

บทความพินิจวิชา

Diagnosis and Management of Diabetic Nephropathy

บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุหลักของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จากรายงานการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานของประเทศไทยพบโรคไตจากเบาหวานสูงถึงร้อยละ 42.9¹ จากภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกิดการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสในร่างกายนำไปสู่พยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดเล็กทางไตตามมา ส่งผลเพิ่มอัตราการเจ็บป่วย การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวาน การเกิดพยาธิสภาพทางไตเริ่มจากอัตราการกรองและขนาดไตเพิ่มขึ้น เรียกว่า glomerular hyperfiltration และ glomerular hypertrophy การหนาตัวของ glomerular basement membrane (GBM) การสะสมของ mesangial matrix และสุดท้ายเกิด glomerulosclerosis² ส่วนใหญ่อาการทางคลินิกของโรคไตจากเบาหวานเกิดหลังวินิจฉัยเบาหวานมากกว่า 10 ปี โดยมีความเสี่ยงของการเกิดโรคไตจากเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ใกล้เคียง

กัน อาการทางคลินิกตรวจพบระยะแรกคือ microalbuminuria หรือเรียกว่า incipient stage ต่อมาเกิด macroalbuminuria หรือเรียกว่า overt nephropathy แล้วมีการทำงานของไตเสื่อมลง นำไปสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ดังแสดงระยะการดำเนินโรคในตารางที่ 1³

จากการศึกษา United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS) จำนวนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณ 5,000 ราย ติดตามระยะเวลา 10 ปี พบอัตราการเกิด microalbuminuria ร้อยละ 25 macroalbuminuria ร้อยละ 5 และไตเรื้อรังที่มี serum creatinine มากกว่า 2.0 มก./ดล. ร้อยละ 0.8 โดยพบการเปลี่ยนแปลงของโรคจากระยะ normoalbuminuria เข้าสู่ microalbuminuria ร้อยละ 2.0 ต่อปี ระยะ microalbuminuria เข้าสู่ macroalbuminuria ร้อยละ 2.8 ต่อปี และระยะ macroalbuminuria เข้าสู่ไตเรื้อรัง

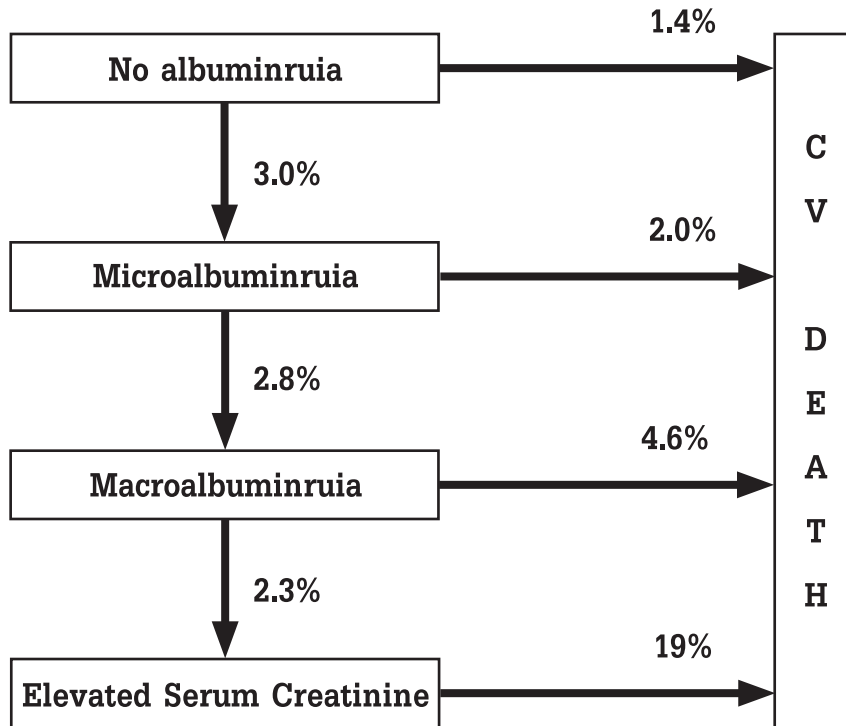
ตารางที่ 1 ระยะการดำเนินโรคของโรคไตจากเบาหวาน

	ระยะเวลาการพบโรค	ความดันโลหิต	ชนิดของไข่ขาวในปัสสาวะ	อัตราการกรองไต
ระยะที่ 1 Hyperfiltration stage	เมื่อเริ่มเป็นเบาหวาน และวินิจฉัยครั้งแรก	ปกติ	ปกติ (<30 มก./วัน)	เพิ่มขึ้น ร้อยละ 20-50
ระยะที่ 2 Silent stage or normoalbuminuria	2-5 ปี	ปกติ	ปกติ (< 30 มก./วัน)	ปกติ หรือ เพิ่มขึ้น ร้อยละ 20
ระยะที่ 3 Incipient or microalbuminuria	5-15 ปี	สูง	Microalbuminuria (30-300 มก./วัน)	ปกติ
ระยะที่ 4 Overt nephropathy or macroalbuminuria	10-20 ปี	สูง	Macroalbuminuria (> 300 มก./วัน)	ลดลง 12-15 มล./นาทีต่อปี
ระยะที่ 5 End stage renal disease	20-30 ปี	สูง		< 10-15 มล./นาที

ดัดแปลงมาจาก Mogensen CE, et al. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983;32(Suppl 2):64-78.

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 31 มกราคม 2554 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 14 กุมภาพันธ์ 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร.อ.บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400



รูปที่ 1 จากข้อมูลของ UKPDS พบการเปลี่ยนแปลงระยะการดำเนินโรคไตจากเบาหวาน และการเสียชีวิตของผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคไตจากเบาหวานแสดงเป็นร้อยละของต่อปี

ดัดแปลงมาจาก Adler AI, et al. *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. *Kidney Int* 2003;63:225-32.

