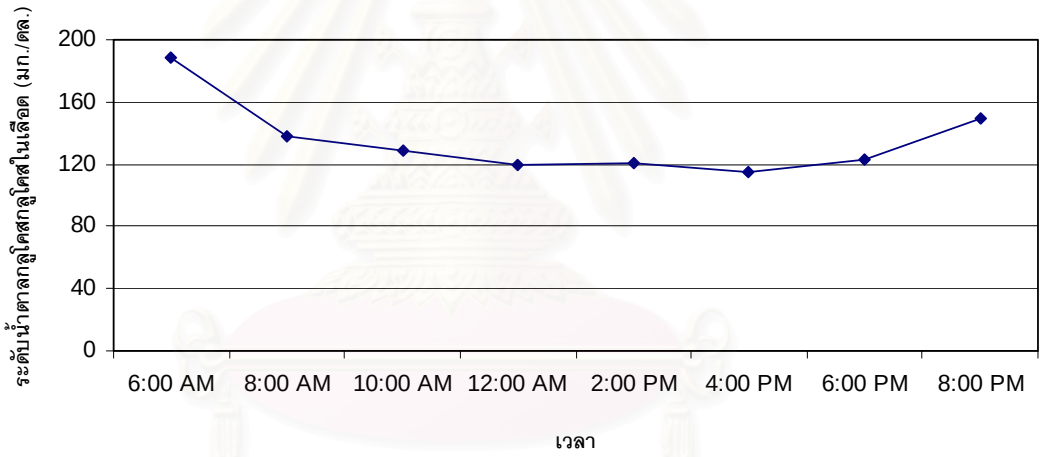
ภาพที่ 4-8 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 1 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6.8 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



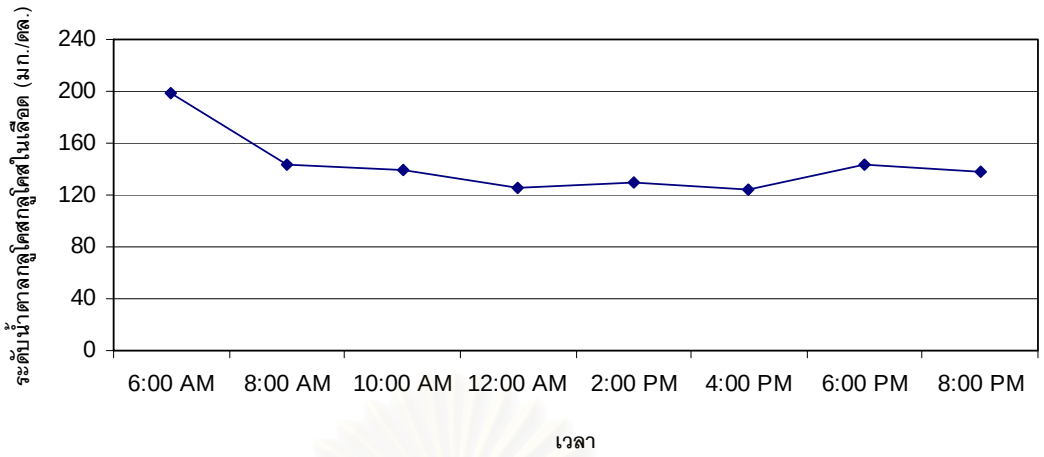
ภาพที่ 4-9 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 2 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 6.8 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



ภาพที่ 4-10 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 3 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 5 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



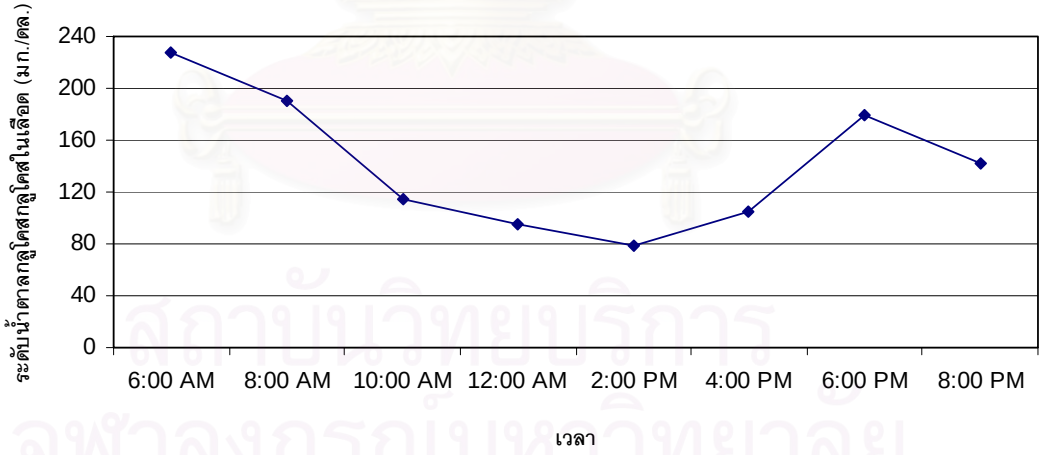
ภาพที่ 4-11 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 4 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 4 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



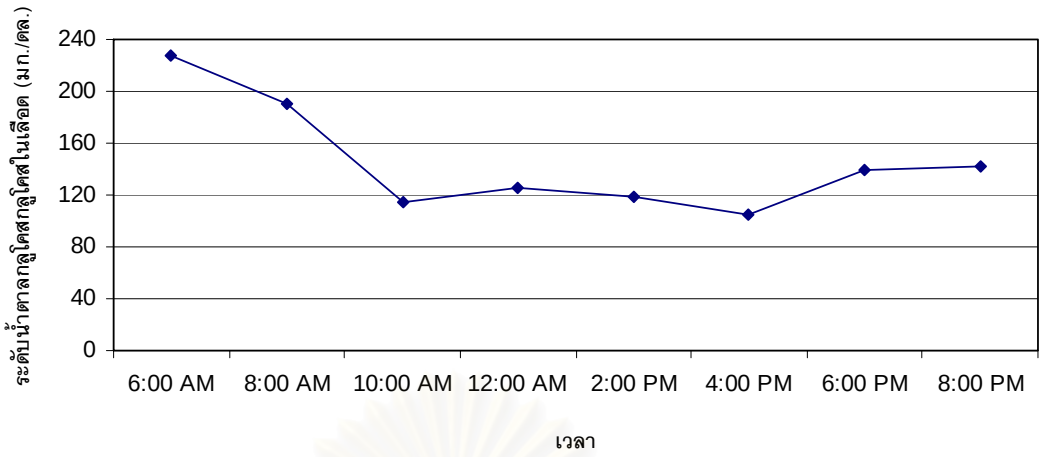
ภาพที่ 4-12 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 5 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 3 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.

ภาพที่ 4-13 ถึง 4-17 เป็นตัวอย่าง serial insulin-glucose response curve ของสุนัขเบาหวานในกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก แต่ไม่สามารถลดขนาดของฮอร์โมนอินซูลินที่ฉีดได้

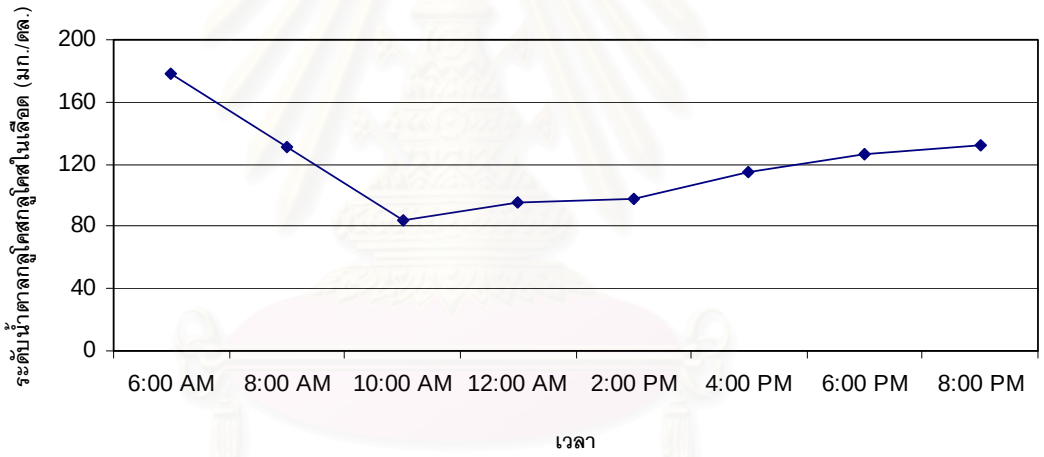
สุนัข เพศเมียทำหมันแล้ว พันธุ์พุดเดิ้ล อายุ 11 ปี น้ำหนัก 5.2 กก.



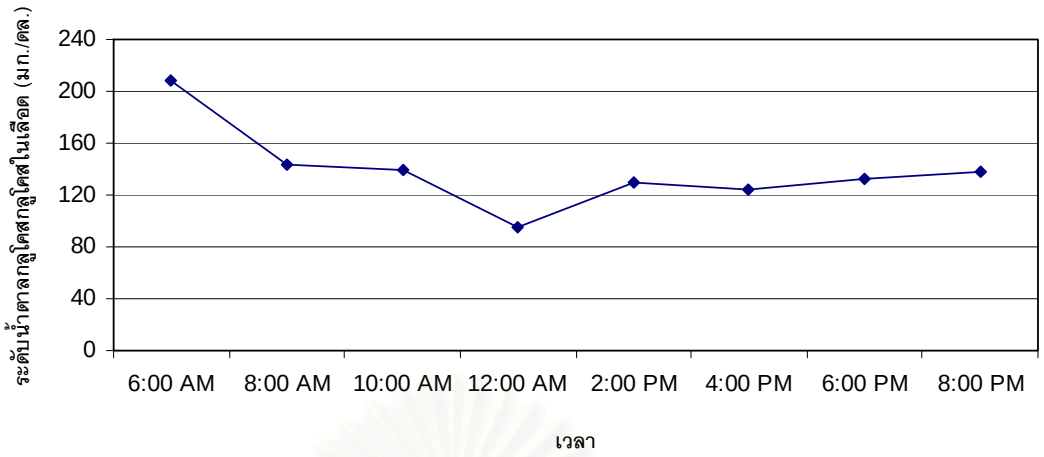
ภาพที่ 4-13 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 1 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัว วันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



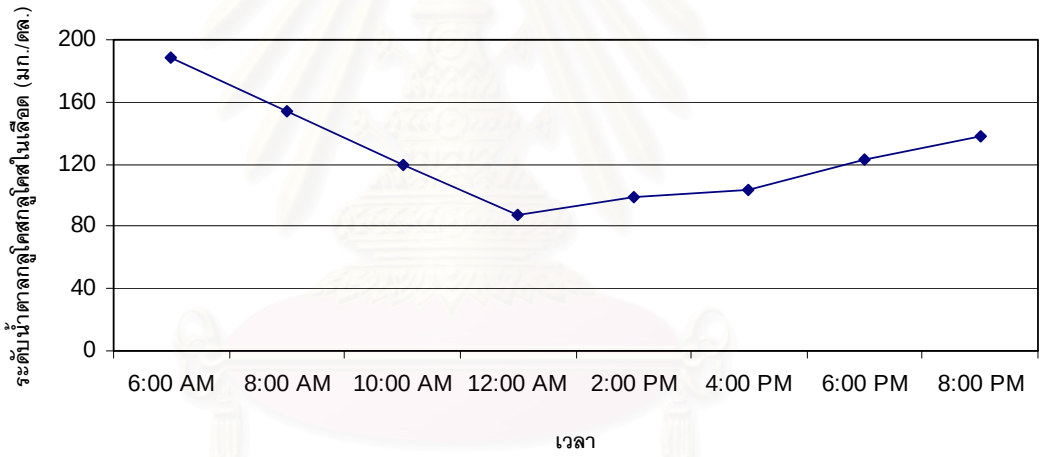
ภาพที่ 4-14 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 2 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



ภาพที่ 4-15 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 3 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



ภาพที่ 4-16 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 4 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.



