

บทที่ 5

การอภิปราย

การศึกษาใน diabetic nephropathy มักจะใช้ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเพื่อแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของการทำงาน (Functional change) และใช้ความหนาของ GBM ที่เพิ่มขึ้นเพื่อแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา (Pathological change) ซึ่งงานวิจัยนี้พบว่าในหนูที่ทำการศึกษาทุกกลุ่มมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ (ค่าปกติ = 0.33 ± 0.2 มก./วัน N=5 ข้อมูลจากการศึกษานำร่อง) และมี GBM หนาขึ้นมากกว่าปกติ (ค่าปกติ = 158 ± 36 นาโนเมตร N=5 ข้อมูลจากการศึกษานำร่อง) นอกจากนี้ในบางการศึกษาที่ใช้ปริมาตรของมีแซงเกียล (Mesangial volume) เป็นตัววัดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาอีกด้วย

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า บทบาทของการตัดไต 1 ข้าง (uninephrectomy) ช่วยเร่งการดำเนินโรคของ diabetic nephropathy โดยพบว่ามีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเพิ่มขึ้น บ่งบอกว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงภายในโกลเมอรูลัส ดังกล่าวแล้วในบทที่ 2 ว่าการตัดไต 1 ข้างทำให้ single nephron GFR และ renal blood flow (RBF) เพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงทาง renal hemodynamic ชัดเจน เชื่อว่าผลดังกล่าวทำให้ intraglomerular pressure (P_{GC}) เพิ่มขึ้น และเกิด glomerular injury เป็นสาเหตุให้มีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าการตัดไตไม่ทำให้ GBM หนาตัวเพิ่มขึ้นอีก จึงอาจสรุปได้ว่าการตัดไต 1 ข้างไม่ได้มีผลต่อสมดุลของการสร้างและการทำลาย (synthesis & degradation) ของ GBM แต่บอกไม่ได้ว่าคุณภาพ (quality) ของ GBM มีการเปลี่ยนแปลงไปหรือไม่ เช่น ขนาดของรูกรอง (pore size) หรือปริมาณประจุลบ (anionic charge) ที่อยู่บน GBM

ข้อมูลในบทที่ 4 บ่งชี้ว่า ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่สัมพันธ์โดยตรงกับความหนาของ GBM เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วย diabetic nephropathy⁴⁷ จึงอนุมานได้ว่า ปัจจัยที่ทำให้เกิดอัลบูมินในปัสสาวะมีหลายปัจจัยนอกเหนือจากความหนาของ GBM เช่น การเปลี่ยนแปลงของ intra glomerular pressure , mesangial expansion รวมทั้งคุณสมบัติของ

GBM (charge and size permselectivity) การวัดปริมาณอัลบูมินในปีสภาวะจึงอาจจะไม่ใช่ตัววัดที่ดีที่สุด (hallmark) ในการวินิจฉัย diabetic nephropathy

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ากลไกของการเกิด proteinuria ใน diabetic nephropathy ไม่ได้ขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงของ GBM เพียงอย่างเดียว น่าจะมีปัจจัยอื่นๆ เข้ามาเกี่ยวข้องซึ่งปัจจัยเหล่านี้ น่าจะมีบทบาทต่อการดำเนินไปสู่โรคไตวายเรื้อรัง (end-stage renal disease) ด้วย ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าระหว่าง mesangial volume กับความหนาของ GBM อย่างไรจะสัมพันธ์กับการดำเนินไปสู่ end-stage renal disease มากกว่ากัน แต่พบว่าส่วนใหญ่ใน diabetic nephropathy จะมีการเปลี่ยนแปลงไปทั้ง 2 อย่างร่วมกัน

บทบาทของ LMWH และ ACEI ต่อ Uninephrectomized diabetic rat (UN-D rat)

จากผลการศึกษานี้ LMWH สามารถป้องกันการหนาขึ้นของ GBM ในหนูเบาหวาน แสดงว่า LMWH น่าจะมีผลต่อสมดุลการสร้างและการทำลาย (synthesis & degradation) ของ GBM Striker et al⁴⁵ กล่าวถึงบทบาทของ heparin และอนุพันธ์ที่สามารถยับยั้งการสร้าง collagen type I และ type IV (collagenase activity) และกระตุ้นการสร้าง heparan sulfate proteoglycan บน GBM ได้ โดยไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic หรือคุณสมบัติการยับยั้งเลือดแข็งตัว (anticoagulant property) โดยสรุปเชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ LMWH มีดังนี้

- เพิ่มปริมาณของ heparan sulfate บน GBM ยังไม่ทราบว่าเป็นผลของการดูดซึมเข้าสู่ GBM โดยตรงหรือว่ามีการกระตุ้นให้เซลล์มีแซงเกลียลสร้าง heparan sulfate เพิ่มขึ้น
- ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มีแซงเกลียล พบว่า proteoglycan ที่อยู่บนผิวเซลล์มีแซงเกลียลและเซลล์เอนโดทีเลียล มีหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ดังกล่าว และยังพบว่าบนผิวเซลล์เหล่านี้มี receptor ต่อ heparin อีกด้วย การให้ exogenous LMWH จึงน่าจะมีผลไปเพิ่มปริมาณ proteoglycan ที่บนผิวเซลล์ดังกล่าวโดยตรงด้วยเช่นเดียวกัน
- ยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammation) (ดูรายละเอียดในบทที่ 2) ยังไม่ทราบว่า มีบทบาทของ inflammatory cell ในโรคไตจากเบาหวานหรือไม่