ที่มี serum creatinine มากกว่า 2.0 มก./ดล. หรือไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ร้อยละ 2.3 ต่อปี⁴ ขณะที่ผู้ป่วยเบาหวานตั้งแต่ระยะ macroalbuminuria มีอัตราการเสียชีวิตในแต่ละปีมากกว่าอัตราการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายดังแสดงในรูปที่ 1

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

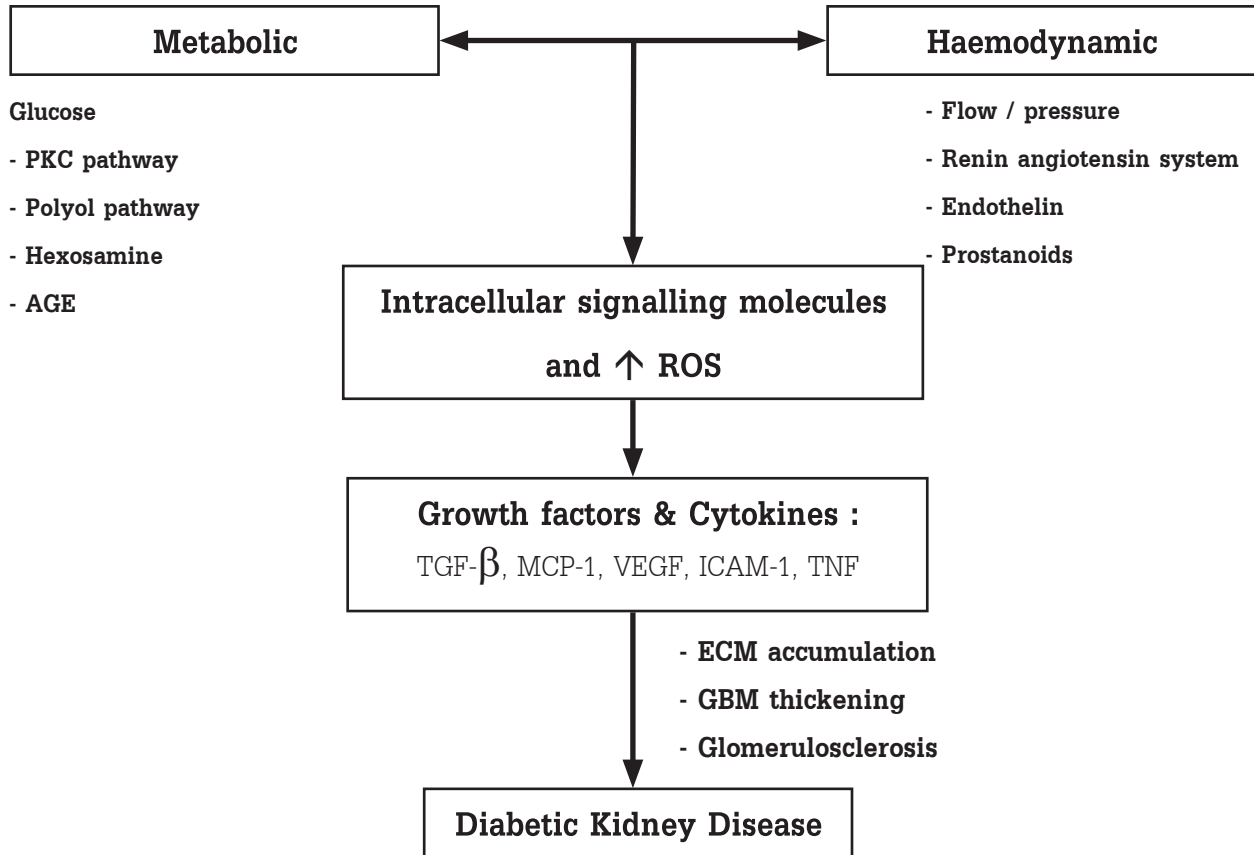
1. ระดับน้ำตาลในเลือดสูง
2. ความดันโลหิตสูง
3. ปัจจัยทางพันธุกรรม ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานเพิ่มขึ้นเมื่อมีญาติสายตรงของผู้ป่วยเป็นโรคไตจากเบาหวาน ดังนั้นเชื่อว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีความสำคัญต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวาน
4. Glomerular hyperfiltration ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 125 มล./นาที มีความเสี่ยงต่อการเกิด microalbuminuria สูงกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีอัตราการกรองของไตปกติ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ใน

กลุ่มชาว Mexican-Americans และ Pima Indians พบอัตราการเกิดโรคไตและความรุนแรงของสูงกว่ากลุ่มชนอื่น ๆ ของอเมริกา การศึกษาพยาธิสภาพทางไตของประชากรกลุ่ม Pima Indians ส่วนใหญ่พบมีขนาดของ glomeruli ใหญ่มากกว่ากลุ่มชนอื่นๆ ซึ่งบ่งบอกถึงการเกิดภาวะ glomerular hyperfiltration สูงในกลุ่ม Pima Indians⁶ ดังนั้นเชื่อว่าเชื้อชาติเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

5. ภาวะอ้วน ดัชนีมวลกายสูง และเส้นรอบเอวมากเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด microalbuminuria และไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวาน และเมื่อลดน้ำหนักตัวสามารถช่วยลด proteinuria และเพิ่มการทำงานของไตในผู้ป่วยเบาหวานได้⁷
6. การสูบบุหรี่
7. การใช้ยาคุมกำเนิด

กลไกการเกิดโรคไตจากเบาหวานสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก² แสดงดังรูปที่ 2 คือ

1. การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic



รูปที่ 2 กลไกการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

คำย่อ PKC: Protein kinase C, AGE: advanced glycation end products, ROS: reactive oxygen species, TGF-β: transforming growth factor-β, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, VEGF: Vascular endothelial growth factor, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1, TNF: tumor necrotic factor, ECM: extracellular matrix, GBM: glomerular basement membrane

ดัดแปลงมาจาก Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. J Med Assoc Thai 2010;93(Suppl 6):S228-41.