ภาพที่ 4-17 แสดง serial insulin-glucose response curve ในเดือนที่ 5 ของการศึกษา สุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูล ได้รับการฉีดอินซูลินชนิด lente ขนาด 7.6 ยูนิตต่อตัววันละครั้ง เข้าใต้ผิวหนังใน ตอนเช้า เวลา 6.00 น.

ตารางที่ 4-5 แสดงอายุ เพศ น้ำหนัก ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม ขนาดอินซูลินของสุนัขเบาหวานแต่ละตัว ก่อนและหลังทำการศึกษา

	กลุ่ม	ตอบสนอง / ไม่ตอบสนอง ต่อการรักษา	อายุ (ปี)	เพศ	น้ำหนักตัว (กก.)		ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม (µmol/L)			ขนาดอินซูลิน (ยูนิต)	
					ก่อนศึกษา (เดือนที่ 0)	หลังศึกษา (เดือนที่ 5)	เดือนที่ 0 (ก่อนศึกษา)	เดือนที่ 3	เดือนที่ 5	ก่อนศึกษา (เดือนที่ 0)	หลังศึกษา (เดือนที่ 5)
C1	ควบคุม	-	9	ผู้	7.4	7.6	471	486	513	6	6
C2	ควบคุม	-	11	ผู้	8.7	8.2	467	509	538	5	5
C3	ควบคุม	-	7	เมีย	5.7	5.9	704	681	669	4.4	4.4
C4	ควบคุม	-	8	ผู้	12.5	10	665	583	589	11	11
C5	ควบคุม	-	10	เมีย	6.9	7.5	478	456	471	5	5
T1	ทดลอง	ตอบสนอง	12	ผู้	8.9	9.4	533	429	534	6.8	3
T2	ทดลอง	ตอบสนอง	11	ผู้	11.4	12.7	559	378	469	7	7
T3	ทดลอง	ตอบสนอง	9	ผู้	6.7	5.6	478	316	420	6	5
T4	ทดลอง	ตอบสนอง	7	เมีย	19.4	17.2	483	594	443	12	11
T5	ทดลอง	ตอบสนอง	9	เมีย	5.3	6.0	438	430	437	5	5
T6	ทดลอง	ตอบสนอง	10	เมีย	13.4	15.2	568	398	486	10	10
T7	ทดลอง	ตอบสนอง	11	เมีย	22.4	20.5	763	325	778	22	22
T8	ทดลอง	ตอบสนอง	8	ผู้	3.5	3.7	562	225	325	2	2
T9	ทดลอง	ตอบสนอง	7	เมีย	4.3	4.4	430	371	429	2	2
T10	ทดลอง	ตอบสนอง	9	ผู้	2.8	2.9	412	404	459	2	2
T11	ทดลอง	ตอบสนอง	8	เมีย	17.5	16.4	583	398	512	11	11
T12	ทดลอง	ตอบสนอง	10	ผู้	9.2	8.8	590	412	492	14	12

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

	กลุ่ม	ตอบสนอง / ไม่ตอบสนอง ต่อการรักษา	อายุ (ปี)	เพศ	น้ำหนักตัว (กก.)		ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม (µmol/L)			ขนาดอินซูลิน (ยูนิต)	
					ก่อนศึกษา (เดือนที่ 0)	หลังศึกษา (เดือนที่ 5)	ก่อนศึกษา	หลังได้รับมะระขี้นก ขนาด 2,000 มก.	หลังได้รับมะระขี้นก ขนาด 4,000 มก.	ก่อนศึกษา (เดือนที่ 0)	หลังศึกษา (เดือนที่ 5)
T13	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	8	เมีย	7.1	8.5	256	570	446	8.4	8.4
T14	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	13	ผู้	7.0	8.1	547	640	608	6.4	6.4
T15	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	11	เมีย	5.2	5.5	675	581	572	7.6	7.6
T16	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	9	เมีย	8.4	8.8	609	498	602	6	6
T17	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	12	ผู้	7.9	7.1	499	502	559	6	6
T18	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	10	เมีย	4.1	4.7	681	527	655	5	5
T19	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	14	เมีย	3.1	3.5	499	547	537	3	3
T20	ทดลอง	ไม่ตอบสนอง	13	ผู้	7.8	8.4	466	456	488	8	5

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดของสุนัขเบาหวาน

ในตารางที่ 4-6 แสดงระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดของสุนัขเบาหวานก่อนและหลังได้รับมะระขี้นก พบว่าเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันทั้งกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก และไม่ได้รับมะระขี้นก ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (*P>0.05*) ทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นเช่นเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่าระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดของสุนัขกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (*P>0.05*) กับกลุ่มควบคุมในเวลาเดียวกัน

ตารางที่ 4-6 แสดงผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดของสุนัขเบาหวาน

กลุ่มสุนัขเบาหวาน	ระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือด (μIU/ml)	
	ก่อนทดลอง	หลังทดลอง
กลุ่มควบคุม (n = 5)	1.64 ± 0.80	1.90 ± 0.83
กลุ่มทดลอง (n = 20)	1.42 ± 0.36	1.55 ± 0.44

ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวน ชนิดเม็ดเลือด ระดับอัลบูมิน และค่าเคมีโลหิตของสุนัขเบาหวาน

ผลต่อค่าสารเคมีในเลือดเมื่อให้มะระขี้นกชนิดแคปซูลโดยทางกินวันละ 2 ครั้ง ขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 2 เดือน และเพิ่มขนาดเป็น 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 2 เดือนติดต่อกัน ทุกวัน แสดงในตารางที่ 4-7

ค่าเคมีโลหิตที่บ่งบอกการทำงานของไตได้แก่ ระดับ blood urea nitrogen (BUN) และ creatinine ซึ่งระดับ BUN ในสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมในแต่ละเดือนที่ศึกษาตั้งแต่เดือนที่ 1 จนถึงเดือนที่ 5 มีค่าเท่ากับ 22.00 ± 2.76,16.8 ± 2.99,19.6 ± 2.40, 19.00 ± 0.77 และ 15.00 ± 2.81 มก./ดล. ตามลำดับ และกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก มีค่าเท่ากับ 22.5 ± 2.55, 19.55 ± 2.85, 20.95 ± 3.43, 19.9 ± 2.34 และ 18.95 ± 2.68 มก./ดล. ตามลำดับ ซึ่งพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในเวลาเดียวกัน หรือในกลุ่มเดียวกันเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 1)

ระดับ creatinine ของสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมในแต่ละเดือนที่ศึกษาตั้งแต่เดือนที่ 1 จนถึงเดือนที่ 5 มีค่าเท่ากับ 0.88 ± 0.18, 0.88 ± 0.16, 0.92 ± 0.10, 0.86 ± 0.17 และ 0.86 ± 0.07 มก./ดล.ตามลำดับ และกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก มีค่าเท่ากับ 0.81 ± 0.08, 0.81 ± 0.13, 0.89 ± 0.08, 0.8 ± 0.08 และ 0.80 ± 0.06 มก./ดล.ตามลำดับ ซึ่งพบว่าทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ($P>0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในเวลาเดียวกัน และเทียบภายในกลุ่มเดียวกันกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 1)

ค่าเคมีโลหิตที่แสดงของเอนไซม์ตับ ได้แก่ ระดับ alanine aminotransferase (ALT) และ alkaline phosphatase (ALP) พบว่าระดับเอนไซม์ ALT ในสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมในแต่ละเดือนที่ศึกษาตั้งแต่เดือนที่ 1 จนถึงเดือนที่ 5 มีค่าเท่ากับ 57.6 ± 20.35, 65.00 ± 15.73, 63.00 ± 18.81, 50.00 ± 17.69 และ 88.20 ± 25.97 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ และกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก มีค่าเท่ากับ 100.50 ± 16.15, 105.75 ± 17.48, 99.05 ± 12.70, 95.00 ± 25.20 และ 95.9 ± 12.32 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ ซึ่งพบว่าทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในเวลาเดียวกัน และเทียบภายในกลุ่มเดียวกันกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 0)

ระดับ alkaline phosphatase (ALP) ในสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมมีค่าในแต่ละเดือนที่ทำการศึกษา ตั้งแต่เดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 5 ดังนี้ คือ 338.20 ± 67.13, 385.20 ± 56.56, 364.30 ± 61.79, 384.20 ± 59.33 และ 389.60 ± 36.76 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ และกลุ่มสุนัขเบาหวานที่ได้รับมะระขี้นกมีค่า เท่ากับ 448.90 ± 43.35, 483.60 ± 54.63, 519.50 ± 56.06,

510.70 ± 55.75 และ 537.40 ± 55.82 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ จากผลการทดลองพบว่าสุนัขกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลมีค่า ALP เฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มควบคุมตลอดการศึกษา และหลังจากได้รับมะระขี้นกขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน นาน 2 เดือนพบว่า ค่า ALP เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 1) ในกลุ่มเดียวกัน ดังแสดงตารางที่ 4-7 และ รูปที่ 4-18

สำหรับโปรตีนอัลบูมินในเลือดของสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมตั้งแต่เดือนที่ 1 จนถึงเดือนที่ 5 มีค่าเท่ากับ 3.38 ± 0.26, 3.40 ± 0.17, 3.22 ± 0.28, 3.20 ± 0.23 และ 3.30 ± 0.25 มก./ดล.ตามลำดับ และกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นก มีค่าเท่ากับ 3.33 ± 0.08, 3.44 ± 0.08, 3.33 ± 0.09, 3.32 ± 0.07 และ 3.32 ± 0.07 มก./ดล.ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในเวลาเดียวกัน และเทียบภายในกลุ่มเดียวกันกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 1) ดังแสดงในตารางที่ 4-7

สำหรับค่าตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือด ในสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกตั้งแต่เดือนที่ 1 จนถึงเดือนที่ 5 ของการศึกษา ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในเวลาเดียวกัน และเมื่อเทียบภายในกลุ่มเดียวกันกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 1) ดังแสดงในตารางที่ 4-8

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4-7 ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับ การทำงานของตับและไต และโปรตีนอัลบูมินในสุนัขเบาหวาน