นอกจากนี้ยังพบว่า LMWH สามารถป้องกันการเพิ่มของอัลบูมินในปัสสาวะ (UAE/GFR) ได้ด้วย แต่ยังมีอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหนูที่ได้รับยา ACEI ปัจจัยที่ทำให้ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่เพิ่มขึ้นน่าจะเป็นจากผลของ LMWH ต่อ GBM ทั้งในแง่คุณภาพ (หมายถึง anionic charge density) และในแง่ปริมาณ (หมายถึงความหนาของ GBM)

มีผู้กล่าวว่า (ทฤษฎีของ Steno) ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานซึ่งอยู่ในระยะ microalbuminuria จะมีการเปลี่ยนแปลงของ basement membrane ของหลอดเลือดทั่วร่างกาย ไม่เฉพาะแต่ glomerular basement membrane เชื่อว่าโปรตีนและไลโปโปรตีนจะสามารถซึมผ่านเข้าสู่ผนังหลอดเลือดและทำให้เกิดปฏิกิริยา lipid oxidation นำไปสู่ atherosclerosis และหลอดเลือดแดงอุดตันในที่สุด โดยเฉพาะหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจ (coronary artery) และหลอดเลือดเลี้ยงสมอง (intracerebral artery) เป็นต้น จึงเป็นที่น่าสนใจว่าการให้ LMWH จะป้องกันการเปลี่ยนแปลงของ vascular basement membrane ในหลอดเลือดอื่นๆ นอกจากภายในโกลเมอรูลัสด้วยหรือไม่ และจะใช้ป้องกัน macrovascular complication ในโรคเบาหวานได้อีกด้วยหรือไม่

การศึกษานี้พบว่า LMWH ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดและ HbA1c รวมทั้งไม่พบผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ภาวะเลือดหยุดยัก เป็นต้น

การศึกษานี้ยืนยันประสิทธิภาพของ ACEI ในการป้องกันการเพิ่มของอัลบูมินในปัสสาวะ เช่นเดียวกับการศึกษาในอดีต แต่ ACEI ไม่สามารถป้องกันการหนาตัวของ GBM ได้ O' Brien และคณะ⁴⁶ ก็พบว่า ACEI ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงความหนาของ GBM ใน normotensive diabetic rat ได้ ถึงแม้ว่าจะลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะได้ เชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ ACEI น่าจะผ่านทางการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic โดยตรง ทำให้ intraglomerular pressure (Pgc) ลดลง และ glomerular injury ลดลง

จากการกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันของยาทั้ง 2 ตัวดังกล่าวคือ ACEI ออกฤทธิ์ทาง renal hemodynamic และ LMWH ออกฤทธิ์ทางป้องกันการเปลี่ยนแปลงของ GBM ทำให้การให้ยา 2 ชนิดร่วมกันน่าจะมีผลคือ diabetic nephropathy มากยิ่งขึ้นกล่าวคือ จากการศึกษานี้พบว่า การให้ยา 2 ชนิดร่วมกันในหนูกลุ่ม 5 (UN-D combine Rx) สามารถป้องกันการเพิ่มของอัลบูมินในปัสสาวะและการเพิ่มความหนาของ GBM ได้ ซึ่งการให้ยาเพียงอย่างใดอย่างหนึ่งไม่สามารถให้ผลดีเท่านี้ได้ อย่างไรก็ตามยังไม่พบว่าการให้ยา 2 ชนิดร่วมกัน

สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะหรือลดความหนาของ GBM ได้มากกว่าการให้ยาเพียงชนิดเดียว อาจเนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาคิดตามยังไม่นานเพียงพอที่จะเห็นผลแตกต่างดังกล่าว โดยเห็นได้จากกลุ่มที่ได้ LMWH ชนิดเดียวก็สามารถลดความหนาของ GBM ลงได้จนใกล้เคียงกับ normal control อยู่แล้ว

อย่างไรก็ตามทั้ง ACEI และ LMWH ก็มีบทบาทในการยับยั้ง growth factor ต่างๆ เช่น TGF- β , PDGF⁴⁸ ซึ่งน่าจะมีส่วนต่อการเกิด diabetic nephropathy เช่นเดียวกับ glomerular disease อื่นๆ จึงน่าจะมีการศึกษาถึงบทบาทของ LMWH ต่อการเปลี่ยนแปลงในระดับชีวโมเลกุล (molecular biology) ใน diabetic nephropathy ต่อไปในอนาคต

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

LMWH สามารถป้องกันพยาธิสภาพจาก diabetic nephropathy ได้ โดยพบว่า LMWH ป้องกันการหนาตัวขึ้นของ GBM และ albuminuria ได้ การให้ ACEI ร่วมกับ LMWH สามารถลดทั้งความหนาของ GBM และ albuminuria ได้ ซึ่งการให้ยาเพียงชนิดเดียวไม่สามารถให้ผลดีทั้ง 2 อย่างได้

การวิจัยเกี่ยวกับบทบาทของ LMWH ที่น่าสนใจต่อไป ได้แก่

1. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ LMWH ต่อการป้องกัน diabetic nephropathy โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของ gene expression ต่างๆ เช่น TGF- β 1, PDGF และ endothelin เป็นต้น
2. ศึกษาผลของ LMWH ต่อพยาธิสภาพอื่นๆใน diabetic nephropathy เช่น การเปลี่ยนแปลงของ mesangial volume และ tubulo-interstitium
3. ศึกษาผลของ LMWH ต่อการเปลี่ยนแปลงของ basement membrane ในหลอดเลือดอื่นๆ เช่น หลอดเลือดแดง coronary และ carotid เป็นต้น