กลไกแรกของการเกิดโรคไตเกิดจากความดันสูงภายในหลอดเลือดไต หรือเรียกว่า intra-glomerular hypertension เป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน prostanoids, nitric oxide, vascular endothelial growth factor (VEGF) ร่วมกับการกระตุ้นระบบการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone systems (RAS) และ endothelin systems ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบควบคุมอัตโนมัติของหลอดเลือดภายในไต ภาวะ intra-glomerular hypertension ทำให้เกิด microalbuminuria, macroalbuminuria การสร้าง mesangial matrix การหนาตัวของ GBM และการเกิดพยาธิสภาพของ glomerular epithelial cells หรือ podocytes

2. การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึม

ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดโรคไต

จากเบาหวาน ระดับน้ำตาลในเลือดสูงทำให้เกิดการสร้าง glucose transporters เช่น GLUT1, GLUT4 เพิ่มขึ้น และนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไต ได้แก่ mesangial cell proliferation, hypertrophy และ apoptosis การสะสมของ mesangial matrix การหนาตัวของ GBM, endothelial cells injury, podocytes injury และสุดท้ายทำให้การทำงานของไตลดลง โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ผ่านการกระตุ้น 4 กลไกหลัก คือ protein kinase C pathway, polyol pathway, hexosamine pathway และ advanced glycation end products (AGEs)⁴ ซึ่งเป็นผลมาจากปฏิกิริยาทางชีวเคมีผ่าน nonenzymatic glycation of protein and lipids (Maillard reaction) สารประกอบส่วนแรกเป็นปฏิกิริยาระหว่างน้ำตาลกับโปรตีน ต่อจากนั้นจะเกิดปฏิกิริยา dehydration, oxidation, rearrangement และ

fragmentation ซึ่งนำไปสู่ AGEs (irreversible compound) ปฏิกิริยาดังกล่าวใช้ระยะเวลาหลายเดือนถึงหลายปี สารประกอบ AGEs ไม่สามารถถูกย่อยสลายด้วยวิธี proteolytic และมากขึ้นตามอายุของผู้ป่วย จากกลไกดังกล่าวข้างต้นสุดท้ายทำให้เกิดภาวะ oxidative stress ร่วมกับการกระตุ้นระบบ RAS จากการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ทำให้เกิดความผิดปกติของ mitochondrial electron transport chain เกิดการสร้าง **free radical** หรือ **reactive oxygen species (ROS)** ภายใน mitochondria ของเซลล์ endothelium, vascular smooth muscle, mesangial และ tubular epithelium แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ ได้แก่ ภาวะ peroxidation ของผนังเซลล์ชั้นไขมัน ภาวะ oxidation ของโปรตีน และการทำลาย DNA ของเซลล์ นำไปสู่พยาธิสภาพทางไต เห็นได้ว่าภาวะ oxidative stress ที่เกิดขึ้นเหมือนเป็นผลรวมของการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic และเมตาบอลิซึมของการเกิดโรคไตจากเบาหวาน⁸

นอกจากกลไกดังกล่าวข้างต้นแล้ว พบการเปลี่ยนแปลงของ signaling pathways, inflammatory factors และ growth factors ต่างๆ ที่มีสำคัญต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวาน ได้แก่ 12/15-lipoxygenase (12/15-LO) pathway, nuclear transcription factors, vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF-beta), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, prorenin, interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 18 (IL-18) และ tumor

necrosis factor (TNF) เป็นต้น

พยาธิสภาพทางไตจากเบาหวาน

พยาธิสภาพหลักทางไตประกอบด้วย 3 อย่าง คือ mesangial matrix expansion เป็นลักษณะ diffuse หรือ nodular glomerulosclerosis การหนาตัวของ GBM และการสะสมของ hyaline ในผนังหลอดเลือด afferent และ efferent arterioles ในผู้ป่วยบางรายพบลักษณะ nodular glomerulosclerosis มีชื่อเรียกเฉพาะว่า Kimmelstiel-Wilson lesion อย่างไรก็ตามการตรวจพบ nodular sclerosis ไม่จำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานต้องวินิจฉัยแยกโรคเสมอ ได้แก่ amyloidosis, monoclonal immunoglobulin deposition disease, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), fibrillary glomerulonephritis, immunotactoid glomerulonephritis, chronic ischemic condition เป็นต้น ซึ่งอาศัยการตรวจเพิ่มเติมจากย้อม immunofluorescence และตรวจด้วยเทคนิค electron microscopy ปัจจุบันพยาธิแพทย์ทางโรคไตได้ประชุมแล้วจัดแบ่งกลุ่มความรุนแรงของพยาธิสภาพไตตามลักษณะทาง glomeruli และ interstitial กับ vascular lesion เพื่อป้องกันอาการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย ดังแสดงตารางที่ 2 และ 3⁹

การตรวจคัดกรองโรคไตจากเบาหวาน

ผู้ป่วยเบาหวานควรได้รับการตรวจคัดกรองว่าเป็นโรคไตจากเบาหวานปีละครั้ง เริ่มตรวจหลังการวินิจฉัยเบาหวานชนิดที่ 1 เป็นระยะเวลา 5 ปี และตรวจได้เลยหลังการวินิจฉัยเบาหวานชนิดที่ 2

ตารางที่ 2 การแบ่งกลุ่มความรุนแรงของพยาธิสภาพไตจากเบาหวานตามลักษณะทาง glomerul

Class	Description	Inclusion Criteria
Class I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening	GBM > 395 nm in female and > 430 nm in male individuals 9 years of age and older
Class IIa	Mild mesangial expansion	Mild mesangial expansion in 25% of the observed mesangium
Class IIb	Severe mesangial expansion	Severe mesangial expansion in 25% of the observed mesangium
Class III	Nodular sclerosis	At least one convincing Kimmelstiel-Wilson lesion
Class IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in 50% of glomeruli Lesions from classes I through III

ดัดแปลงมาจาก Tervaert, T.W., et al., Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(4): 556-63.