ค่าเคมีโลหิต	กลุ่ม	ระยะเวลาทำการศึกษา				
		เดือนที่ 1	เดือนที่ 2	เดือนที่ 3	เดือนที่ 4	เดือนที่ 5
blood urea nitrogen (BUN)	กลุ่มควบคุม	22.00 ± 2.76	16.8 ± 2.99	19.6 ± 2.40	19.00 ± 0.77	15.00 ± 2.81
(มก./ดล.)	กลุ่มทดลอง	22.5 ± 2.55	19.55 ± 2.85	20.95 ± 3.43	19.9 ± 2.34	18.95 ± 2.68
Creatinine	กลุ่มควบคุม	0.88 ± 0.18	0.88 ± 0.16	0.92 ± 0.10	0.86 ± 0.17	0.86 ± 0.07
(มก./ดล.)	กลุ่มทดลอง	0.81 ± 0.08	0.81 ± 0.13	0.89 ± 0.08	0.8 ± 0.08	0.80 ± 0.06
ALT	กลุ่มควบคุม	57.6 ± 20.35	65.00 ± 15.73	63.00 ± 18.81	50.00 ± 17.69	88.20 ± 25.97
(ยูนิต/ลิตร)	กลุ่มทดลอง	100.50 ± 16.15	105.75 ± 17.48	99.05 ± 12.70	95.00 ± 25.20	95.9 ± 12.32
ALP	กลุ่มควบคุม	338.20 ± 67.13	385.20 ± 56.56	364.30 ± 61.79	384.20 ± 59.33	389.60 ± 36.76
(ยูนิต/ลิตร)	กลุ่มทดลอง	448.90 ± 43.35*	483.60 ± 54.63*	519.50 ± 56.06*	510.70 ± 55.75*	537.40 ± 55.82*,#
Albumin	กลุ่มควบคุม	3.38 ± 0.26	3.40 ± 0.17	3.22 ± 0.28	3.20 ± 0.23	3.30 ± 0.25
(กรัม /ดล.)	กลุ่มทดลอง	3.33 ± 0.08	3.44 ± 0.08	3.33 ± 0.09	3.32 ± 0.07	3.32 ± 0.07

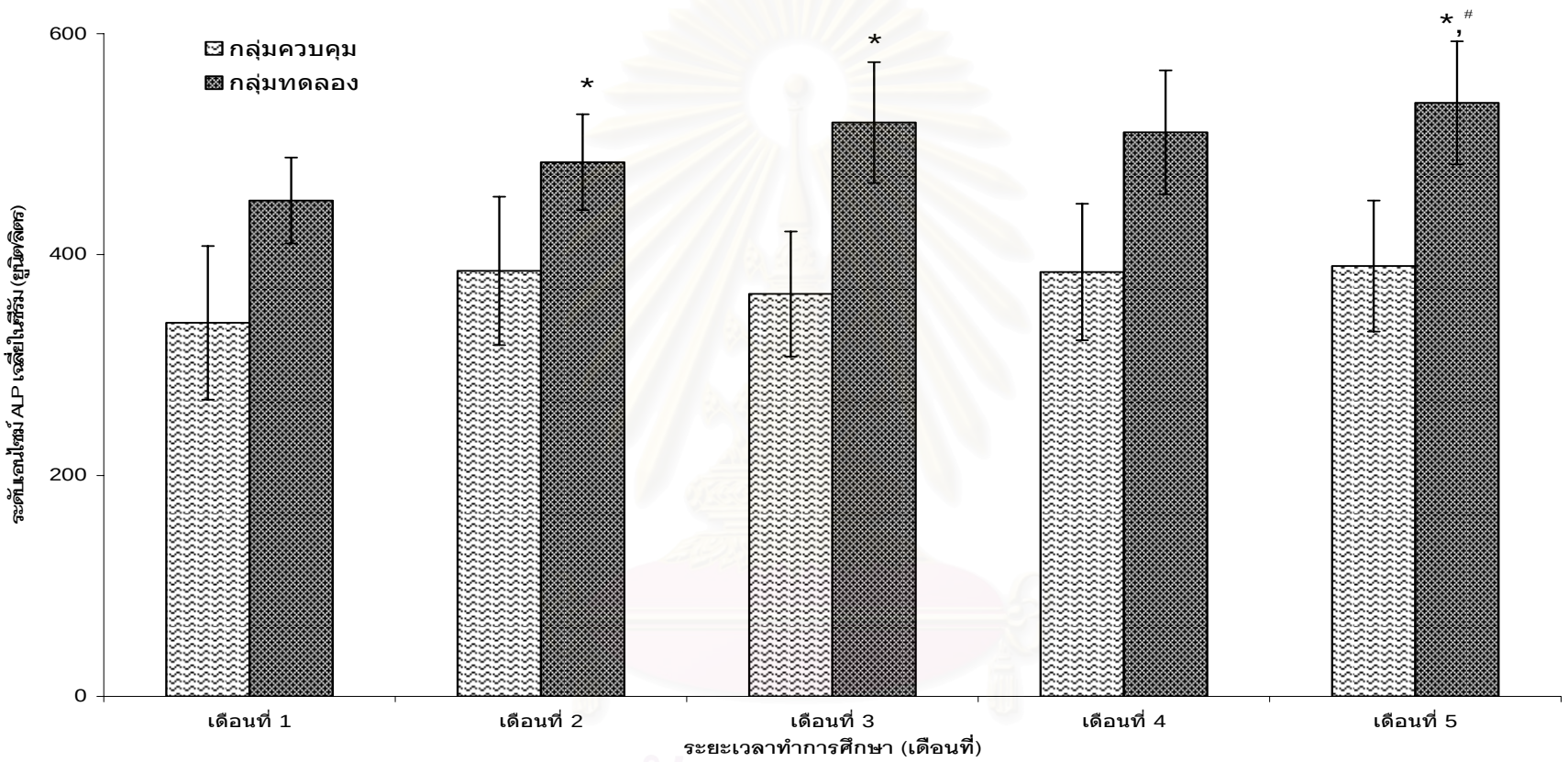
ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน

***** เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ณ เวลาเดียวกัน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p<0.05$

\# เปรียบเทียบกับกับค่าเริ่มต้นในกลุ่มเดียวกัน $p<0.05$

กลุ่มควบคุม n = 5, กลุ่มทดลอง n = 20

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 4-18 แสดงผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase (ยูนิต/ลิตร) ในสุนัขเบาหวาน ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน * แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *P<0.05* เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ณ เวลาเดียวกัน # แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ *P<0.05* เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นในกลุ่มเดียวกัน กลุ่มควบคุม n = 5, กลุ่มทดลอง n = 20

ตารางที่ 4-8 แสดงผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อค่านับแยกชนิดเม็ดเลือดต่างๆ ในสุนัขเบาหวาน

ชนิดเม็ดเลือด	กลุ่ม	ระยะเวลาทำการศึกษา				
		เดือนที่ 1	เดือนที่ 2	เดือนที่ 3	เดือนที่ 4	เดือนที่ 5
เม็ดเลือดแดง	กลุ่มควบคุม	5.82 ± 0.43	5.53 ± 0.45	5.87 ± 0.49	6.03 ± 0.43	6.04 ± 0.38
($x10^6$ เซลล์/ไมโครลิตร)	กลุ่มทดลอง	5.61 ± 0.19	5.48 ± 0.24	5.78 ± 0.20	5.86 ± 0.19	5.83 ± 0.17
Hct	กลุ่มควบคุม	44.20 ± 4.59	41.80 ± 4.98	46.20 ± 4.40	44.00 ± 2.49	43.80 ± 2.44
(%)	กลุ่มทดลอง	42.15 ± 1.29	42.50 ± 1.79	44.00 ± 1.61	43.80 ± 1.20	44.40 ± 1.62
เกล็ดเลือด	กลุ่มควบคุม	253.60 ± 49.57	244.60 ± 40.94	276.80 ± 49.78	271.40 ± 42.84	286.00 ± 39.02
($x10^3$ เซลล์/ไมโครลิตร)	กลุ่มทดลอง	255.80 ± 16.42	250.90 20.45	287.50 ± 17.03	277.15 ± 17.23	273.55 ± 19.57
เม็ดเลือดขาว	กลุ่มควบคุม	6,686 ± 506.44	7,028 ± 536.32	8,682 ± 463.02	6,482 ± 372.08	7,488 ± 301.10
(เซลล์/ไมโครลิตร)	กลุ่มทดลอง	8,931 ± 575.57	8,860 ± 337.13	9,061 ± 406.22	8,402 ± 391.04	9,207 ± 491.38
Neutrophil	กลุ่มควบคุม	71.40 ± 2.38	63.20 ± 1.24	64.60 ± 5.20	59.20 ± 6.64	60.80 ± 3.98
(%)	กลุ่มทดลอง	68.80 ± 1.51	66.00 ± 1.61	68.40 ± 1.89	65.60 ± 1.77	66.55 ± 1.79
Band cell	กลุ่มควบคุม	1.80 ± 0.92	2.60 ± 0.40	3.60 ± 0.98	1.80 ± 0.20	2.80 ± 0.97
(%)	กลุ่มทดลอง	3.00 ± 0.89	2.40 ± 0.41	3.60 ± 0.51	2.45 ± 0.46	2.90 ± 0.54
Eosinophil	กลุ่มควบคุม	4.40 ± 1.91	5.40 ± 1.50	3.60 ± 0.98	9.20 ± 3.06	3.40 ± 0.68
(%)	กลุ่มทดลอง	7.001.47	7.05 ± 1.15	5.40 ± 0.68	6.15 ± 0.75	4.10 ± 0.56
Basophil	กลุ่มควบคุม	0	0	0	0	0
(%)	กลุ่มทดลอง	0	0	0	0	0

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชนิดเม็ดเลือด	กลุ่ม	ระยะเวลาทำการศึกษา				
		เดือนที่ 1	เดือนที่ 2	เดือนที่ 3	เดือนที่ 4	เดือนที่ 5
Lymphocyte	กลุ่มควบคุม	19.00 ± 4.04	24.40 ± 1.17	24.40 ± 3.74	25.60 ± 3.64	29.20 ± 2.46
(%)	กลุ่มทดลอง	18.85 ± 1.64	21.80 ± 1.35	19.70 ± 1.53	22.20 ± 1.58	23.60 ± 1.61
Monocyte	กลุ่มควบคุม	3.40 ± 0.81	4.40 ± 0.68	3.80 ± 0.49	4.20 ± 0.58	3.80 ± 1.07
(%)	กลุ่มทดลอง	3.10 ± 0.46	2.95 ± 0.37	2.90 ± 0.32	3.40 ± 0.40	2.85 ± 0.46

ผลการทดลองแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

1. อภิปรายผล

1.1 ผลการตรวจสารประกอบเคมีในสารสกัดจากมะระขี้นกบดแห้งจากแคปซูล

ปริมาณสารประกอบฟีโนลิกทั้งหมดที่ตรวจพบด้วยวิธี Folin-Ciocalteu's phenol colorimetric (Asami et al., 2003) ในสารสกัดจากมะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล 1 กรัมด้วยเมธานอล เท่ากับ 6.93±0.92 มิลลิกรัม และปริมาณฟลาโวนอยด์ซึ่งเป็นสารตัวหนึ่งในกลุ่มสารประกอบฟีโนลิกที่ตรวจพบด้วยวิธี Aluminum chloride colorimetric และ 2,4-Dinitrophenylhydrazine colorimetric method (Chang et al., 2002) ในสารสกัดจากมะระขี้นกบดแห้งชนิดแคปซูล 1 กรัม ด้วยเมธานอลเท่ากับ 0.347 ± 0.024 มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจพบสารประกอบฟีโนลิกอื่นๆในสารสกัดจากผลมะระขี้นกที่สกัดด้วยเมธานอล โดยสารประกอบฟีโนลิกที่พบเป็นสารหลัก ได้แก่ gallic acid, gentistic acid, catechin, chlorogenic acid และ epicatechin ส่วนสารที่พบรองมา ได้แก่ protocatechuic acid, vanillic acid, p-coumaric acid และ benzoic acid ซึ่งสารทุกตัวมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Horax et al., 2005)