ตารางที่ 3 การแบ่งกลุ่มความรุนแรงของพยาธิสภาพไตจากเบาหวานตามลักษณะทาง interstitial และ vascular lesion

Lesion	Criteria	Score
Interstitial lesions		
IFTA	No IFTA	0
	< 25%	1
	25-50%	2
	> 50%	3
Interstitial inflammation	Absent	0
	Infiltration only in relation to IFTA	1
	Infiltration in areas without IFTA	2
Vascular lesions		
Arteriolar hyalinosis	Absent	0
	At least one area of arteriolar hyalinosis	1
	More than one area of arteriolar hyalinosis	2
Presence of large vessels	-	Yes/no
Arteriosclerosis (score worst artery)	No intimal thickening	0
	Intimal thickening less than thickness of media	1
	Intimal thickening greater than thickness of media	2

ดัดแปลงมาจาก Tervaert TW, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010;21:556-63.

เนื่องจากไม่สามารถบอกระยะเวลาการเกิดโรคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ชัดเจน¹⁰

การตรวจคัดกรองว่าเป็นโรคไตจากเบาหวานอาศัยการตรวจปัสสาวะวัดค่า urinary albumin creatinine ratio (UACR) และการตรวจเลือดวัดค่า serum creatinine ร่วมกับการประเมินอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR)¹⁰

การวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานอาศัย¹⁰

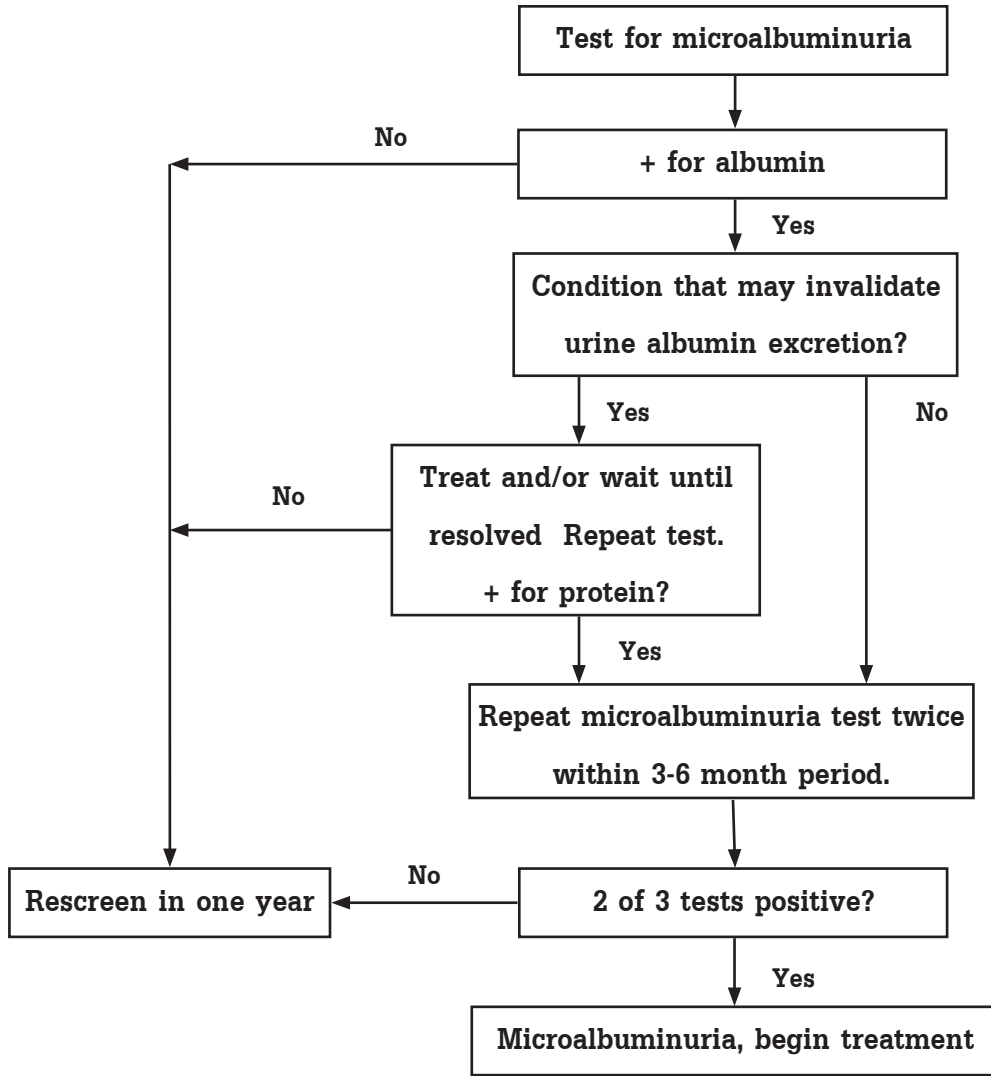
1. ตรวจพบภาวะ macroalbuminuria หมายถึงตรวจพบค่า UACR มากกว่า 300 มก./กรัม ของ creatinine
2. ตรวจพบ microalbuminuria หมายถึงตรวจพบค่า UACR 30-300 มก./กรัม ของ creatinine ร่วมกับ 1 ใน 2 ข้อ ต่อไปนี้
 - 2.1 ตรวจจอตาบพบ diabetic retinopathy
 - 2.2 ระยะของการเป็นเบาหวานนานมากกว่า 10 ปีขึ้นไปในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