โรคเบาหวานชนิดที่ 1 มีระดับเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) และค่าการทำงานของเอนไซม์ glutathione peroxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ต้านอนุมูลอิสระลดต่ำลงซึ่งเอนไซม์ทั้งสองนี้ในภาวะปกติทำงานสมดุลกัน แต่เมื่อเซลล์เกิดพยาธิสภาพทำให้สมดุลการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองเสียไปดังนั้นหน้าที่ในการต้านอนุมูลอิสระจึงลดน้อยลง นอกจากนี้ระดับ β – carotene ในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 พบได้น้อยกว่าภาวะปกติ ซึ่ง β – carotene ทำหน้าที่ต้านอนุมูลอิสระเช่นเดียวกัน (Dominguez et al., 1998) สารฟลาโวนอยด์มีฤทธิ์เป็น free radical scavenger สามารถชลอการเกิดอนุมูลอิสระและสามารถยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา peroxidation ของเอนไซม์ cyclooxygenase และ protein kinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการงอกใหม่ และการตายของเซลล์ (Formica and Regelson, 1995) สารฟลาโวนอยด์จึงสามารถป้องกันการตายของเซลล์ได้ โดยมีรายงานการศึกษาฤทธิ์ของมะระขี้นกในการต้านอนุมูลอิสระในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานโดย streptozotocin (STZ) พบว่าหนูที่ได้รับมะระขี้นกมีปริมาณ lipid peroxide ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระในเลือดต่ำกว่า และการทำงานของ

เอนไซม์ SOD สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นเบาหวานไม่ได้รับมะระขี้นก (Mahdi et al., 2003)

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารฟลาโวนอยด์ในมะระขี้นกสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ โดยให้หนูขาวกินสารฟลาโวนอยด์ที่สกัดจากมะระขี้นกในขนาด 10 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน ทุกวันติดต่อกันนาน 45 วัน พบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ รวมทั้งลดปริมาณคลอเรสเตอรอล ไตรกลีเซอร์ไรด์ ฟอสฟอลิปิด และกรดไขมันในเนื้อเยื่อต่างๆได้ (Anila and Vijayalakshmi, 2000) ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของฟลาโวนอยด์ในมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีการศึกษาฤทธิ์ของฟลาโวนอยด์ชนิด (-) –epicatechin ซึ่งสามารถพบได้ในมะระขี้นก ว่ามีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลได้โดยกระตุ้นให้มีการงอกใหม่ของเบต้าเซลล์ใน islet of Langerhan รวมทั้งป้องกันการถูกทำลายของเซลล์ที่ islet of Langerhan จาก alloxan ในหนูขาว ทำให้ระดับน้ำตาลสามารถกลับอยู่ระดับปกติ (Chakravarthy et al., 1982)

จากการทดลองพบว่ามะระขี้นก 1 กรัม มีสารฟลาโวนอยด์ 0.347±0.024 มก. ซึ่งเมื่อคำนวณหาปริมาณของฟลาโวนอยด์ในมะระขี้นกขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน คิดเป็น 0.7 มก.และขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน มีฟลาโวนอยด์ปริมาณ 1.4 มก. แต่เนื่องจากมะระขี้นกมีสารประกอบอื่นที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ดั้งนั้นมะระขี้นกขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวันหรือ ปริมาณฟลาโวนอยด์ 0.7 มก.ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ที่สามารถลดระดับน้ำตาล และฟรุคโตซามีนในซีรัมได้ ในการทดลองนี้อาจเกิดจากฤทธิ์ของสารฟลาโวนอยด์ในมะระขี้นกร่วมกับสารอื่น จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาสารออกฤทธิ์ที่สำคัญในมะระขี้นกชนิดแคปซูล รวมทั้งทำการทดลองโดยให้สุนัขเบาหวานกินสารฟลาโวนอยด์ที่สกัดได้จากมะระขี้นกเพียงอย่างเดียวว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้หรือไม่

1.2 การศึกษาผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อการรักษาสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวาน

ผลของมะระขี้นกชนิดแคปซูลต่อการควบคุมระดับน้ำตาล (glycemic control) ในสุนัขเบาหวาน

จากผลการศึกษาโดยให้มะระขี้นกชนิดแคปซูลร่วมในการรักษาสุนัขเบาหวาน พบว่า มะระขี้นกในขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน สามารถลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหาร ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ในเดือนที่ 2 (ตารางที่ 4-3) และลดระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมลงได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ในเดือนที่ 1 และ 2 (ตารางที่ 4-4) หลังได้รับ

มะระขี้นก ซึ่งการเฝ้าติดตามโรคเบาหวานในสุนัขนั้นระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหารอาจให้ผลการประเมินที่คลาดเคลื่อนได้ เนื่องจากภาวะสัตว์ตื่นเต้น หรือ เครียดทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นสูง ซึ่งเป้าหมายในการรักษาสุนัขที่เป็นเบาหวาน คือ การควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ที่ 100-250 มก./ดล. ตลอดวัน และสุนัขไม่แสดงอาการป่วย ดังนั้นสุนัขที่แสดงอาการเครียด ตื่นเต้น หรือหวาดกลัวไม่สามารถใช้ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหารเพียงอย่างเดียวบ่งบอกได้อย่างแน่ชัดว่าการควบคุมของระดับน้ำตาลในเลือดดีหรือไม่ (Feldman and Nelson, 2003) ซึ่งถ้าเกิดสภาวะนี้ขึ้นทางคลินิกทำให้ไม่สามารถตรวจสอบการตอบสนองการรักษาด้วยยา หรือ ฮอร์โมนอินซูลินได้ ในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้ระดับฟรุคโตซามีนในซีรัม เป็นพารามิเตอร์หลักในการประเมินผลของการรักษาด้วยมะระขี้นกชนิดแคปซูล ฟรุคโตซามีนเป็น glycosylated serum protein ที่เกิดจากการจับตัวกันของน้ำตาลกลูโคส และโปรตีนในเลือด ซึ่งโปรตีนตัวหลัก คือ โปรตีนอัลบูมิน ในภาวะระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) มีผลต่อระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมที่วัดได้อาจไม่น่าเชื่อถือ (Bennett, 2002) รวมทั้งสุนัขที่มีภาวะ hypothyroidism อาจทำให้ระดับซีรัมฟรุคโตซามีนเพิ่มสูงได้โดยไม่เกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในเลือดเนื่องจาก protein turnover ในร่างกายลดลง (Reusch, 2002) ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงทำการตรวจวัดระดับโปรตีนอัลบูมินของสุนัขทุกตัวที่เข้าร่วมการศึกษาทุกเดือน และวัดระดับฮอร์โมนธัยร็อกซินในเลือดสุนัขทุกตัวเพื่อคัดเลือกก่อนเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ซึ่งสุนัขทุกตัวมีระดับฮอร์โมนธัยร็อกซินอยู่ในช่วงปกติตามอ้างอิงของ Plumb (2005) ดังนั้นระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมที่ใช้ในการประเมินครั้งนี้น่าเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดอย่างแท้จริง จึงกล่าวได้ว่ามะระขี้นกชนิดแคปซูลที่ให้โดยการกินมีผลช่วยในการควบคุมระดับน้ำตาลได้ที่ขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า กลไกการออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด หรือควบคุมระดับน้ำตาลในโรคเบาหวานของมะระขี้นกเมื่อให้โดยการกินนั้นออกฤทธิ์ได้หลายกลไก แต่สามารถแบ่งได้ 4 กลไกหลักด้วยกัน คือ

1. ออกฤทธิ์คล้ายคลึงฮอร์โมนอินซูลิน หรือ insulinomimetic พบว่ามะระขี้นกสามารถขัดขวางกระบวนการ gluconeogenesis ที่ตับ ลดการสร้างน้ำตาลกลูโคสจากตับโดยไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ glucose-6-phosphatase และ fructose-biphosphatase (Shibib et al., 1993) และนอกจากนี้ยังสามารถออกฤทธิ์เพิ่มการนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับและกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะที่เซลล์กล้ามเนื้อลายมีการศึกษาประสิทธิภาพของมะระขี้นกโดยพบว่าสารสกัดมะระขี้นกที่ความเข้มข้น 5 ไมโครกรัมต่อมล. ให้ผลในการนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์เทียบเท่ากับฮอร์โมนอินซูลินปริมาณ 100 nM (Cummings et al., 2004)

2. ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่งอินซูลินหรือมีฤทธิ์เป็น insulin secretagogue ซึ่งมีรายงานการศึกษาว่าน้ำคั้นจากมะระขี้นกสามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย STZ ได้ (Jeevathayaparan et al., 1995) และโปรตีนสกัดจากมะระขี้นกสามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากเบต้าเซลล์ในตับอ่อนได้ (Yibchok-anun et al., 2006) ซึ่งการออกฤทธิ์ของมะระขี้นกโดยผ่านกลไกนี้เกิดขึ้นได้เมื่อเบต้าเซลล์ในตับอ่อนยังคงทำงานได้หรือมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพไม่มากนัก นอกจากนี้มะระขี้นกยังมีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ของตับอ่อนซึ่ง จากการทดลองของ Ahmed (1998) พบว่าหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย STZ มีปริมาณเซลล์ที่ผลิตอินซูลินน้อยกว่าหนูขาวปกติ แต่เมื่อรักษาด้วยน้ำคั้นจากมะระขี้นกขนาด 10 มล. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. เป็นเวลา 1 สัปดาห์พบว่ามีปริมาณเซลล์ที่มีอินซูลินมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รักษา แต่ยังคงน้อยกว่าหนูปกติ ซึ่งจากข้อมูลนี้เชื่อว่ามะระขี้นกมีผลต่อการป้องกันการตายของเซลล์ และทำให้เบต้าเซลล์ที่ถูกทำลายไม่มากนักมีการฟื้นตัวขึ้นมาใหม่

จากผลการทดลองครั้งนี้เมื่อสุนัขเบาหวานได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลนาน 4 เดือนพบว่าไม่สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมนอินซูลินในกระแสเลือดได้ (ตารางที่ 4-5) อาจเนื่องจากสุนัขทดลองที่เข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้เป็นสุนัขป่วยเบาหวานที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติซึ่งสุนัขที่เป็นเบาหวานมักเป็นชนิดที่ 1 (Nelson, 1992) เกิดจากการทำลายเบต้าเซลล์ด้วยระบบภูมิคุ้มกันของตัวเอง รวมทั้งสุนัขเบาหวานที่ศึกษาครั้งนี้เป็นสุนัขป่วยทางคลินิกทำให้ระยะเวลาที่ถูกวินิจฉัยเป็นเบาหวานไม่เท่ากันในสุนัขแต่ละตัวจึงไม่สามารถบอกได้ว่าระดับความรุนแรงเสียหายของเบต้าเซลล์มาก หรือน้อย และเนื่องจากสุนัขแต่ละตัวป่วยเป็นเบาหวานมาระยะหนึ่งแล้วซึ่งคาดว่าเบต้าเซลล์มีระดับความเสียหายสูง ดังนั้นมะระขี้นกที่ได้รับจึงไม่สามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากเบต้าเซลล์ได้ ทำให้การตรวจวัดระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดหลังได้รับมะระขี้นกไม่เพิ่มขึ้น เป็นผลให้สุนัขบางตัวไม่สามารถลดขนาดการให้ฮอร์โมนอินซูลินลงได้ (ตารางที่ 4-5)

3. เพิ่มความไวของตัวรับของอินซูลิน โดยเพิ่มประสิทธิภาพของการส่งสัญญาณอินซูลินภายในเซลล์ จากการศึกษาของ Sridhar และคณะ (2008) ในหนูแรทที่กินน้ำคั้นจากมะระขี้นกขนาด 10 มล.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. วันละครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ พบว่า สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการเกิด autophosphorylation ของ tyrosine kinase ที่ตัวรับอินซูลินได้ดีขึ้น ซึ่งทำให้กระตุ้น phospho-inositide-3 kinase และ kinase อื่นๆ ได้มากขึ้น จึงทำให้มีการเคลื่อนตำแหน่งของตัวขนส่งกลูโคสชนิด GLUT 4 ที่อยู่ภายในเซลล์ให้เคลื่อนมาอยู่ที่ผนังเซลล์ เป็นผลให้กลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้นตามในเซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์ไขมัน (Pessin and Saltiel, 2000) นอกจากนี้มีการศึกษาผลของสารสกัดมะระขี้นก พบว่ามีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของตัวรับชนิด peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ที่เซลล์ต่างๆในร่างกาย (Chao and

Huang, 2003; Chuang et al., 2006) ซึ่งตัวรับชนิดนี้มีหน้าที่ในการควบคุมเมแทบอลิสมของไขมัน และน้ำตาลกลูโคส

4. มะระขี้นกสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นการป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเกินหลังกินอาหาร โดยออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งของ brush border ของผนังลำไส้เล็กส่วน jejunum จากรายงานการศึกษาของหนูเบาหวานที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย STZ พบว่าที่ brush border ของผนังลำไส้มีตัวพากลูโคส หรือ intestinal Na^+/glucose co-transporter (SGLT1) มากกว่าหนูปกติ ซึ่งมีหน้าที่ในการนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ลำไส้เล็ก ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติได้อย่างรวดเร็ว แต่หนูเบาหวานที่ได้รับมะระขี้นกโดยทางกินพบว่าปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์มีระดับเท่ากับหนูที่ไม่เป็นเบาหวานโดยไปยับยั้งการทำงานของ SGLT 1 (Higashino et al., 1992) นอกจากนี้มะระขี้นกยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ α-glucosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบที่ brush border ของผนังลำไส้เล็กทำหน้าที่ย่อยน้ำตาลโมเลกุลคู่ให้เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว และถูกดูดซึมเข้าในกระแสเลือด มะระขี้นกมีฤทธิ์เช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์เป็น α-glucosidase inhibitor เช่น acarbose, miglitol และ voglibose ทำให้ชะลอภาวะน้ำตาลในเลือดขึ้นสูงอย่างเฉียบพลันหลังกินอาหาร (Matsuura et al., 2002) ในหนูขาว (Uebanso et al., 2007) ในส่วนของสารสกัดมะระขี้นกที่เป็น ซาโปนิน สามารถยับยั้งเอนไซม์ disaccharidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในการย่อยน้ำตาลโมเลกุลคู่ทำให้น้ำตาลไม่สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด สามารถลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดหลังจากได้รับอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดมะระขี้นกสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไลเปซ (lipase) ในตับอ่อน ทำให้ไขมันไม่ถูกย่อยและดูดซึมเข้าร่างกายได้น้อยลง (Oishi et al., 2007)

ดังนั้นจากผลการวิจัยครั้งนี้ มะระขี้นกสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของสุนัขเบาหวานได้น่าจะเป็นผลจากการที่คาดว่ามะระขี้นกออกฤทธิ์โดยทำหน้าที่คล้ายคลึงกับฮอร์โมนอินซูลิน และยับยั้งการดูดซึมน้ำตาลที่ผนังลำไส้เล็ก โดยไม่สามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน หรือกระตุ้นให้มีการงอกใหม่ของเบต้าเซลล์ได้

จากการศึกษามะระขี้นกชนิดแคปซูลในขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด หรือฟรุคโตซามีนในซีรัมได้ หรืออาจกล่าวได้ว่ามะระขี้นกขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ไม่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาล (glycemic control) ในสุนัขที่เป็นเบาหวาน น่าจะเป็นผลมาจากขนาดของมะระขี้นกที่ใช้สูงเกินไป ซึ่งจากการทดลองของผู้วิจัยเบื้องต้นโดยใช้มะระขี้นกขนาด 1,000 มก. และ 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน พบว่ามะระขี้นกขนาด 1,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ไม่มีผลต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด และระดับฟรุคโตซามีนในซีรัมได้ จึงเป็นไปได้ว่ากราฟของการตอบสนองการรักษาของโรคเบาหวานต่อขนาดของมะระขี้นกเป็นรูประฆังคว่ำ กล่าวคือ เมื่อให้

ขนาดของมะระขี้นกเพิ่มขึ้น การตอบสนองจะดีขึ้นจนกระทั่งถึงจุดสูงสุด ณ ระดับหนึ่ง และเมื่อเพิ่มขนาดมากขึ้นเรื่อยๆการตอบสนองในรักษาจะเริ่มลดลง ซึ่งความสัมพันธ์ในลักษณะนี้ของขนาดยากับการตอบสนองการรักษาสามารถพบได้ทั่วไป ยกตัวอย่างเช่น ยารักษาเบาหวานชนิดกินในกลุ่ม sulphonylureas มีรายงานการศึกษาของยา glipizide ในผู้ป่วยเบาหวาน เมื่อเพิ่มขนาดจากเดิม 15 มก.ต่อวัน เป็น 25 มก.ต่อวัน พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 25 มก.ต่อวันสูงกว่าขนาด 15 มก.ต่อวัน และมีระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดน้อยกว่า (Wahlin-Boll et al., 1982) และอีกกลุ่มหนึ่งของยาเบาหวาน คือ metformin พบว่าขนาดยาสูงที่สุดที่ให้การตอบสนองการรักษาคือ 2,000 มก.ต่อวัน และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น 2,500 มก.ต่อวัน ไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับขนาดเดิมคือ 2,000 มก.ต่อวัน (Garber et al., 1997) เช่นเดียวกับการรายงานของ Grant และคณะ(1996) ที่ว่า metformin ขนาด 3,000 มก.ต่อวัน ไม่พบความแตกต่างของระดับ HbA1c เมื่อเทียบกับขนาด 1,500 มก.ต่อวัน

จากการทดลองครั้งนี้ขนาดยาที่ให้คือ 2,000 มก.และ 4,000 มก.ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน อาจเป็นการให้ที่มีช่วงห่างของขนาดยามากเกินไป และการคำนวณปริมาณที่ให้เทียบกับน้ำหนักตัว 10 กก. จึงไม่สามารถทราบได้ว่าขนาดของมะระขี้นกอื่นๆให้ผลการรักษาเป็นอย่างไรซึ่งการศึกษาครั้งต่อไปควรใช้ขนาดมะระขี้นกที่อยู่ระหว่าง 2,000-4,000 มก. ที่แบ่งเป็นหลายขนาดมากกว่านี้ และการคำนวณปริมาณมะระขี้นกที่ให้ควรเป็น มก./กก. มากกว่าต่อ 10 กก. เพื่อให้ทราบถึงขนาดของมะระขี้นกชนิดแคปซูลที่เหมาะสมที่สุดต่อการรักษาสุนัขเบาหวานได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาผลของสารสกัดจากมะระขี้นกชนิดแคปซูล ต่อค่าเคมีโลหิตของสุนัขเบาหวาน ระดับอัลบูมิน และจำนวนชนิดเม็ดเลือด

ผลต่อสารเคมีในเลือดของสุนัขเบาหวาน (ตารางที่ 4-6) เมื่อให้มะระขี้นกชนิดแคปซูลโดยการกินพบว่า

ค่าที่ใช้ประเมินการทำงานของไต คือ BUN และ creatinine ซึ่ง BUN เป็นค่าความเข้มข้นของไนโตรเจนของยูเรียในซีรัม พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 0) ในกลุ่มเดียวกัน และเมื่อเทียบกับสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุม และค่า creatinine ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 0) ในกลุ่มเดียวกัน และเทียบกับสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุม เช่นเดียวกัน ซึ่งผลการศึกษาครั้งนี้บ่งบอกว่ามะระขี้นกไม่มีผลต่อการทำงานของไต แต่มีรายงานการศึกษาของผลมะระขี้นกช่วยเสริมการทำงานของไตให้ดีขึ้นในหนูที่เป็นเบาหวาน โดยพบว่าหนูที่เป็นเบาหวานมีไตขยายขนาดขึ้น และมีอัตราการกรองผ่านมากขึ้น ซึ่งมะระขี้นกช่วยทำให้ขนาดไตลดลงได้ 38% และลดอัตราการกรองผ่านได้ 27% (Shetty et al., 2005)

สำหรับค่าเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) นั้นเป็นค่าซึ่งบ่งชี้ความเสียหายของเซลล์ตับ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 0) ในกลุ่มเดียวกัน และเมื่อเทียบกับสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุม แม้ว่าระดับ ALT ส่วนใหญ่มีระดับที่สูงกว่าค่าปกติ ซึ่งโดยทั่วไปสุนัขที่ป่วยเป็นเบาหวานมักมีระดับของเอนไซม์ที่สูงกว่าสุนัขปกติแต่ไม่ควรเกิน 500 ยูนิต/ลิตร (Feldman and Nelson, 2003) และจากการทดลองครั้งนี้สุนัขเบาหวานทุกตัวที่เข้ารับการศึกษามีระดับเอนไซม์ ALT ต่ำกว่า 500 ยูนิต/ลิตร นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาผลของมะระขี้นกพบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของตับ และไต ทั้งอาการทางคลินิก และทางจุลพยาธิเมื่อให้กินมะระขี้นกนานติดต่อกัน 2 เดือน (Verdi et al., 2003)