โดยการวินิจฉัยภาวะ microalbuminuria หรือ macroalbuminuria ควรตรวจอย่างน้อย 2 ใน 3 ครั้ง ห่างกันใน 3-6 เดือน เนื่องจาก albuminuria อาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้ เช่น การออกกำลังกาย

ใช้ ตั้งครรภ์ หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น โดยสรุปแนวทางการวินิจฉัยภาวะ microalbuminuria แสดงในรูปที่ 3

การวินิจฉัยโรคไตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่เบาหวาน ในกรณีผู้ป่วยเบาหวานมีข้อต่อไปนี้

1. ตรวจพบ macroalbuminuria น้อยกว่า 5 ปี หลังวินิจฉัยโรคเบาหวาน อย่างไรก็ตามจะมีปัญหาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากไม่สามารถบอกระยะเวลาการวินิจฉัยโรคได้แน่นอน
2. การลดลงของการทำงานของไต หรือเกิดการเพิ่มขึ้นของ proteinuria อย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมีการลดลงของทำงานไตประมาณ 12-15 มล./นาทีต่อปี
3. มีตะกอนปัสสาวะผิดปกติ ได้แก่ acanthocytes หรือ red blood cell cast, cellular cast อย่างไรก็ตามร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานสามารถตรวจพบ microscopic hematuria ได้จากภาวะแตกของหลอดเลือดขนาดเล็กในไต หรือมีโรคร่วมได้แก่ thin basement membrane disease
4. ตรวจร่างกายไม่พบ diabetic retinopathy หรือ diabetic



รูปที่ 3 แนวทางการวินิจฉัยภาวะ microalbuminuria ในผู้ป่วยเบาหวาน

neuropathy โดยเฉพาะเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีโรคไตจากเบาหวานพบ diabetic retinopathy สูงถึงร้อยละ 90

5. มีอาการ และอาการแสดงของโรคทาง systemic disease เช่น malar rash, arthritis, photosensitivity พบในผู้ป่วย lupus nephritis

6. การลดลงของการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยา ACEI หรือ ARB ภายในระยะเวลา 2-3 เดือน

แนวทางการรักษา ในช่วง 3 ทศวรรษที่ผ่านมาได้มีความก้าวหน้าในการชะลอการพัฒนาของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในปัจจุบันการรักษาโรคไตดังกล่าวได้มุ่งเน้นที่การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และยับยั้งการทำงานของระบบ RAS ให้ดีขึ้น โดยสามารถสรุปแนวทางการรักษาเพื่อชะลอการเสื่อมของไตจากเบาหวานดังนี้

1. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ให้ระดับ hemoglobin A1C (HA1C) น้อยกว่าร้อยละ 7 สามารถลดการเกิด glomerular hypertrophy, glomerular hyperfiltration, microalbuminuria และอาจลดการเกิด macroalbuminuria ได้ จากการศึกษา DCCT ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และการศึกษา UKPDS, Kumamoto, ADVANCE และ ACCORD ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการควบคุมระดับ HA1C น้อยกว่าร้อยละ 6.5-7.0 สามารถลดการเกิดพยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดเล็กทางไตได้¹¹⁻¹⁵ โดยอ้างอิงจากการศึกษา UKPDS เมื่อระดับ HA1C ลดลงร้อยละ 1 สามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากพยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดเล็กได้ถึงร้อยละ 35¹² อย่างไรก็ตามจากการศึกษา ACCORD กลับพบว่า เมื่อควบคุมระดับ HA1C น้อยกว่าร้อยละ 6.5 มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่ม

ขึ้นได้ ดังนั้นจึงต้องพึงระวังการควบคุมระดับ HA1C น้อยกว่าร้อยละ 6.5 ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และน้ำตาลในเลือดต่ำ¹⁶

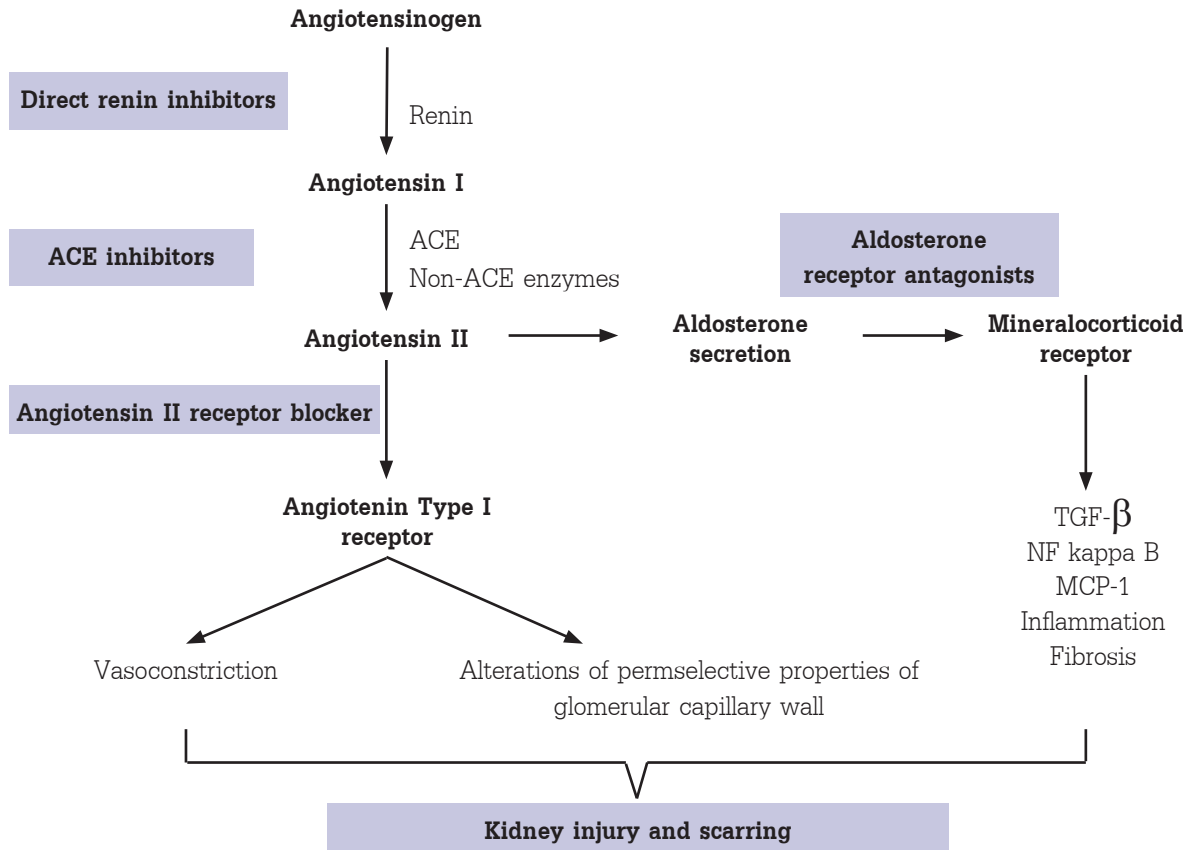
แม้ว่าผลการศึกษาในปัจจุบันของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่สามารถลดการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะ macroalbuminuria ได้ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาติดตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่หนึ่งหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับอ่อนเป็นระยะเวลา 10 ปี หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นปกติระยะเวลาสั้น พบว่าพยาธิสภาพทางไตจากเบาหวานดีขึ้นชัดเจน คือ ลดปริมาณการสะสมของ mesangial matrix ลดการหนาตัวของ GBM และ tubular basement membrane ลดรอยโรคจาก nodular sclerosis และ tubular atrophy¹⁷ ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอาจรักษาโรคไตจากเบาหวานได้ทุกระยะของการดำเนินโรค

Peroxisome proliferative activated receptor (PPAR)-gamma agonist หรือยากกลุ่ม thiazolidinediones ออกฤทธิ์เพิ่ม insulin sensitivity ผ่านการกระตุ้นการทำงานของ PPAR-gamma ในอวัยวะต่างๆ คือ ตับ กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน ยามีผลควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การเผาผลาญของไขมัน และขบวนการอักเสบในร่างกาย จากการศึกษานี้สัตว์ทดลองพบว่ายากกลุ่มนี้สามารถลดการเกิดพยาธิสภาพทางไตจากเบาหวานคือ mesangial proliferation, inflammation และ apoptosis ได้^{18,19} และการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานพบว่า ยา thiazolidinediones สามารถลดปริมาณ microalbuminuria และแนวโน้มลด macroalbuminuria ได้²⁰⁻²² เนื่องจากข้อมูลการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาขนาดเล็ก และติดตามระยะสั้นจึงต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป และการเลือกให้ยากกลุ่มนี้ต้องพึงระวังผลข้างเคียงของยาทำให้สารน้ำคั่งในร่างกายได้

2. การควบคุมความดันโลหิตสูง ควรควบคุมระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท และพิจารณาเลือกให้ยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin type 1 receptor blocker (ARB) เป็นกลุ่มแรก เนื่องจากยาสามารถลดภาวะ proteinuria และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้^{3,23,24} นอกจากนี้ยากกลุ่มนี้สามารถลดปริมาณ albuminuria และการดำเนินเข้าสู่ overt nephropathy ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะ microalbuminuria แม้ระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยเป็นปกติ²⁵ จากผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า

การใช้ยากกลุ่ม ACEI ร่วมกับ ARB สามารถลด proteinuria ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน โดยที่ระดับความดันโลหิตของสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน มากกว่าการใช้ยา ACEI เพียงอย่างเดียว²⁶ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยระยะสั้น และมีผู้ป่วยจำนวนจำกัด ขาดข้อมูลการศึกษาระยะยาวถึงผลของยา ACEI ร่วมกับ ARB ต่อการทำงานของไต และการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย รวมทั้งต้องพึงระวังผลข้างเคียงของยาจากภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง ยาลดความดันโลหิตสูงกลุ่มอื่นๆ ที่มีการศึกษาสนับสนุนว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคไตจากเบาหวาน

- **Direct renin inhibitors** Aliskiren เป็นยาต้านโปรตีนกลุ่มแรกที่ยับยั้งการทำงานของ renin ทำให้ plasma angiotensinogen ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น angiotensin I ทำให้สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ แสดงการออกฤทธิ์ของยาในรูปแบบที่ 4 ปัจจุบัน Food and Drug Administration (FDA) ของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้มีจำหน่ายยาตั้งแต่ปี 2550 จากการศึกษ Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID) Trial พบว่าการใช้ยา aliskiren ร่วมกับ ARB สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลด proteinuria ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้ดีกว่าการใช้ยา ARB กลุ่มเดียว²⁷ อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลการศึกษาระยะยาวถึงประสิทธิภาพของยาต่อการทำงานของไต และการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย
- **Aldosterone receptor antagonists** เป็นยากกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ aldosterone ในระบบ RAS โดยพบว่า aldosterone มีผลกระตุ้นการสร้าง reactive oxygen species และขบวนการอักเสบในร่างกาย aldosterone receptor antagonists (spironolactone หรือ eplerenone) สามารถลด proteinuria ได้ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB²⁸⁻³⁰ อธิบายผ่านการยับยั้งการกระตุ้น NF kappa B และลดการสร้าง MCP-1 ทำให้ขบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในโรคไตจากเบาหวานลดลง การเลือกให้ยากกลุ่มนี้ต้องพึงระวังผลข้างเคียงของยาจากภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่รับประทานยากกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที แต่อย่างไรก็ตามยากกลุ่มนี้ยังขาดข้อมูลการศึกษาระยะยาวถึงการ



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่มต่างๆ ในระบบ renin-angiotensin-aldosterone system

ลดเลือดของไตในผู้ป่วยเบาหวาน

● **Non-dihydropyridine calcium channel blockers**

คือ diltiazem และ verapamil สามารถลด proteinuria ได้ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้เหมือนกับยากกลุ่ม ACEI และ ARB และสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการลด proteinuria เมื่อใช้ร่วมกับกลุ่ม ACEI หรือ ARB³¹⁻³² อธิบายผ่านการลด intraglomerular hypertension และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของผนัง glomerular ดั้งนั้นแนะนำให้เลือกใช้ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน กรณีมีข้อห้ามของยาเลือกให้ยา ACEI หรือ ARB

3. การลดปริมาณ proteinuria

การเลือกให้ยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB เพื่อลด proteinuria เนื่องจากยาสามารถลด intraglomerular pressure จากการขยาย efferent arteriole มากกว่า afferent arteriole³³ เป้าหมายของการควบคุมระดับ proteinuria คือ น้อยกว่า 500-1,000 มก./วัน แต่ในกรณีไม่สามารถลด proteinuria ได้ตามระดับเป้าหมาย ควรพยายามปรับยาให้ระดับ proteinuria ลดมากกว่าร้อยละ 50

ก่อนรักษา เนื่องจากสามารถอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้ถึงร้อยละ 60³⁴ ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนการใช้ ACEI ร่วมกับ ARB สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลด proteinuria ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมากกว่าการใช้ยาเพียงกลุ่มเดียว^{26,35,36} หรือพิจารณาเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตสูงกลุ่มอื่นๆ ร่วมกับ ACEI หรือ ARB ได้แก่ diltiazem, verapamil, spironolactone, aliskiren ตามข้อมูลดังกล่าวข้างต้น

4. การควบคุมไขมันในเลือด

ระดับไขมันในเลือดสูงทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตเกิด glomerulosclerosis และ tubulointerstitial injury การควบคุมไขมันในเลือดด้วยยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (statins) สามารถยับยั้งการเกิด mesangial cells, vascular smooth cells proliferation และการหลั่งสาร inflammatory cytokines ที่เกิดขึ้นในพยาธิสภาพทางไตได้³⁷ รวมทั้งจาก meta analysis พบว่า ยา statins สามารถลด albuminuria โดยเฉพาะกลุ่มที่มีระดับ albuminuria มากกว่า 300 มก./วัน และอาจสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้³⁸ สำหรับข้อมูลของยากกลุ่ม statin ในผู้ป่วย

โรคไตจากเบาหวานมีจำนวนจำกัด โดยมีข้อมูลเบื้องต้นว่า statin ลด proteinuria และชะลอการเสื่อมของไตได้³⁹ ขณะที่ข้อมูลในปัจจุบันจากการศึกษา Study of Heart and Renal Protection (SHARP) พบว่า statin ร่วมกับ ezetimibe สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคเรื้อรังทั้งก่อนและหลังการบำบัดทดแทนทางไตได้ แต่ไม่สามารถป้องกันการเสื่อมของไตเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ ปัจจุบันแนะนำให้ยา statins เพื่อระดับ LDL-cholesterol น้อยกว่า 100 มก./ดล. เช่นเดียวกันกับผู้ป่วยไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน จึงมีแนวโน้มปรับระดับเป้าหมายของ LDL-cholesterol ต่ำกว่า 70 มก./ดล. อย่างไรก็ตามต้องพึงระวังผลข้างเคียงที่สำคัญของ statins คือ rhabdomyolysis โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ใช้ยา statins ร่วมกับ fibrates

นอกจากยาในกลุ่ม statin แล้ว จากการศึกษาระบาดวิทยา Diabetic Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) พบว่า ยาในกลุ่ม fibrates สามารถลดอัตราการเกิด microalbuminuria ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้⁴⁰ โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการยับยั้งขบวนการอักเสบภายในไต ลดพยาธิสภาพทางไตจาก glomerular hypertrophy, mesangial matrix expansion และการสร้าง type 1 collagen ของ mesangial cells ผ่านการเพิ่มการทำงานของ peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha⁴¹

5. การจำกัดอาหารโปรตีน

การจำกัดอาหารโปรตีน โดยรับประทาน 0.8 กรัม/กก.ต่อวัน สามารถชะลอการเสื่อมของไต และป้องกันการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้^{42,43} แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาดังกล่าวติดตามระยะสั้น และมีจำนวนผู้ป่วยจำกัด ดังนั้นอาจจะไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน รวมทั้งต้องพึงระวังในผู้ป่วยเบาหวานส่วนหนึ่งมีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วยอาจจะเกิดผลเสียจากการจำกัดอาหารโปรตีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

6. การจำกัดเกลือในอาหาร

การจำกัดเกลือในอาหาร หรืออาหารรสเค็ม สามารถช่วยควบคุมระดับความดันโลหิตสูงได้ และจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน พบว่าการจำกัดเกลือในอาหารสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการลด proteinuria ของยา ACEI หรือ ARB ได้^{44,45} แนะนำควรจำกัดโซเดียมในอาหารน้อยกว่า 100 meq/วัน ซึ่งสามารถประเมิน และติดตามการจำกัดเกลือในอาหาร ของผู้ป่วยจากการ

ตรวจวัดระดับโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงได้

7. การควบคุมน้ำหนักตัว

การลดน้ำหนักตัวสามารถลด proteinuria ได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก./ตารางเมตร) และประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยวินิจฉัยโรคเบาหวานร่วมด้วย หลังการลดน้ำหนักสามารถลด proteinuria ได้ถึงร้อยละ 30⁴⁶ แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงผลของการควบคุมน้ำหนักตัวต่อการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน เป้าหมายของดัชนีมวลกายในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานควรอยู่ในช่วง 18.5-24.9 กก./ม²

จากหลักฐานการศึกษาระบาดวิทยาในปัจจุบันของการรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำเป็นต้องควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรค ได้แก่ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด HA1c น้อยกว่าร้อยละ 7 ควบคุมความดันโลหิตสูงน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท โดยเลือกใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นกลุ่มแรก ควบคุมไขมันในเลือดด้วยยาในกลุ่ม statins เพื่อระดับ LDL-cholesterol น้อยกว่า 100 มก./ดล. จำกัดอาหารโปรตีนไม่เกิน 0.8 มก./กก. ต่อวัน จำกัดเกลือในอาหาร ออกกำลังกาย และงดการสูบบุหรี่ ซึ่งจากการศึกษา Steno 2 Study หลังจากการใช้ยา ACEI หรือ ARB และควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ตามเป้าหมาย สามารถลด microalbuminuria และอัตราการเกิด overt nephropathy ร้อยละ 60 เทียบกับกลุ่มที่รักษาตามมาตรฐานทั่วไป และจากการติดตามผู้ป่วยต่อเนื่อง 13 ปี พบว่า กลุ่มที่ควบคุมปัจจัยเสี่ยงอย่างเคร่งครัดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย (Hazard ratio 0.54; 95% confidence interval [CI], 0.32 to 0.89; P = 0.02) และลดอัตราการเกิดโรคไตจากเบาหวาน (relative risk, 0.44; 95% CI, 0.25 to 0.77; P = 0.004) และอัตราการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย⁴⁷

บทบาทของยาใหม่ๆ ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตามกลไกการกำเนิดโรคของโรคไตจากเบาหวาน ได้แก่ TGF-beta inhibitors, AGE inhibitors, protein kinase C inhibitors, aldose reductase inhibitors, sulodexide, pentoxifylline, avosentan เป็นต้น สามารถลดความรุนแรงของพยาธิสภาพทางไต ลด albuminuria หรือ proteinuria และอาจชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้⁴⁸ อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง และในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำนวนจำกัด ติดตามระยะสั้น ดังนั้นจำเป็นต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Ngarmukos C, et al. Thailand diabetes registry project: prevalence, characteristics and treatment of patients with diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2006;89(Suppl 1):S37-42.
2. Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai* 2010;93(Suppl 6):S228-41.
3. Mogensen CE, CK Christensen, E Vittinghus. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32(Suppl 2):64-78.
4. Adler AI, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003;63:225-32.
5. Rudberg S, B Persson, G Dahlquist. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy--an 8-year prospective study. *Kidney Int*, 1992;41:822-8.
6. Schmidt K, et al. Large glomerular size in Pima Indians: lack of change with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1992;3: 229-35.
7. Saiki A, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1115-20.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
9. Tervaert TW, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556-63.
10. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl 2):S12-154.
11. Satirapoj B, et al. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:253-8.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
13. Supasynhd O, et al. Nutritional status of twice and thrice-weekly hemodialysis patients with weekly Kt/V > 3.6. *J Med Assoc Thai* 2009;92:624-31.
14. Sithinamsuwan P, et al. Exertional heatstroke: early recognition and outcome with aggressive combined cooling--a 12-year experience. *Mil Med* 2009;174:496-502.
15. Aramwit P, et al. Oxymetholone ameliorates insulin sensitivity in maintenance hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Clin Nephrol* 2009;71:413-22.
16. Satirapoj B, et al. Effect of angiotensin II receptor blockers on insulin resistance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:342-7.
17. Fioretto P, et al. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 2006;69:907-12.
18. Weissgarten J, et al. Apoptosis and proliferation of cultured mesangial cells isolated from kidneys of rosiglitazone-treated pregnant diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1198-204.
19. Tang SC, et al. Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy and the role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1633-43.
20. Agarwal R, et al. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:285-92.
21. Bakris GL, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006;24:2047-55.
22. Imano E, et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998;21:2135-9.
23. Parving HH, et al. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;60:228-34.
24. Satirapoj B, et al. The correlation of insulin resistance and renal function in non diabetic chronic kidney disease patients. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 3):S97-104.
25. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia* 1996;39:587-93.
26. Jacobsen P, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-80.
27. Parving HH, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
28. van den Meiracker AH, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006;24:2285-92.
29. Mehdi UF, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2009;20:2641-50.
30. Epstein M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940-51.
31. Bakris GL, BW Barnhill, R Sadler. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992;41:912-9.
32. Bakris GL, et al. Calcium channel blockers versus other

- antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-50.
33. Wilde B, et al. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2010.
34. Atkins RC, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7.
35. Song JH, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:683-9.
36. Mogensen CE, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*, 2000;321:1440-4.
37. Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:571-6.
38. Douglas K, PG O'Malley, JL Jackson. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-24.
39. Tonolo G, et al. Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int* 2006;70:177-86.
40. Ansquer JC, et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-93.
41. Park CW, et al. PPARalpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney Int* 2006;69:1511-7.
42. Zeller K, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324:78-84.
43. Hansen HP, et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-8.
44. Houlihan CA, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:663-71.
45. Esnault VL, et al. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:474-81.
46. Morales E, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319-27.
47. Gaede P, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
48. Decleves AE, K Sharma. New pharmacological treatments for improving renal outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:371-80.