สำหรับเอนไซม์ alkaline phosphatase (ALP) พบว่าสุนัขที่ได้รับมะระขี้นกขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ในระยะเวลา 2 เดือน มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และเมื่อได้รับมะระขี้นกเพิ่มขึ้นเป็น 4,000 มก. ต่อน้ำหนัก 10 กก. ต่ออีกนาน 2 เดือน หรือรวมระยะเวลาทั้งสิ้นที่ได้รับมะระขี้นกชนิดแคปซูลนาน 4 เดือนนั้น ระดับเอนไซม์ ALP ของสุนัขกลุ่มนี้มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และเทียบกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 1) ของกลุ่มเดียวกัน ตารางที่ 4-6 นอกจากนี้ ระดับเอนไซม์ ALP ของสุนัขเบาหวานกลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกยังมีค่าสูงกว่า 500 ยูนิต/ลิตร ตั้งแต่เดือนที่ 2 หลังจากได้รับมะระขี้นก ซึ่งโดยทั่วไปแล้วระดับเอนไซม์ ALP ในสุนัขเบาหวานมักสูงกว่าสุนัขปกติ (23-212 ยูนิต/ลิตร) แต่ไม่ควรเกิน 500 ยูนิต/ลิตร (Feldman and Nelson, 2003) ซึ่งผล

การทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองของ Tennekoon และคณะ (1994) ที่พบว่า เมื่อป้อนน้ำคั้นสดของมะระขี้นกขนาด 1 มล.ต่อน้ำหนักตัว 100 กรัม นาน 30 วัน ทำให้ระดับเอนไซม์ตับ ALP และแกมมากลูตามิลทรานสเฟอเรสขึ้นสูงกว่าหนูขาวปกติ และเมื่อศึกษาในระดับจุลพยาธิพบว่ามีการเสื่อมและตายของเซลล์ตับในหนูที่ได้รับมะระขี้นก 20 % และมีการขยาย และ/หรือ คั่งของเส้นเลือด sinusoid และ central vein ที่ตับ 60 % ซึ่งค่าเอนไซม์ ALP ที่เพิ่มขึ้นในสุนัขเบาหวานอาจเกิดจากสาเหตุนี้ได้เช่นกัน จึงควรทำการศึกษาในระดับจุลพยาธิวิทยาของสุนัขเบาหวานที่ได้รับมะระขี้นกต่อไป

ระดับเอนไซม์ ALP ที่เพิ่มสูงขึ้นเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ 1) ท่อน้ำดีอุดตัน ซึ่งอาจเกิดจากพยาธิสภาพของท่อน้ำดี ตับ หรือตับอ่อน ที่ทำให้ท่อน้ำดีอุดตัน เช่น การเกิดเนื้องอก หรือการอักเสบ นอกจากนี้ระบบไหลเวียนของท่อน้ำดีมีการติดขัดได้จากความผิดปกติของระบบเมแทบอลิสมของเซลล์ตับ เช่น เบาหวาน lipidosis และ hyperadrenocorticism ซึ่งเมื่อเกิดภาวะเหล่านี้จะมีการสะสมของกรดน้ำดีภายในเซลล์ตับ ซึ่งจะไปกระตุ้นการผลิตเอนไซม์ ALP มากขึ้น และไปสะสมที่ผนังเซลล์ของเซลล์ตับ 2) การได้รับยา และฮอร์โมน เช่น phenobarbital, primidone และฮอร์โมนคอร์ติซอล ซึ่งฮอร์โมนอาจได้รับจากภายนอก หรือภายในร่างกายเอง ดังนั้นในภาวะ hyperadrenocorticism อาจมีค่าเอนไซม์ ALP ขึ้นสูงได้ โดยที่เมื่อได้รับยา หรือฮอร์โมนเหล่านี้เซลล์ตับจะเพิ่มการผลิตเอนไซม์ ALP มากขึ้น และ 3) การทำงานของเซลล์กระดูกชนิด osteoblast เพิ่มขึ้น ซึ่งมักเกิดขึ้นเมื่อมีพยาธิสภาพที่กระดูก เช่น มีการหักของกระดูก มะเร็งกระดูกหรือ osteosarcoma และโรค ricket (Stockham and Scott, 2002)

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีเพียงสุนัข 3 ตัวที่หลังจากได้รับมะระขี้นกแล้วมีค่าเอนไซม์ ALP เพิ่มสูงขึ้นเกิน 1,000 ยูนิต/ลิตร ซึ่งสุนัขทั้ง 3 ตัวนี้ไม่ได้รับยาอื่นๆนอกจากมะระขี้นกชนิดแคปซูล และอินซูลินตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมการศึกษา ในขั้นตอนคัดเลือกสุนัขเข้าร่วมศึกษาครั้งนี้ทำการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลเบื้องต้น พบว่าสุนัขทุกตัวมีระดับปกติ แต่เนื่องจากในการเจาะวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลเพียงครั้งเดียวไม่สามารถบอกได้ว่าสุนัขไม่มีภาวะ hyperadrenocorticism ดังนั้นสุนัขเบาหวานที่มีค่าเอนไซม์ ALP สูงเกินกว่า 500 ยูนิต/ลิตร อาจเกิดภาวะ hyperadrenocorticism ได้ จึงควรทำการวินิจฉัยภาวะ hyperadrenocorticism เพิ่มเติม แต่สุนัขที่เข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ไม่แสดงอาการใดๆทางคลินิกที่บ่งบอกถึงภาวะโรคตับและโรคอื่นๆ รวมทั้งค่าเอนไซม์ ALT ซึ่งเป็นเอนไซม์อีกชนิดหนึ่งที่บ่งบอกถึงความเสียหายของตับมีค่าไม่เกิน 500 ยูนิต/ลิตร ซึ่งสูงขึ้นอย่างไม่ผิดปกติสำหรับสุนัขเบาหวาน จึงยังไม่สามารถบ่งบอกได้อย่างแน่ชัดว่ามะระขี้นกชนิดแคปซูลนี้อาจมีความเป็นพิษต่อตับในสุนัขหรือไม่ อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องความเป็นพิษของมะระขี้นกชนิดแคปซูลจากการได้รับในระยะเวลาที่นานขึ้น เช่น 6 เดือน ถึง 1 ปี ในสุนัขเบาหวานต่อไป

ส่วนค่าตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (เดือนที่ 0) ในกลุ่มเดียวกัน และเมื่อเทียบกับสุนัขเบาหวานกลุ่มควบคุมซึ่งให้ผลเช่นเดียวกันกับการทดลองของ Verdi และคณะ (2003)

กล่าวโดยสรุป คือค่าสารเคมีในเลือด โดยค่าการทำงานของไต และค่าตรวจนับแยกชนิดเม็ดเลือดเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและค่าเริ่มต้นแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าการป้อนมะระขี้นกชนิดแคปซูลไม่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงต่อการทำงานของไตและชนิดเม็ดเลือด แต่อาจมีผลเพิ่มค่าเอนไซม์ ALP ได้เมื่อกินเป็นระยะเวลานาน

2. สรุปผลการวิจัย

1. มะระขี้นกชนิดแคปซูลเมื่อให้โดยการกินในขนาด 2,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน สามารถลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหาร และฟรุคโตซามีนในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ในขณะที่มะระขี้นกขนาด 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ไม่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของสุนัขเบาหวาน

2. มะระขี้นกชนิดแคปซูลเมื่อให้โดยการกินในขนาด 2,000 และ 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ไม่สามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินในสุนัขเบาหวานชนิดที่ 1

3. มะระขี้นกชนิดแคปซูลเมื่อให้โดยการกินในขนาด 2,000 และ 4,000 มก. ต่อน้ำหนักตัว 10 กก. ต่อวัน ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไต รวมทั้งจำนวนและชนิดของเม็ดเลือด

4. มะระขี้นกชนิดแคปซูลเมื่อให้โดยการกินติดต่อกันนาน 4 เดือนมีผลทำให้ระดับเอนไซม์ ALP ขึ้นสูงได้ แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเอนไซม์ ALT อย่างมีนัยสำคัญ

3. ข้อเสนอแนะ

ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องต่างๆดังต่อไปนี้ คือ

1. ศึกษาผลของสารฟลาโวนอยด์ที่สกัดได้จากผลมะระขี้นกต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด

2. ควรใช้ขนาดของมะระขี้นกในระหว่าง 2,000-4,000 มก. และ/หรือ คำนวณเป็นมิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กก. แทนที่จะเป็น มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 10 กก.

3. ความเป็นพิษของมะระขี้นกชนิดแคปซูลจากการได้รับในระยะเวลาที่นานขึ้น เช่น 6 เดือน ถึง 1 ปี ในสุนัขเบาหวาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งพยาธิสภาพของตับ และท่อน้ำดีในระดับจุลพยาธิวิทยาของสุนัขเบาหวานที่ได้รับมะระขี้นกเป็นระยะเวลานาน

รายการอ้างอิง

คณิน ตันติสุวัฒน์ ปาลิดา สัจจาพิทักษ์ สักการ ภคินพันธ์ มนคน ตรีศิริโรจน์ วรา พานิชเกรียงไกร และ ศิรินทร หยิบโชคอนันต์. 2002 (2545). ผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดของโปรตีนสกัดจากมะระขี้นก *(Momordica charantia)* ในสุนัขเบาหวาน. วารสารสัตวแพทย์ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์ฯ 16 (1): 31-49.

ปัทมา สุนทรศารทูล. 1998 (2541). มะระขี้นก. จุลสารข้อมูลสมุนไพร 15(2): 1-4.

เสาวนิตย์ ดาวรัตนชัย. 2003 (2546). มะระกับเบาหวาน. จุลสารข้อมูลสมุนไพร 21(1): 1212-1220.

Ahmed, I., Adeghate, E., Pallot, D.J. and Sigh, J. 1998. Effects of *Momordica charantia* fruit juice on islet morphology in the pancreas of the streptozotocin-diabetic rat. Diabetes Res. Clin. Pract. 40(3):145-51.

Ahmed, I., Adaghate, E., Cummings, E., Sharma, A.K. and Singh, J. 2004. Benificial effect and mechanism of action of *Momordica charantia* juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. Mol. Cell Biochem. 261(1-2): 63-70.

American Diabetes Association. 1995. Screening for diabetes. Diabetes Care. 18(Suppl1): 5-7.

American Diabetes Association. 1997. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 20(7): 1183-1197.

Anila, L. and Vajayalakshmi, N.R. 2000. Beneficial Effects of Flavonoids from *Sesamum indicum, Emblica officinalis* and *Momordica charantia*. Phytother. Res. 14(8): 592-595.

Asami, D.K., Hong, Y.J., Barrett, D.M., and Mitchell, A.E. 2003. Comparison of the total phenolic and ascorbic acid content of freeze-dried and air-dried marionberry, strawberry, and corn grown using conventional, organic, and substainable agricultural practices. J. Agric. Food Chem. 51(5): 1237-1241.

Banerji, M., and Lebovitz, H. 1989. Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. Diabetes. 38(6): 784-792.

Bennett, N. 2002. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and cat. Clin Tech. Small Anim. Pract. 17(2): 65-69.

Boden, G. 1997. Role of fatty acid in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM: A review. Diabetes. 46(1): 3-10.

Bownlee, M. 1994. Glycation and diabetic complication. Diabetes. 43(6): 836-841.

Chakravarthy, B.K., Gupta, S. and Gode, K.D. 1982. Functional beta cell regeneration in the islets of pancreas in alloxan induced diabetic rats by (-)-epicatechin. Life Sci. 31(24): 2693-2697.

Chandra, A., Mahdi, A.A., Ahmad, S. and Singh, R.K. 2007. Indian herbs result in hypoglycemic responses in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutr. Res. 27(3): 161-168.

Chang, C.C., Yang, M.H., Wen, H.M., and Chern, J.C. 2002. Estimation of total flavonoids content in propolis by two complementary colorimetric methods. J. Food Drug Anal. 10(2):178-182.

Chao, C.Y. and Huang, C.Y. 2003. Bitter gourd (*Momordica charantia*) extract activates peroxisome proliferator-activated receptors and upregulates the expression of the acyl CoA oxidase gene in H4IIEC3 hepatoma cells. J. Biomed. Sci. 10(6 pt 2): 782-791.

Cherkaoui S., Daali Y., Christen P. and Veuthey J. L. 1998. Development and Validation of liquid chromatography and capillary electrophoresis methods for acarbose determination in pharmaceutical tablets. J. Pharm. Biomed. Anal. 18(4-5): 729-735.

Chuang, C.Y., Hsu, C., Chao, C.Y., Wein, Y.S., Kuo, Y.H. and Huang, C.J. 2006. Fractionation and identification of 9c, 11t, 13t-conjugated linolenic acid as an activator of PPARalpha in bitter gourd (*Momordica charantia* L.). J. Biomed. Sci. 13(6): 763-772.

Cummings, E., Hundal, H.S., Wackerhage, H., Hope, M., Belle, M., Adeghate and Singh, J. 2004. *Momordica charantia* fruit juice stimulates glucose and amino acid uptakes in L6 myotubes. Mol. Cell Biochem. 261(1-2): 99-104.

Davis, S.N. and Granner, D.K. 2001. Insulin, oral hypoglycemic agents and the pharmacology of the endocrine pancreas. In : Goodman and Gilman's

the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird and A.G. Gilman(eds.). McGraw-Hill. 1679-1714.

Dixit, V.P., Khanna, P. and Bhargava, S.K. 1978. Effects of *Momordica charantia* L. fruit extract on the testicular function of dog. Planta. Med. 34(3): 280-6.

Dominguez, C., Gussinye, M., Ruiz, E. and Carrascosa, A. 1998. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care. 21(10): 1736-1742.

Duke, J.A. 2008. Chemicals in: *Momordica charantia* L.(Cucurbitaceae) - Bitter Melon, Sorosi. [Online] Available [http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/farmacy2.pl?631]

Dutta, P.K., Chakravarty, A.K., Chowdhury, U.S. and Pakrashi, S.C. 1981. Vicine, a favism-inducing toxin from *Momordica charantia* Linn. seeds. Indian J. Chem. 20B(3): 669-671.

Eisenbarth, G.S. 1986. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N. Engl. J. Med. 314(21): 1360-1368.

Feldman, E. C. and Nelson, R. W. 1996. Diabetes mellitus. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. E.C. Feldman and R.W. Nelson(eds.). Philadelphia: WB Saunders. 330-391.

Feldman, E. C. and Nelson, R. W. 2003. Diabetes mellitus. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3rd ed. E.C. Feldman and R.W. Nelson(eds.). Philadelphia: WB Saunders. 486-537.

Formica, J.V. and Regelson, W. 1995. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids: A review. Food Chem. Toxicol. 33(12): 1061–1080.

Garber, A.J., Duncan, T.G., Goodman, A.M., Mills, D.J. and Rohlf, J.L. 1997. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am. J. Med. 103(6): 491-497.

Gerich, J.E. 1993. Control of glycaemia: A review. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 7(3): 551-586.

Goycheva, P., Gadjeva, V. and Popov, B. 2006. Oxidative stree and its complications in diabetes mellitus. TJS. 4(1): 1-8.

Grant, P.J. 1996. The effect of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. Diabetes care. 19(1): 64-66.

Grover, J.K. and Yadav, S.P. 2004. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: A review. J. Ethnopharmacol. 93(1): 123-132.

Guptill, L., Glickman, L. and Glickman, N. 2003. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). Vet. J. 165(3): 240-247.

Hanefeld, M. 1998. The role of acarbose in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus: A review. J. Diabetes Complications. 59(2): 113-122.

Higashino, H., Suzuki, A., Tanaka, Y. and Pootakham, K. 1992. Hypoglicaemic effects of Siamese *Mormodica charantia* and *Phyllanthus urinasia* extracts in streptozotocin induced diabetic rats. Folia. Pharmacol Jap. 100(5): 415-421.

Horax, R., Hettiarachchy, N. and Islam, S. 2005. Total Phenolic Contents and Phenolic Acid Constituents in 4 Varirties of Bitter Melons (*Momordica charantia*) and Antioxidant Activities of their Extracts. J. Food Sci. 70(4): c275-c280.

Jeevathayaparan, S., Tennakoon, K.H. and Karunayake, E.H. 1995. A comparative study of the oral hypoglycemic effect of *Momordica charantia* fruit juice and tolbutamide in streptozocin induced graded severity diabetes in the rats. Int. J. diabetes. 3(1): 99-108.

Kahn, B. and Flier, J.S. 2000. Obesity and insulin resistance: A review. J. Clin. Invest. 106(4): 473-481.

Kahn, S., Andrikopoulos, S. and Verchere, C. B. 1999. Islet amyloid: along-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes: A review. Diabetes. 48(2): 241-253.

Khanna, P., Jain, S.C., Pangaria, A. and Dixit, V.P. 1981. Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant source. J. Nat. Prod. 44(6): 648-655.

Mahdi, A.A., Chandra, A., Singh, R.K., Shukla, S. Mishra, L.C. and Ahmad, S. 2003. Effect of herbal hypoglycemic agents on oxidative stress and antioxidant status in diabetic rats. Ind. J. Clin. Biochem. 18(2): 8-15.

Mahoomodally, M.F., Fakim, A.G. and Subratty, A.H. 2004. *Momordica charantia* extract inhibit uptake of monosaccharide and amino acid across rat everted gut sacs in vitro. Biol. Pharm. Bull. 27(2): 216-218.

Marles, R.J. and Farnworth, N.R. 1997. Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine. 2(2): 137-189.

Masumoto T., Ishikawa M., Yamauchi Y., Hiasa Y., Yamamoto K., Iuchi H., Ohkubo K., Fazle Akbar S. M., Michitaka K., Horiike N. and Onji M. 1996. Drug-induced heptitis with severe cholestasis due to voglibose. Int. Hepatol. Commun. 5(4-5): 289-296.

Matsui T., Ueda T., Oki T., Sugita K., Terahara N. and Matsumoto K. 2001. α-Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins.1. Survey of natural pigments with potent inhibitory activity. J. Agric. Food Chem. 49(4): 1948-1951.

Matsuura, H., Asakawa, C., Kurimoto, M. and Mizutani, J. 2002. α-glucosidase inhibitor from the seeds of Balsam Pear (*Momordica charantia*) and the fruit Bodies of *Grifola frondosa*. Biosci. Biotechnol. Biochem. 66 (7): 1576-1578.

Mitchell, R.N. and Cotran, R.S. 1997. Cell injury, death, and adaptation. In: Basic Pathology. 6th ed. V. Kumar, R.S. Cotran and S.L. Robbins(eds.). Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 4-24.

Miyata, T., Kurokawa, K. and van Ypersele de Strihou, C. 2000.Advanced glycation and lipoxidation end products: role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism : A review. J. Am. Soc. Nephrol. 11(9): 1744-1752.

Moller, D.E., Bjorbaek, C., and Vidal-Puig, A. 1996. Candidate genes for insulin resistance: A review. Diabetes Care. 19(4): 396-400.

Mueckler, M. 1994. Facilitative glucose transporters: A review: Eur. J. Biochem. 219(3): 713-725.

Myers, M.A., Rabin, D.U., and Rowley, M.J. 1995. Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen512 and glutamic acid decarboxylase. Diabetes. 44(11): 1290-1295.

Nathan, D.M. 1983. Long-term complications of diabetes: A review. N. Engl. J. Med. 328(23): 1676-1685.

Nelson, R.W. 1992. Disorders of the Endocrine Pancreas. In: Essentials of Small Animal Internal Medicine. 1st ed. R.W. Nelson and C.G. Couto(eds.). St. Louis: Mosby. 561 – 586.

Nepom, G.T., and Kwok, W.W. 1998. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. Diabetes. 47(8): 1177-1184.

Oishi, Y., Sakamoto, T., Udagawa, H.,Taniguchi, H., Kobayashi-Hattori, K., Ozawa, Y. and Takita, T. 2007. Inhibition of increase in blood glucose and serum neutral fat by *Momordica charantia* saponin fraction. Biosci. Biotechnol. Biochem. 71(3): 735-740.

Pessin, J.E. and Saltiel, A.R. 2000. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance: A. review. J. Clin. Invest. 106(2): 165-169.

Phillips, D.I.W. 1998. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. Diabetes Care. 21(Suppl 2): B150-155.

Pietropaolo, M., and Eisenbarth, G.S. 1994. Molecular targets of the autoimmunity of type I diabetes. In: Molecular biology of diabetes Part 1. 1st ed. B. Draznin and D. LeRoith(eds.). New Jersey: Human Press. 1-33.

Plumb, D.C. 2005. Reference laboratory values: dogs and cats. In: Plumb's Veterinary drug handbook. 5th ed. Iowa: Blackwell publishing professional. 876-878.

Raman, A. and Lau, C. 1996. Anti-diabetic Properties and Phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). Phytomedicine. 2(5): 349-362.

Raza, H., Ahmed, I. and John, A. 2004. Tissue specific expression and immunohistochemical localization of glutathione S-transferase in streptozotocin induced diabetic rats: modulation by *Momordica charantia* (karela) extract. Life Sci. 74(12): 1503-1511.

Reusch, C.E., Gerber, B. and Boretti, F.S. 2002 Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. Vet. Res. Commun. 26(7): 531-536.

Roffey, B.W.C., Atwal, A.S., Johns, T. and Kubowa, S. 2007. Water extracts from *Momordica charantia* increase glucose uptake and adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells. J. Ethnopharmacol. 112(1): 77-84.

Sarkar, S., Pranava, M. and Marita, R. 1996. Demonstration of the hypoglycemic action of *Momordica charantia* in a validated animal model of diabetes. Pharmacol. Res. 33(1): 1-4.

Senanayake, G.V., Maruyama, M., Sakono, M., Fukuda, N., Morishita, T., Yukizaki, C., Kawano, M. and Ohta, H. 2004. The effects of bitter melon (*Momordica charantia*) extracts on serum and liver lipid parameters in hamsters fed cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 50(4): 253-7.

Shenfield, G.M. 2001. Drug interaction with oral hypoglycemic drugs. Aust. Prescr. 24(4): 83-85.

Shepherd, P.R. and Kahn, B.B. 1999. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus: A review. N. Eng. J. Med. 341(4): 248-257.

Sherwin, R.S. 1996. Diabetes mellitus. In: Cecil textbook of medicine. J.C. Bennett and F. Plum (eds.). Philadelphia: W.B. Saunder. 1258-1277.

Sherwood, L. 2001. The peripheral endocrine glands. In: Human physiology :from cell to system. 4th ed. California: Brooks/Cole. 668-713.

Shetty, A.K., Kumar, G.S., Sambaiah, K. and Salimath, P.V. 2005. Effect of bitter gourd (*Momordica charantia*) on glycaemic status in streptozotocin induced diabetic rats. Plant Foods Hum. Nutr. 60(3): 109-12.

Shibib, B.A., Khan, B.A. and Rahman, R. 1993. Hypoglycemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats: depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phophatase and fructose-1,6 bisphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. Biochem. J. 292(Pt 1): 267-270.

Shulman, G.I., Barret, E.J. and Sherwin, R.S. 1997. Integrated fuel metabolism. In : Ellenberg & Rifkin's diabetes mellitus. Porte D. and Sherwin R.S.(eds.). Stamford: Appleton&Large. 1-17.

Sridhar, M.G., Vinayagamoorthi, R., Suyambunathan, V.A. Bobby, Z. and Selvaraj, N. 2008. Bitter gourd (*Momordica charantia*) improves insulin sensitivity by

increasing skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat-fed rats. Br. J. Nutr. 99(4): 806-812.

Stockham, S.L. and Scott, M.A. 2002. Enzymes. In: Fundamentals of veterinary clinical pathology. 1st ed. Iowa: Blackwell publishing company. 433-459.

Sujirachato, K., Chiewsillp, P., Tsuji, K., Inoko, H., Tuchinda, C. and Vannasaeng, S. 1994. HLA classII polymorphism in Thai insulin-dependent diabetes mellitus. Tokai J. Exp. Clin. Med. 19(1-2): 73-81.

Tennekoon, K.H., Jeevathayaparan, S., Angunawala, P., Karunanayake, E.H. and Jayasinghe, K.S.A. 1994. Effect of *Momordica charantia* on key hepatic enzymes. J. Ethnopharmacol. 44(2): 93-97.

Thoresen, S.I. and Bredal, W.B. 1996. Clinical usefulness of fructosamine measurements in diagnosing and monitoring feline diabetes mellitus. J. Small Anim. Pract. 37(2): 64-68.

Uebanso, T., Arai, H., Taketani, Y., Fukaya, M., Yamamoto, H., Mizuro, A., Uryu, K., Hada, T. and Takeda, E. 2007. Extracts of *Momordica charantia* Suppress Postprandial hyperglycemia in rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 53(6): 482-488.

Umpierrez, G.E., Casals, M.M., Gebhart, S.P., Mixon, P.S., Clark, W.S., and Philips, L.S. 1995. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. Diabetes. 44(7): 790-795.

Vender, A., Sherman, J. and Luciano, D. 1998. Regulation of organic metabolism, growth and energy balance. In: Human physiology: the mechanisms of body function. 7th ed. A.Vender, J. Sherman and D Luciano(eds.). Boston: McGraw-Hill Companies. 591-609.

Verdi, J., Sivakami, S., Shahani, S., Suthur, A.C., Banavalikar, M.M. and Biyani, M.K. 2003. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*. J. Ethnopharmacol. 88(1): 107-111.

Vichayanrat A., Ploybutr S., Tunlakit M., and Watanakejorn P. 2002. Efficacy and safety of voglibose in comparision with acarbose in type 2 diabetic patients. Diabetes Res. Clin. Pract. 55(2): 99 -103.

Wahlin-Boll, E., Sartor, G., Melander, A. and Schersten, B. 1982. Impaired effect of sulfonylurea following increased dosage. Eur. J. Clin. Pharmacol. 22(1): 21-25.

Welihinda, J. and Karunanayake, E.H. 1986. Extra-pancreatic effects of *Momordica charantia* in rats. J. Ethnopharmacol. 17(3): 247-255.

Xia, T. and Wang, Q. 2007. D-*chiro*-inositol found in *Momordica Charantia* fruit extract plays a role in reducing blood glucose in streptozocin-diabetic rats. J. Food Biochem. 31(4): 551-562.

Yasuda K., Shimowada K., Uno M., Odaka H., Adachi T., Shihara N., Suzuki N., Tamon A., Nagashima K., Hosokawa M., Tsuda K. and Seino Y. 2003. Long-term therapeutic effects of voglibose, a potent intestinal alpha-glu cosidase inhibitor, in spontaneous diabetes GK rats. Diabetes Res. Clin. Pract. 59(2): 113-122.

Yibchok-anun, S., Adisakwattana, S., Yoa, C.Y., Sangvanich, P., Roengsumran, S. and Hsu, W.H. 2006. Slow acting protein extract from fruit pulp of *Momordica charantia* with insulin secretagogue and insulinomimetic activities. Biol. Pharm. Bull. 29(6): 1126-1131.

Zimmet, P. Z. 1995. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity and dermography. Diabetes Care. 18(7): 1050-64.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

การวัดระดับน้ำตาลในเลือดโดย Glucose oxidase test

สาร

1. เตรียม Peroxidase-glucose oxidase enzyme(PGO enzyme) solution

โดยนำ PGO enzyme (Sigma Co, Catalog No.510-6) 1 แคปซูล มาละลายในน้ำกลั่น 100 มล. ในขวดสีชา

2. เตรียม Colour reagent solution

นำ o-dianisidine dihydrochloride (Sigma Co, Catalog No.510-50) 1 ขวด (50 มก.) มาละลายในน้ำกลั่น 20 มล.

3. นำ Colour reagent solution มา 1.6 มล. ผสมกับ PGO enzyme solution 100 มล. เขย่าให้เข้ากัน เก็บในขวดสีชา

4. เตรียม glucose standards ที่ 50, 100 , 200, 300, 400, 500 และ 600 มก./มล.

วิธีการวิเคราะห์

1. นำตัวอย่างพลาสม่า มา 10 ไมโครลิตร เติม PGO colour reagent 2 มล. ลงในหลอดทดลองผสมให้เข้ากัน

2. นำไป incubate ใน water bath ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 30 นาที

3. นำไปวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 450 นาโนเมตร โดยเครื่อง Spectrophotometer (Shimadzu UV-160A)

4. สร้าง standard curve ของ glucose standard จากค่าดูดกลืนแสง คำนวณหาค่าความเข้มข้นของกลูโคสจาก standard curve

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

วิธีการตรวจวิเคราะห์หาปริมาณฟรุคโตซามีน

การเตรียมสาร

1. สารละลาย carbonate buffer
    1.1 Stock solution A : 0.1 M Na_2CO_3 โดยละลาย anhydrous sodium carbonate 1.06 กรัม ในน้ำกลั่น 100 มิลลิลิตร
    1.2 Stock solution B : 0.1 M $NaHCO_3$ โดยละลาย sodium bicarbonate 0.84 กรัม ในน้ำกลั่น 100 มิลลิลิตร
    1.3 Carbonate buffer, 0.1 M, pH 10.3 โดยนำ Stock solution A 35.5 มิลลิลิตร และ stock solution B 14.5 มิลลิลิตร ปรับ pH เป็น 10.3 แล้วเติมน้ำกลั่นให้ครบ 200 มิลลิลิตร
2. สารละลาย NBT reagent, 0.5 mmol/L ใน 0.1 M carbonate buffer โดยละลาย nitro-blue tetrazolium (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., USA) 0.041 กรัม ใน carbonate buffer, 0.1 M, pH 10.3 ปริมาณ 100 มิลลิลิตร
3. Triton-carbonate buffer โดยใช้ triton X-100 ปริมาณ 4 มิลลิลิตร เจือจางด้วย 0.1 M carbonate buffer, pH 10.3 จนครบ 100 มิลลิลิตร
4. สารละลายมาตรฐาน stock DMF standard, 10 mmol/L โดยละลายน้ำตาล 1-deoxy-1-morpholinofructose(DMF) (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., USA) 0.2493 กรัม นำมาละลายกับน้ำกลั่นในปริมาณ 100 มิลลิลิตร ได้สารละลายฟรุคโตซามีนที่ความเข้มข้น 10.00 mmol / L
5. สารละลายน้ำตาลมาตรฐานที่ความเข้มข้น 0.25, 0.5, 1.0 และ 2.5 mmol/L โดยเจือจาง stock DMF standard ด้วยน้ำกลั่น ในอัตราส่วน 1:40, 1:20, 1:10, 1:4 ตามลำดับ

วิธีทำ

1. นำตัวอย่างซีรั่มที่เก็บไว้ที่ -80°C รอให้ละลายที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำไปเขย่าด้วยเครื่อง vortex mixer
2. เตรียม cuvette (12x75 mm) สำหรับ สารละลายมาตรฐาน (standard) และตัวอย่างซีรัม
3. ปิเปตซีรัม หรือ สารละลายมาตรฐาน 100 µL ใส่ใน cuvette
4. เติม Triton-carbonate buffer 1.0 มิลลิลิตร

5. เติม NBT reagent 1.0 มิลลิลิตร
6. incubate ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 10 และ 15 นาที
7. นำมาวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 530 นาโนเมตร ด้วยเครื่อง spectrophotometer (Shimadzu UV-160A) วัดที่นาที 10 และ 15
8. สร้างกราฟมาตรฐานของฟรุคโตซามีน
9. คำนวณหาความเข้มข้นของระดับฟรุคโตซามีนจากค่าความแตกต่างการดูดกลืนคลื่นแสงของนาทีที่ 15 และนาทีที่ 10 และกราฟมาตรฐานของระดับฟรุคโตซามีน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

การวัดระดับอินซูลินโดย Radioimmunoassay

สาร

1. เตรียม ^{125}I insulin
   โดยนำ ^{125}I insulin (DPC®) 1 ขวดมาเติมน้ำกลั่นไปประมาณ 45 มล. เขย่าให้เข้ากัน
2. เตรียม insulin มาตรฐานที่ความเข้มข้น 5, 12.5, 50, 75,100 และ 1000 นาโนกรัม/มล.

วิธีวิเคราะห์

1. นำตัวอย่างมา 100 มล. ใส่ลงในหลอดที่ถูกฉาบด้วย antibodies ของ insulin (Insulin Ab-Coated Tubes)(DPC®)
2. เติม ^{125}I insulin 0.5 มล. ลงไปในหลอดที่มีตัวอย่าง เขย่าให้เข้ากัน
3. ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 15-28°C ประมาณ 18-24 ชั่วโมง
4. เทของเหลวภายในหลอดทิ้ง
5. นำไปเข้าเครื่อง Gamma counter (The nucleus, Model 600) นาน 2 นาที อ่านค่าที่ได้
6. สร้าง standard curve ของ rat insulin
7. คำนวณหาความเข้มข้นของอินซูลินจากค่า counts per minute(CPM) และ standard curve ของ insulin มาตรฐาน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวกมลทิพย์ ถึงรัตน์ เกิดเมื่อวันที่ 10 ตุลาคม พ.ศ.2525 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาจากโรงเรียนบดินทรเดชา (สิงห์ สิงหเสนี) เขตบางกะปิ กรุงเทพมหานคร เมื่อปีการศึกษา 2542 เข้าศึกษาที่ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาสัตวแพทยศาสตรบัณฑิต เมื่อปีการศึกษา 2548 และเข้าศึกษาต่อในระดับมหาบัณฑิตหลักสูตรเภสัชวิทยาทางสัตวแพทย์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2549 ถึง 2550

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย