

Pathophysiology and Health Effects of Aging Kidneys

Chokchai Chaovarin

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Neurological Institute of Thailand, Bangkok, Thailand

Abstract

The prevalence of an aging population poses a significant challenge globally. As individuals grow older, there is a notable decrease in their glomerular filtration rate (GFR), declining at a rate of approximately 1 ml/minute/1.73 m² each year. By the age of 70, the average GFR typically falls to around 60 ml/minute/1.73 m². This decline in kidney function has profound implications for the health of older adults and can significantly impact family dynamics. Aging kidneys are characterized by shrinkage in the size of the kidneys and the development of glomerulosclerosis, tubular atrophy, and interstitial fibrosis. The reduction in kidney function leads to electrolyte imbalances, fluid retention, and an increased susceptibility to acute kidney injury. The aging process of the kidneys is intricately linked to cellular senescence, which involves cell cycle arrest, resistance to apoptosis, and the secretion of pro-inflammatory factors such as the senescence-associated secretory phenotype. Additionally, aging kidneys exhibit heightened fibrosis and altered vascular responses. There is currently no specific treatment proven to halt the decline in kidney function associated with aging. Therefore, the cornerstone of caring for elderly individuals with aging kidneys lies in close monitoring and management of co-existing conditions and complications. By prioritizing proactive healthcare measures, healthcare professionals can optimize the well-being of aging populations facing kidney-related challenges.

Keywords: CKD; elderly; chronic kidney disease; kidney failure

Corresponding author: Chokchai Chaovarin

Email: dchvr@nit.go.th

Received: 12 February 2024; *Revised:* 1 April 2024; *Accepted:* 10 April 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

พยาธิสรีรวิทยาและผลต่อสุขภาพของภาวะไตชรา ในผู้สูงอายุ

โชคชัย เขาวรินทร์

สาขาโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ สถาบันประสาทวิทยา

บทคัดย่อ

สังคมผู้สูงอายุเป็นปัญหาสำคัญที่หลายประเทศต้องเผชิญอยู่ในขณะนี้ เมื่ออายุเพิ่มขึ้นพบว่าการลดลงของอัตราการกรองของไตเฉลี่ยปีละ 1 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร และเมื่อมีอายุ 70 ปี พบว่าอัตราการกรองของไตเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ภาวะไตชรา (ageing kidney) เป็นการเสื่อมของไตตามอายุ ซึ่งส่งผลกระทบต่อสุขภาพและความเป็นอยู่ของผู้สูงอายุ ในภาวะไตชรานั้นพบว่ามีขนาดเล็กลง และมีการเกิดขึ้นของ glomerulosclerosis, tubular atrophy และ interstitial fibrosis เมื่ออัตราการกรองของไตลดลงไปเรื่อย ๆ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเกลือแร่ และการคั่งของเกลือของสารน้ำ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะไตชราเกิดจากกระบวนการชราในระดับเซลล์ (cellular senescence) ทำให้เกิด cell cycle arrest, resistance to apoptosis และการหลั่งสารเร่งความชรา senescence-associated secretory phenotype (SASP) การกระตุ้นให้เกิดการความอักเสบ และเกิดเป็นพังผืดในที่สุด ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาที่จำเพาะเจาะจงที่สามารถยับยั้งภาวะไตชราได้ ดังนั้นการติดตามผู้สูงอายุอย่างใกล้ชิด การดูแลรักษาโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อนของโรคไตเรื้อรัง ยังคงเป็นแนวทางหลักในการดูแลผู้สูงอายุที่มีภาวะไตชรา

คำสำคัญ: อายุมาก; แก่; ไตวาย; ไตเสื่อม; โรคไตเรื้อรัง; พังผืดในไต

บทนำ

ความชรา (aging) เกิดจากการเสื่อมสภาพอย่างค่อยเป็นค่อยไปในระดับเซลล์ ทำให้การทำงานของอวัยวะต่างๆผิดปกติไป ได้แก่ มีกระบวนการซ่อมแซมลดลงและสูญเสียการควบคุมสมดุลของร่างกาย ในยุคปัจจุบันมนุษย์มีอายุขัยที่ยืนยาวขึ้นเนื่องจากมีความเป็นอยู่ที่ดีขึ้น มีวิวัฒนาการทางการแพทย์ที่ก้าวหน้า สภาพสังคมสูงวัยจึงเป็นปัญหาระดับโลกที่นับวันจะทวีความรุนแรงขึ้น สถานการณ์ผู้สูงอายุในประเทศไทยได้รายงานไว้ว่ามีประชากรสูงอายุ 12 ล้านคนจาก 66.5 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 18 โดยมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้น¹ ไตเป็นอวัยวะที่มีอัตราการกรอง (glomerular filtration rate, GFR) ลดลงเมื่อมีอายุที่มากขึ้น โดยเมื่อร่างกายมีอายุเพิ่มขึ้นทุกๆ 1 ปี จะมี GFR ลดลงเฉลี่ย 1 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ดังแสดงในรูปที่ 1 นอกจากนี้

ยังมีความผิดปกติของหน้าที่ในการขับของเสีย การควบคุมกรด-ด่าง และสมดุลเกลือแร่

การลดลงของ GFR เริ่มมีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้นตั้งแต่อายุ 30-40 ปี และจะมีการลดลงที่เร็วขึ้นเมื่ออายุมากกว่า 70 ปี ความชราทำให้เกิดการลดลงของหน่วยไต (nephron) นอกจากนี้ยังมีการลดลงของ renal plasma flow และ glomerular capillary plasma flow rate ด้วย จากการศึกษาพบว่าเมื่อมีอายุ 70 ปี จะมี GFR โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร โดยค่าอัตราการกรองที่น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตรนี้ เกิดจากการสูญเสียหน่วยไตไปร้อยละ 50^{2, 3} และเป็นระดับที่เข้าสู่ระยะไตเสื่อมเรื้อรัง ซึ่งโรคไตเรื้อรังนี้ส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้สูงอายุทั้งทางกายและจิตใจ เป็นปัญหาที่สำคัญของสังคมไปจนถึงระดับประเทศ

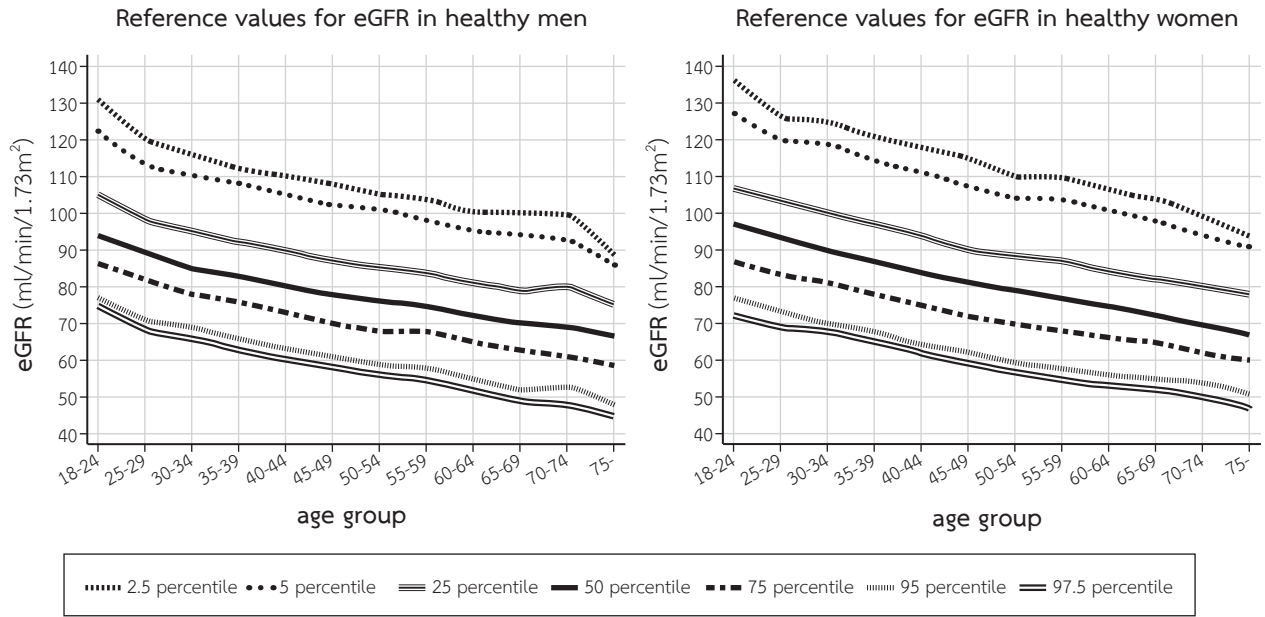
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: โชคชัย เขาวรินทร์

อีเมล: dchvr@nit.go.th

รับบทความ: 12 กุมภาพันธ์ 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 1 เมษายน 2567; รับผิดชอบ: 10 เมษายน 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.



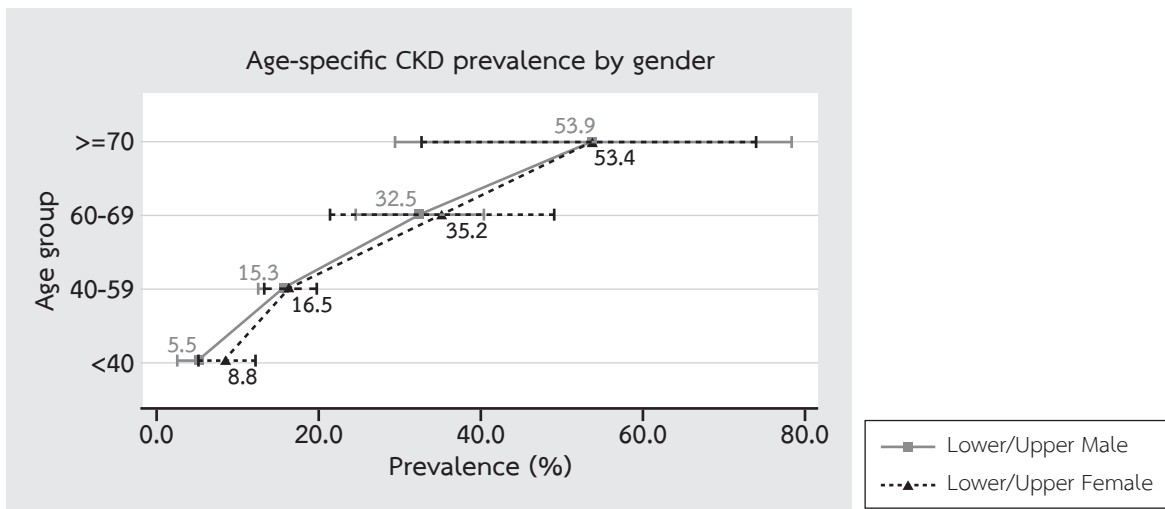
รูปที่ 1 การลดลงของอัตราการกรองของไตเมื่อมีอายุมากขึ้นจำแนกตามเพศ (ดัดแปลงจาก²)

Aging kidney ยังไม่มีคำจำกัดความภาษาไทย ผู้นิพนธ์จึงขอใช้คำว่า “ไตชรา” ซึ่งหมายถึงความเสื่อมของไตตามอายุโดยที่ไม่ได้เกิดจากโรคร่วมหรือปัจจัยแทรกซ้อนอื่นๆ ภาวะไตชรานี้มีความเสื่อมลงทั้งลักษณะทางกายภาพของไตและหน้าที่การทำงานของไต ผู้นิพนธ์จึงได้รวบรวมหลักฐานทางงานวิจัยและทบทวนอย่างเป็นระบบเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจกลไกการเกิดภาวะไตชรา ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดขึ้นตามมา รวมไปถึงแนวทางการดูแลรักษาการเสื่อมของไตในผู้ป่วยสูงอายุ

ระบาดวิทยา

จากการศึกษาของ Thai SEEK study (Thai screening and

early evaluation of kidney disease) ที่ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2010⁴ พบความชุกของโรคไตเรื้อรังในประชากรไทยร้อยละ 17.5 และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นจากในอดีต โดยกรุงเทพมหานครเป็นจังหวัดที่มีความชุกสูงสุดร้อยละ 24 ภาคเหนือและอีสานมีความชุกของโรคไตเรื้อรังมากกว่าภาคกลางและใต้ และพบว่าความชุกของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยผู้สูงอายุ 60-69 ปี มีความชุกร้อยละ 33-35 และอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป มีความชุกร้อยละ 53-54 ดังแสดงในรูปที่ 2 โดยปัจจัยเสี่ยงที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง คือ อายุ เพศ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และการใช้ยาสมุนไพรร



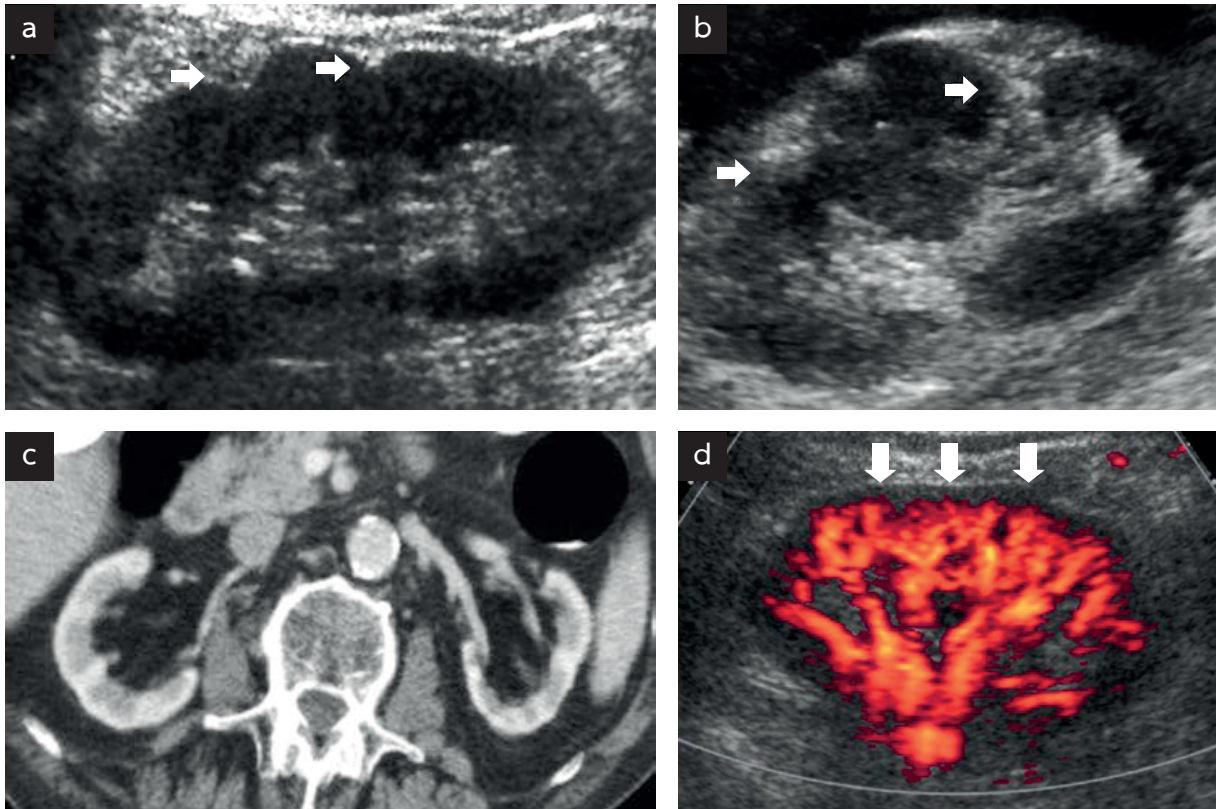
รูปที่ 2 ความชุกของโรคไตเสื่อมเรื้อรังในประชากรไทยแจกแจงตามอายุ (ดัดแปลงจาก⁴)

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของไต

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางมหกายวิภาค

จากการศึกษาด้วยวิธีอัลตราโซโนกราฟี CT scan (computer tomography) และ MRI (magnetic resonance imaging) ในประชากรที่มีสุขภาพดีและไม่มีโรคร่วมที่อาจทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังจำนวน 665 รายพบว่า เมื่ออายุมากขึ้นจะมีความหนาของเนื้อไตที่ลดลงร้อยละ 10 ทุกๆ 10 ปี⁵ และมีการศึกษายืนยันต่อมา

ว่าภายหลังจากอายุ 50 ปี จะมีการลดลงของปริมาตรของไตเฉลี่ย 22 ตารางเซนติเมตร ทุกๆ 10 ปี⁶ ขนาดไตที่เล็กลงนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง เมื่ออายุ 80 ปี จะมีมวลเนื้อไต (renal mass) ลดลงร้อยละ 20-25 เมื่อมีการลดลงของขนาดไต มักพบว่าการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันใน renal sinus เพิ่มขึ้น เรียกว่า fatty kidney ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูง⁷



รูปที่ 3 a) และ b) อัลตราโซโนกราฟีของไตของผู้สูงอายุ แสดงให้เห็นว่าขอบไตไม่เรียบ (irregular surface) และไม่สามารถแยกชั้นคอร์เทกแยกออกจากเมดัลลา (loss of corticomedullary junction) C) ภาพซีทีสแกน แสดงให้เห็นชั้นคอร์เทกที่บางลง ขนาดไตเล็กลง และมีไขมันแทรกที่ renal sinus d) doppler renal ultrasonography พบมีการลดลงของ blood flow ในชั้นคอร์เทก

นอกจากขนาดไตลดลงแล้วยังพบว่าอาจมีถุงน้ำแบบธรรมดา (simple cyst) ได้ที่ไตข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้ง 2 ข้าง โดยจะเริ่มพบถุงน้ำได้ตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไป simple cyst มักไม่ก่อให้เกิดอันตรายและไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง มีบางรายงานพบว่าการมี simple cyst อาจจะสัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูง

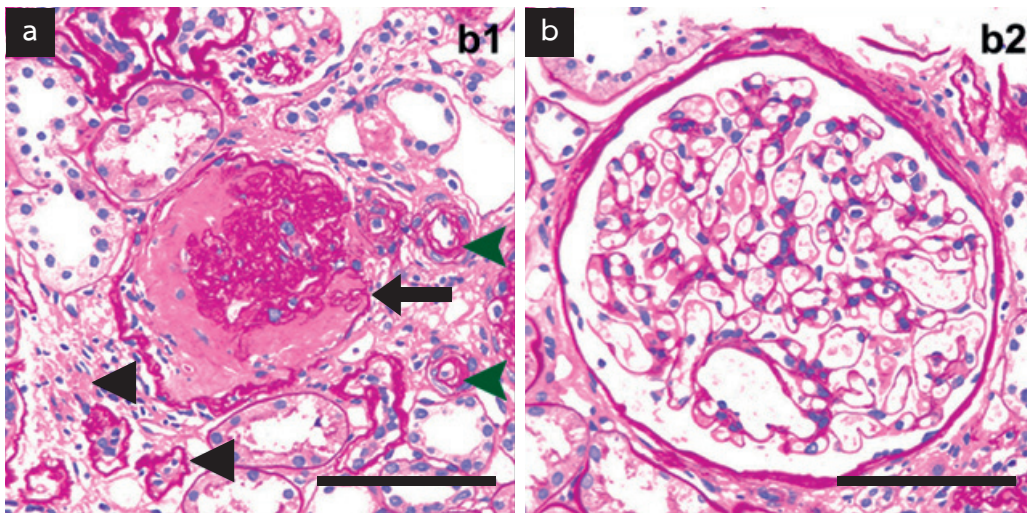
การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางจุลกายวิภาค

ในระดับจุลกายวิภาคพบว่าภาวะไตชราจะมีการเกิด nephrosclerosis พบการหนาตัวของ glomerular basement membrane,

mesangial broadening มีการสะสมของ extracellular matrix โดย nephrosclerosis ถือว่าเป็นจุดเด่น (hallmark) ของ ageing related kidney disease แม้ว่า nephrosclerosis เป็นลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับความดันโลหิตสูง แต่จากการศึกษาด้วยการตรวจชิ้นเนื้อไต (kidney biopsy) ในผู้บริจาคไตที่มีชีวิต 1203 รายพบลักษณะ nephrosclerosis สัมพันธ์กับผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดีได้โดยไม่มีโรคความดันโลหิตสูง¹⁰ การไตมีพยาธิสภาพเป็น nephrosclerosis ซึ่งประกอบไปด้วย global sclerosis, interstitial fibrosis และ tubular atrophy นั้น

ส่งผลให้ glomerulus ที่ยังปกติต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อชดเชย หน่วยไตที่เสียไป ทำให้เกิด glomerulomegaly และการ

เปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดภายในไต ได้แก่ intimal thickening, arteriolar hyalinosis ดังแสดงในรูปที่ 4

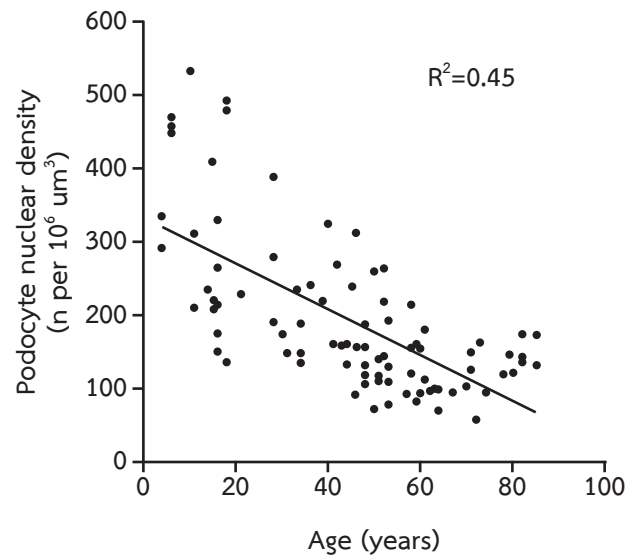


รูปที่ 4 a) ลูกศร แสดง ischemic glomeruli เกิดเป็น global sclerosis และหัวลูกศรแสดง tubular atrophy และ interstitial fibrosis, b) glomerulomegaly (ดัดแปลงจาก¹¹)

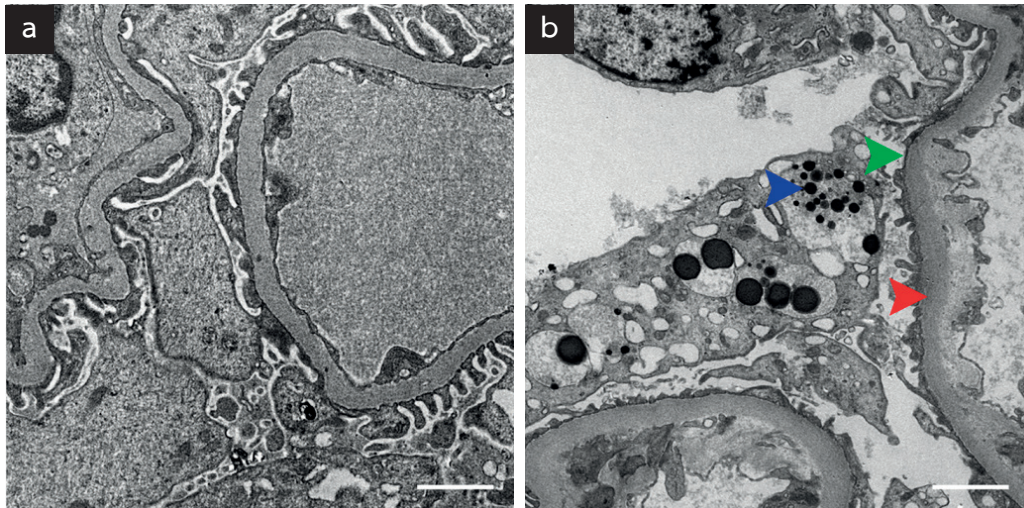
การเปลี่ยนแปลงในชั้นเมตลลาเกิด kidney fibrosis จากการสะสมของ collagen ชนิดที่ 1 และ 3 เนื่องจากไตชั้นเมตลลา มีเลือดมาเลี้ยงน้อยกว่าชั้นคอร์เทคจึงเป็นบริเวณที่ขาดออกซิเจนได้ง่าย จึงเกิดการสร้าง oxidative stress มีการกระตุ้นความอักเสบ มีเม็ดเลือดขาวเข้ามาสะสมและกระตุ้น matrix metalloproteinase 1 (MMP1) inhibitor ทำให้เกิด kidney fibrosis มากขึ้นจนเป็นวงจรแบบ vicious cycle

โพโดไซต์ (podocyte) คือเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบของกระบวนการ glomerular filtration ซึ่งมี glomerular basement membrane ชั้นกลางระหว่างเซลล์โพโดไซต์และเอนโดทีเลียลเซลล์ (endothelial cell) โพโดไซต์มีลักษณะจำเพาะที่เป็นเซลล์ที่ไม่สามารถแบ่งตัวได้อีกเมื่อเกิดการบาดเจ็บหรือการทำลายเซลล์ เมื่อมีการบาดเจ็บของโพโดไซต์จะส่งผลให้เกิด foot process effacement การกรองของโกลเมอรูลัสเสียสภาพ เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะและนำไปสู่การเสื่อมของไต ผู้ที่เข้าสู่วัยชราพบว่ามีปริมาณของเซลล์โพโดไซต์ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 0.9 ต่อปี⁶ ดังแสดงในรูปที่ 5 การเสื่อมสภาพของโพโดไซต์ทำให้เกิด mesangial matrix expansion และ global glomerulosclerosis ลักษณะทางจุลกายวิภาคจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบ podocyte

hypertrophy, foot process effacement, podocyte detachment และ cytoplasmic absorption droplet ดังแสดงในรูปที่ 6



รูปที่ 5 การลดลงของโพโดไซต์ตามอายุที่มากขึ้น (ดัดแปลงจาก⁶)



รูปที่ 6 a) โปโดไซตในไตปกติ b) โปโดไซตในไตผู้สูงอายุซึ่งพบลักษณะ foot process effacement, cell detachment, glomerular basement membrane thickening และ cytoplasmic absorption droplet ดัดแปลงจาก¹¹

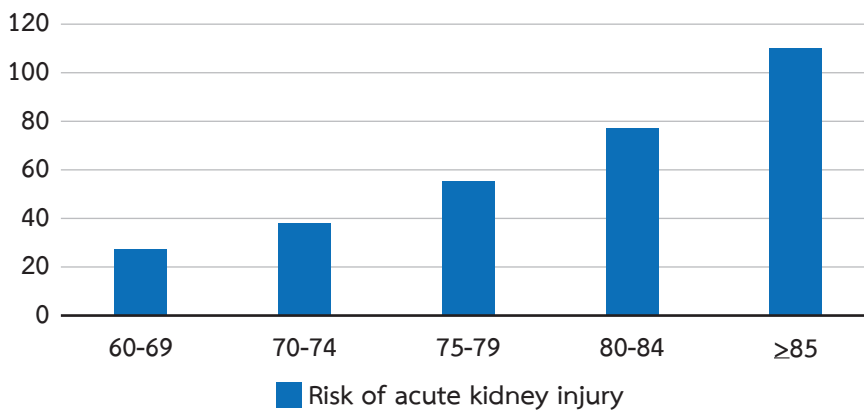
ลักษณะทางคลินิก

ภาวะไตชราจะมีการลดลงของ GFR เฉลี่ยปีละ 1 (0.4-2.6) มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร โดยสามารถวินิจฉัยได้จากการส่งตรวจค่า เซรั่มครีเอตินิน หากผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วม เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง หรือโรคแทรกซ้อนอื่นๆ ที่มีผลต่อไต อาจจะทำให้มีการลดลงของ GFR มากกว่าค่าเฉลี่ยดังกล่าว อีกทั้งการพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดแสดงว่ามีการเสื่อมของไต และหากยังมีโปรตีนรั่วมากก็ยิ่งเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ภาวะไตชรายังมีการเสื่อมของท่อไต (renal tubule) ทำให้สูญเสียหน้าที่ในการควบคุมสมดุลปริมาณและความเข้มข้นของปัสสาวะ การควบคุมการดูดซึมกลับ โซเดียม

โพแทสเซียมและสมดุลกรด-ด่าง โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในภาวะไตชรามีดังนี้

ไตวายเฉียบพลัน

ความชราเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) และพบว่าสัมพันธ์กับการฟื้นฟูการทำงานของไตที่ลดลงภายหลังการเกิดไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยสูงอายุที่เกิดไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงที่จะต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย จากการเก็บข้อมูลของ USRDS 2017 (US renal data system) พบว่ายิ่งผู้ป่วยมีอายุมากขึ้นยิ่งมีความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันดังแสดงในรูปที่ 7 การเกิดไตวายเฉียบพลันเองก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตชราที่เร็วขึ้น (ageing kidney related post-acute kidney injury)



รูปที่ 7 ความชุกของไตวายเฉียบพลันแจกแจงตามช่วงอายุ

โรคไตเรื้อรัง

ไตขามีผลทำให้อัตราการกรองของไตลดลง และโรคไตเรื้อรังจากภาวะไตขามีลักษณะที่ค่อยๆ ตามเวลาที่ผ่านไปเมื่อเข้าสู่ระยะสุดท้ายจะเกิดการคั่งของยูริคที่อกซิม เกิดอาการบวม เบื่ออาหาร น้ำหนักลด คั้นตามผิวหนัง ความดันโลหิตสูง และภาวะโลหิตจางได้ นอกจากนี้ยังจำเป็นต้องปรับขนาดยาบางชนิดตามการทำงานของไตที่ลดลง เพื่อหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียงจากการสะสมของยาในร่างกาย โรคไตเรื้อรังยังมีผลต่อการควบคุมสมดุลแคลเซียม ฟอสเฟต พบการขาดวิตามินดี และภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ส่งผลให้เกิดภาวะกระดูกเปราะบาง แคลเซียมเกาะในผนังหลอดเลือด ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย เพิ่มความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้มและทุพพลภาพ

ความผิดปกติในการทำงานของท่อไต

1. ผลต่อ concentrating และ diluting ability

ไตของผู้สูงอายุสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นได้สูงสุด (maximum concentrating ability) จาก 1200 เหลือ 800 มิลลิออสโมล/ลิตร ส่วนความสามารถในการเจือจางปัสสาวะสูงสุด (maximum diluting ability) ก็ลดลงจาก 50 เป็น 100 มิลลิออสโมล/ลิตร¹²⁻¹⁵ ส่งผลให้ผู้สูงอายุปัสสาวะบ่อยทั้งช่วงเวลากลางวัน และกลางคืน (nocturnal polyuria) จากการศึกษาการทำงานของท่อไตในสัตว์ทดลองพบว่ามีการลดลงของ V₂ receptor, AQP2 (aquaporin 2), serine 256-phosphorylated AQP2, AQP3 (aquaporin 3), NKCC2 (sodium potassium 2 chloride channel), UT-A1 (urea transporter A1) และ UT-B (urea transporter B) ในชั้นเมดัลลูลา¹⁶ ส่งผลให้ผู้สูงอายุทนต่อภาวะขาดน้ำได้ลดลง และมีโอกาสเกิดไตวายเฉียบพลันได้ง่ายขึ้น

2. ผลต่อการควบคุมสมดุลโซเดียม

ภาวะไตขาส่งผลให้มีโอกาสเกิดโซเดียมในเลือดต่ำได้ง่ายขึ้น โดยพบความชุกของ hyponatremia ในผู้สูงอายุที่มีไตเสื่อมเรื้อรังร้อยละ 13¹⁷ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่แก่พบว่าการลดลงของ Na-Cl transporter และ epithelial Na channel ในท่อไต¹⁸ ส่งผลให้การดูดกลับโซเดียมลดลงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำ จึงควรระมัดระวัง การใช้ยาในกลุ่ม Thiazide ในผู้ป่วยสูงอายุ เพราะสามารถทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้ง่ายกว่าคนปกติ

3. ผลต่อการควบคุมสมดุลโพแทสเซียม

ผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ง่ายขึ้นจาก 5 กลไกคือ

1. ผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะดื่มน้ำน้อยและเกิดภาวะขาดน้ำ ทำให้มีปริมาณโซเดียมไปยังท่อไตส่วนปลายลดลง (decreased distal urine flow) ทำให้การขับโพแทสเซียมออกจากไตได้ลดลง
2. ไตมีอัตราการกรองที่ลดลง เมื่ออัตราการกรองน้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ความสามารถในการขับโพแทสเซียมจะลดลงอย่างชัดเจน
3. มีการลดลงของ epithelial Na channel (ENaC) ในท่อไต ส่งผลให้มีขับโพแทสเซียมออกจาก ROMK channel ลดลง
4. มีการตอบสนองต่อ renin ลดลง จึงเกิดภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism
5. มักได้รับยาในกลุ่ม potassium sparing diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB), และ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาความชุกของภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism ในผู้สูงอายุ แต่มีการศึกษาผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และมี hyperkalemia และ/หรือ hyponatremia พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ hypoaldosteronism ร้อยละ 55 และมีเซรัมโพแทสเซียมเฉลี่ย 5.4 มม. โมล/ลิตร¹⁹ ผู้ป่วยที่มี hyponatremia hyperkalemia และ/หรือ metabolic acidosis เป็นลักษณะทางคลินิกที่แพทย์ผู้รักษาควรนึกถึงภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism ในผู้สูงอายุ ซึ่งภาวะนี้มีกลไกการเกิดหลายกลไก ได้แก่ ผู้สูงอายุมีกระบวนการเปลี่ยน pro-renin เป็น renin ลดลง, มีกระกระตุ้น sympathetic activity ลดลง, มี volume expansion ทำให้มีการสร้าง atrial natriuretic peptide มากขึ้น รวมถึงการใช้ยาในกลุ่ม beta-blocker หรือ NSAIDs ส่งผลให้มีการลดลงของ renin activity และ aldosterone activity²⁰

การวินิจฉัย

อ้างอิงจากข้อแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองค่าอัตราการกรองของไตอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป พร้อมทั้งตรวจอัลบูมินในปัสสาวะโดยใช้แถบสีจุ่ม (dipstick) และเมื่อผู้ป่วยมี eGFR < 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ควรมีการตรวจติดตามดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความถี่ในการตรวจติดตาม

ระยะของโรคไตเรื้อรัง	ความถี่ในการตรวจ eGFR
1	ทุก 12 เดือน หรือทุก 6 เดือนถ้าพบมี UACR > 300 มก./กรัม หรือ UPCR > 500 มก./กรัม
2	
3a	ทุก 6 เดือน หรือทุก 4 เดือนถ้าพบมี UACR > 300 มก./กรัม หรือ UPCR > 500 มก./กรัม
3b	ทุก 6 เดือน หรือทุก 4 เดือนถ้าพบมี UACR > 30 มก./กรัม หรือ UPCR > 150 มก./กรัม
4	ทุก 4 เดือน หรือทุก 3 เดือนถ้าพบมี UACR > 300 มก./กรัม หรือ UPCR > 500 มก./กรัม
5	ทุก 1-3 เดือนตามอาการ

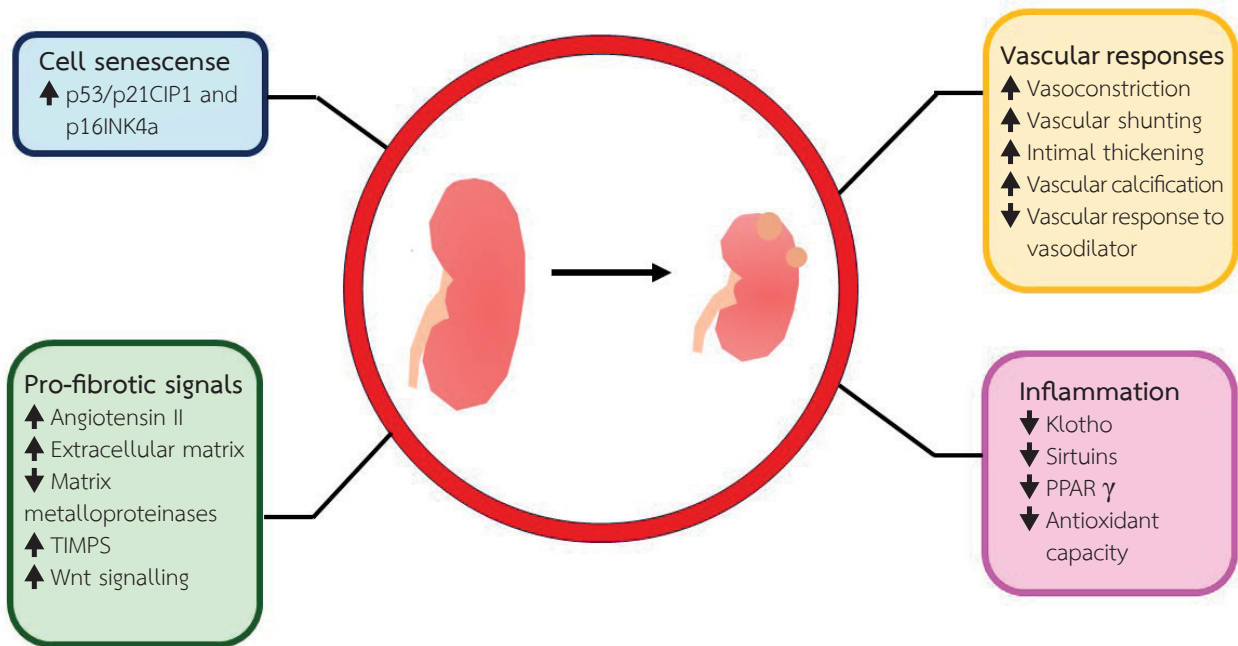
UACR, urine albumin creatinine ratio; UPCR, urine protein creatinine ratio

นอกจากนี้ผู้สูงอายุที่มีภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) การวัดอัตราการกรองของไตด้วยค่าเซรั่มครีเอตินินให้ได้ค่าที่สูงกว่าความเป็นจริง (overestimation) ในกรณีนี้การใช้ ซิสเตตินซี (cystatin C) ในการวัดอัตราการกรองของไตมีความแม่นยำมากกว่าการใช้ค่าเซรั่มครีเอตินิน²¹

กลไกการเกิดโรค

ไตชราเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์และโมเลกุล

ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาตามธรรมชาติ โดยมีปัจจัยทางพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม สถานะทางเศรษฐศาสตร์ ร่วมด้วย โดยกระบวนการหลักที่นำไปสู่ภาวะไตชราคือการสูญเสียหน่วยไต และการเกิดพังผืดภายในไต พยาธิสรีรวิทยาระดับเซลล์เกิดจาก 4 กระบวนการได้แก่ กระบวนการชราในระดับเซลล์ การกระตุ้น pro-fibrotic signal การตอบสนองของหลอดเลือดต่อวัยชรา และการกระตุ้นความอักเสบแสดงในรูปที่ 8



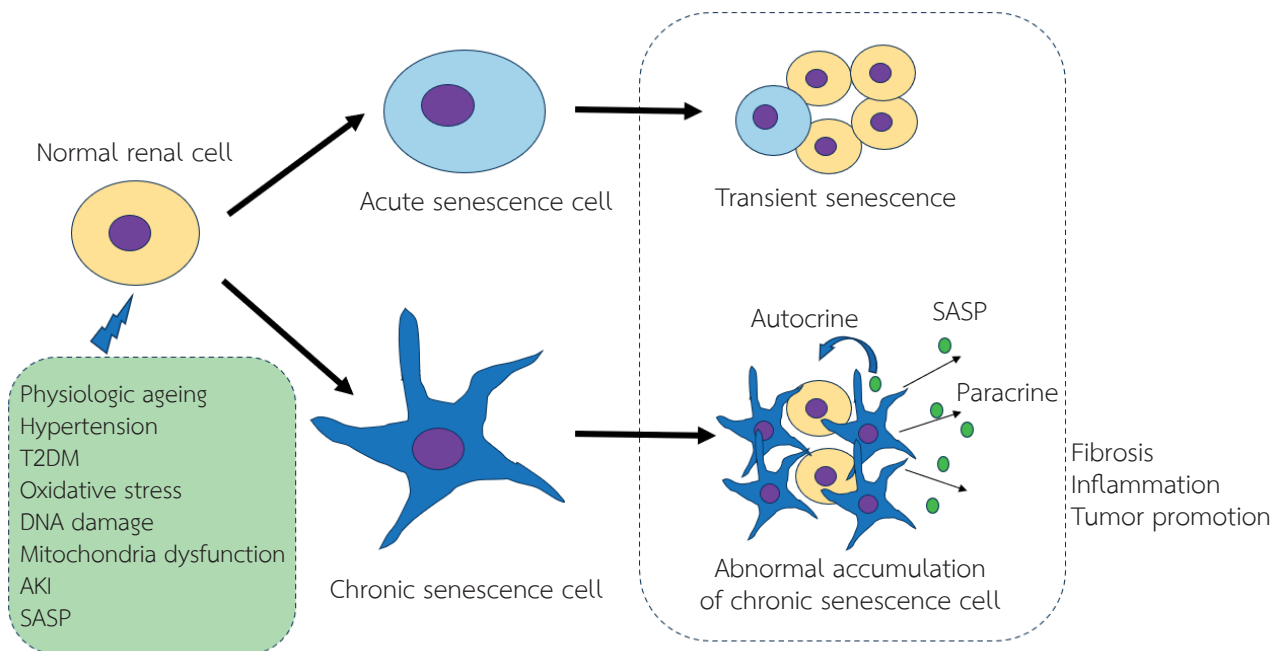
รูปที่ 8 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดไตชรา

TIMPS, tissue inhibitors of metalloproteinases; PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

กระบวนการชราในระดับเซลล์

กระบวนการชราในระดับเซลล์ (cell senescence) แบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ การชราตามวัย (physiologic ageing) และการชราจากภาวะเครียด (stress-induced premature senescence, SIPS) ซึ่งเกิดได้จาก อนุมูลอิสระ (oxidative stress) การทำงานของไมโทคอนเดรียที่ผิดปกติ การทำลาย DNA การเปลี่ยนแปลงของ epigenetic stress และสารหลังความชรา (senescence-associated secretory phenotype, SASP) เมื่อมีปัจจัยทำให้เกิด renal cell injury ในช่วงแรกที่เซลล์เสื่อมสภาพเฉียบพลัน (acute senescence) จะยังสามารถมีกระบวนการแบ่งเซลล์เพื่อซ่อมแซมและสร้างเนื้อเยื่อใหม่ (tissue regeneration และ tissue repair) มีกระบวนการกำจัดเซลล์เสื่อมสภาพด้วยภูมิคุ้มกัน (immune clearance) แต่เมื่อมีการสะสมของเซลล์เสื่อมสภาพเป็นระยะเวลานาน หรือมีการเพิ่มปัจจัยทางพันธุกรรม อายุ

สิ่งแวดล้อม และโรคแทรกซ้อนที่มีผลต่อไต จะทำให้เซลล์เสื่อมสภาพเฉียบพลันเหล่านี้อาจกลายเป็นเซลล์เสื่อมสภาพเรื้อรัง (chronic senescence cell) สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อของไต การสร้าง pro-inflammatory cytokine ที่เรียกว่า SASP จะส่งผลต่อเซลล์ตัวเองและเซลล์ข้างเคียงในรูปแบบ autocrine และ paracrine ในที่สุดจึงเกิดเป็นโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากความชรา (age related kidney disease) ทำให้การแบ่งเซลล์ใหม่ลดลง กระบวนการซ่อมแซมเซลล์เสียไป เกิด fibrosis การอักเสบ เซลล์ต่อต้านการตายอย่างเป็นระบบ (resistance to apoptosis) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเซลล์มะเร็งดังแสดงในรูปที่ 9 โดยสรุปการชราในระดับเซลล์เกิดจากการตอบสนองของเซลล์ที่ผิดปกติไปผ่าน 3 กลไก ได้แก่ cell cycle arrest, resistance to apoptosis, และการหลั่ง senescence-associated secretory phenotype (SASP)



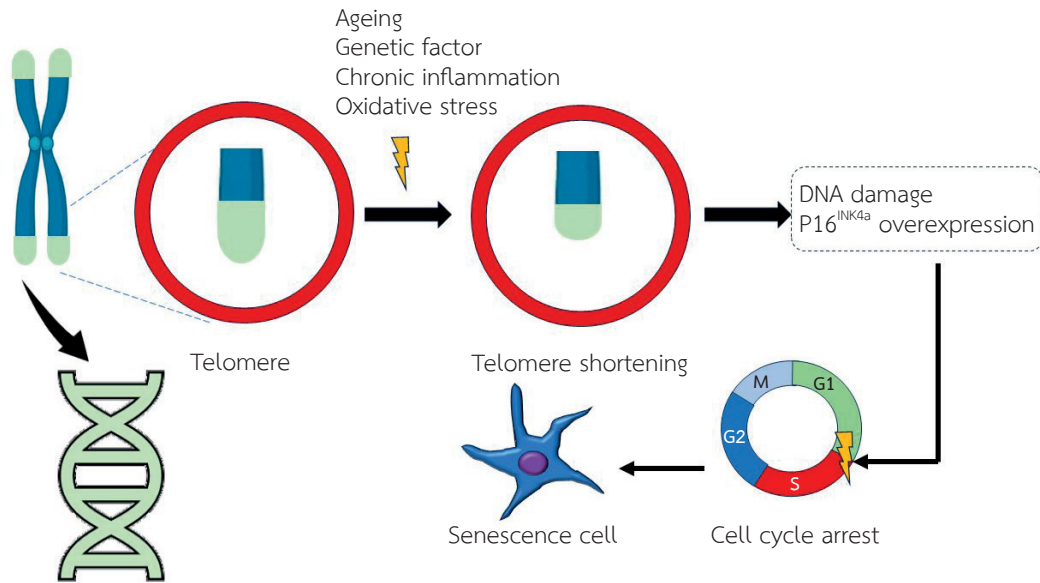
รูปที่ 9 กระบวนการชราในระดับเซลล์

การเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดกระบวนการชราในระดับเซลล์

การสั้นลงของเทโลเมียร์ (telomere shortening)

วัยสูงอายุพบว่ามีความสัมพันธ์กับการสั้นลงของเทโลเมียร์ ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด เทโลเมียร์คือนิวคลีโอไทด์ส่วนปลายของโครโมโซมซึ่งทำหน้าที่เป็น defensive cap ช่วยปกป้องรหัส

พันธุกรรม เมื่อมีการสั้นลงของเทโลเมียร์ส่งผลให้มีการกระตุ้น p16^{INK4a}/Rb pathway มากขึ้น ทำให้เกิดการหยุดการแบ่งเซลล์ (cell cycle arrest) ลดการเกิดใหม่ของเนื้อเยื่อ ลดการซ่อมแซมในเนื้อเยื่อ เกิดการสะสมของเซลล์เสื่อมสภาพเรื้อรังเป็นหนึ่งในการบวนการชราในระดับเซลล์ (รูปที่ 10)

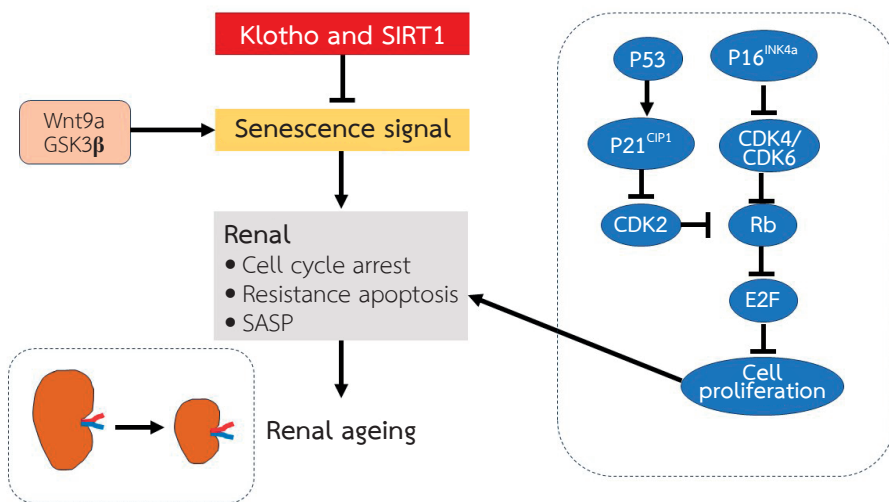


รูปที่ 10 telomere shortening

การลดลงของโคลโร (Klotho)

โคลโรเป็น transmembrane protein ที่เป็นสารต้านความชรา นอกจากนี้โคลโรยังทำหน้าที่เป็น co-receptor ของ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ในการจับกับ receptor ที่ไตและต่อมพาราไทรอยด์ โดย FGF-23 นี้สร้างจากเซลล์กระดูก เมื่อจับกับ receptor ร่วมกับโคลโรที่ไตหรือต่อมพาราไทรอยด์ สามารถเพิ่มการขับฟอสเฟตออกทางไต กระตุ้นการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และกระตุ้นการสร้างวิตามินดี เมื่ออายุเพิ่มขึ้นพบว่าร่างกายมีโคลโรลดลง ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการกระตุ้นของ angiotensin-2 ภาวะอักเสบเรื้อรัง หรืออนุมูลอิสระ การลดลงของโคลโรนี้ส่งผลให้ FGF-23 ไม่สามารถออกฤทธิ์เพิ่มการขับฟอสเฟตออกทางไต จึงทำให้ฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น ส่งผลต่อการ

เกิด vascular calcification และ arteriosclerosis และโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้การขาดโคลโรยังมีผลกระทบต่อทางอ้อม ทำให้เกิดการกระตุ้นผ่าน Wnt signaling pathway ซึ่งเป็นกลไกการเกิด kidney fibrosis นอกจากนี้โคลโรมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของ p53 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุม cell cycle และเป็น tumor suppressor gene เมื่อโคลโรมีปริมาณลดลงส่งผลให้เกิดการกระตุ้นให้เกิดความชราในระดับเซลล์ผ่าน p53/p21^{CIP1} และ p16^{INK4a}/Rb pathway ดังแสดงในรูปที่ 11 เป็นผลทำให้มีการแบ่งตัวใหม่ของเซลล์ลดลง กระบวนการซ่อมแซมในระดับเซลล์เสียไปเกิด cell cycle arrest และต่อการเกิด apoptosis นอกจากนี้ pathway ดังกล่าวยังถูกกระตุ้นจากปัจจัยเสริมได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน cytotoxic drug การเกิดไตวายเฉียบพลัน ได้ด้วยเช่นกัน (รูปที่ 11)



รูปที่ 11 กลไกการเกิดไตชราในระดับเซลล์ผ่านการกระตุ้น p16^{INK4a}/Rb pathway

การกระตุ้น pro-fibrotic signal

ในวัยชราพบว่าการกระตุ้นของ angiotensin-2 เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้มีการสร้างอนุมูลอิสระ และกระตุ้นการเกิด fibrosis จากการศึกษาพบว่า angiotensin-2 สูงขึ้นในไตของสัตว์ทดลองที่แก่ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิด fibrosis และ extracellular matrix accumulation²² อีกทั้งยังพบการเพิ่มขึ้นของระดับไซโตไคน์ต่างๆ ได้แก่ interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), growth-regulated oncogene-alpha (GRO alpha) ที่สามารถกระตุ้นการเกิด kidney fibrosis นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้น Wnt pathway ซึ่งจะไปเพิ่มการแสดงออกของ profibrotic genes นำไปสู่การเกิด renal fibrosis และ vascular calcification และ glycogen synthase kinase 3 (GSK3) ซึ่งเป็น pro-ageing factor พบว่าอาจส่งผลต่อการเกิดไตชราได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องอาศัยการวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

การตอบสนองของหลอดเลือดแดงในผู้สูงอายุ

หลอดเลือดแดงของผู้สูงอายุมักมีภาวะหลอดเลือดแข็งจากการสะสมของไขมันและการแบ่งเซลล์ในผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมี vascular calcification ทำให้สามารถตอบสนองต่อ vasodilator ได้แก่ nitric oxide (NO), atrial natriuretic peptide (ANP) ได้ลดลง เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงพลศาสตร์การไหลเวียนโลหิต (hemodynamic change) จึงส่งผลให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ง่ายขึ้น และเมื่อเวลาผ่านไปจึงเกิดเป็นโรคไตเรื้อรังตามมา

การกระตุ้นการอักเสบภายในไต

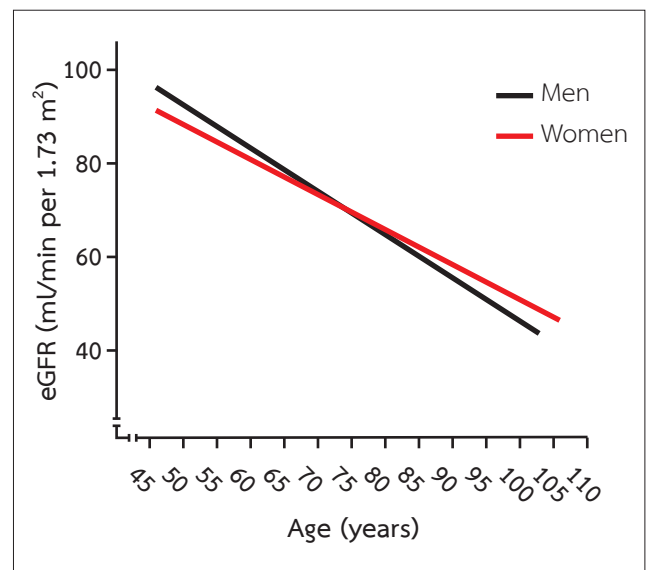
การศึกษาในสัตว์ทดลองที่แก่พบว่าในเนื้อเยื่อมีสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น มีการลดลงของสาร sirtuin (SIRT-1) ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์ ช่วยป้องกันการอักเสบและการเกิด fibrosis เมื่อร่างกายมีอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นจึงส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อการทำงานไม่ไตคอนเดรียผิดปกติ มีการทำลายในระดับดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นกลไกทำให้เกิดความเสื่อมของเซลล์ นอกจากนี้ในวัยชรายังมีการลดลงของ peroxisome proliferator-activated receptor-g (PPAR γ) โดยปกติ PPAR γ เป็น nuclear receptor ช่วยยับยั้งการเกิด fibrosis การลดลงของ PPAR γ นี้ ส่งผลให้มีการปกป้องเซลล์จากสารอนุมูลอิสระน้อยลง กระตุ้นการอักเสบ และลดการแสดงออกของโคลิโ

ปัจจัยเสี่ยงของไตชรา

ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (non modifiable risk factor)

ผู้สูงอายุเพศชายพบมีอุบัติการณ์ของไตเสื่อมเรื้อรังมากกว่าเพศหญิงทั้งนี้ฮอริโมนเพศมีผลต่อการเสื่อมของไต²³ จากการศึกษาของแอนนาและคณะ²⁴ พบว่าในช่วงอายุน้อยเพศชายมีอัตราการกรอง

ที่สูงกว่าเพศหญิงแต่เมื่ออายุมากขึ้นที่จุดตัดเกิน 75 ปี เพศชายมีการลดลงของอัตราการกรองของไตรวดเร็วกว่าเพศหญิง 0.95 เทียบกับ 0.75 มล./นาที/ 1.73 ตร.ม. ดังรูปที่ 12 ปัจจัยเสี่ยงจากเพศฮอริโมนเพศที่ต่างกัน โดยฮอริโมน เอสโตรเจน มีประโยชน์ในการปกป้องการเสื่อมของไต ในทางตรงกันข้ามฮอริโมนเทสโทสเตอโรนมีผลเร่งให้ไตเสื่อมเร็วขึ้น²⁵ ผู้สูงอายุเชื้อชาติแอฟริกัน-อเมริกันมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรังมากกว่าชาวคอเคเซียน และพบอุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูงมากกว่าในชาวแอฟริกัน-อเมริกัน



รูปที่ 12 การลดลงของอัตราการกรองของไตตามอายุแจกแจงตามเพศ (ดัดแปลงจาก²⁴)

การควบคุมปัจจัยเสี่ยงเพื่อช่วยชะลอภาวะไตชรา

การป้องกันและรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การลดน้ำหนัก การเลิกบุหรี่ และการพยายามหลีกเลี่ยงอาหารที่มีโปรตีนสูง สามารถช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคที่เกิดขึ้นควบคู่ไปกับโรคไตเรื้อรัง โดย endothelial dysfunction และ arteriosclerosis ส่งผลถึงหลอดเลือดแดงขนาดเล็กในไตทำให้เกิดเป็น nephrosclerosis นอกจากนี้โรคความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่ สามารถเพิ่มความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังได้เช่นกัน โรคอ้วนทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ renal plasma flow และ filtration fraction ส่งผลให้เกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ เร่งการเสื่อมของไตให้เร็วขึ้น อีกทั้งโรคอ้วนยังสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพในไตแบบ focal segmental glomerulosclerosis ชนิดทุติยภูมิ ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง เป็น nephrotic syndrome มีอาการบวมและความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสื่อมของไตในผู้สูงอายุ

Non-modifiable risk factor	Modifiable factors
Male African American	Cardiovascular disease Hypertension Tobacco Obesity Diabetes mellitus High protein intake

การป้องกันและรักษา

หลักในการดูแลรักษาภาวะไตซราใช้หลักการเดียวกันกับการรักษาโรคไตเรื้อรัง กล่าวคือเป็นการดูแลรักษาโรคร่วมและรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการเสื่อมของไต ในภาวะไตซราในผู้สูงอายุมีข้อพิจารณาเพิ่มเติมดังนี้

การป้องกันภาวะขาดน้ำ

ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะขาดน้ำ จากการช่วยเหลือตัวเองได้ลดลง มีภาวะสมองเสื่อม เส้นเลือดในสมองตีบ หรือสูญเสียการทำงานของศูนย์ควบคุมความหิวน้ำ หากผู้ป่วยไม่ได้มีโรคหัวใจวาย (congestive heart failure) หรือมีภาวะน้ำท่วมปอดอยู่ก่อน ควรให้ได้รับน้ำดื่มอย่างเพียงพอ ซึ่งภาวะขาดน้ำนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันแทรกซ้อน และส่งผลต่อการลดลงของอัตราการกรองของไต

การระมัดระวังเรื่องการบริหารยา

ในการบริหารยาที่ละลายน้ำได้ดี (hydrosoluble drug) ซึ่งมีการขจัดยาออกทางไต ควรมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับอัตราการกรองของไต ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs และการฉีดสารทึบรังสีเพื่อตรวจเอกซเรย์ควรใช้ปริมาณที่น้อยที่สุด และพิจารณาให้สารน้ำก่อนการฉีดสี เพื่อป้องกันการเกิด contrast-induced nephropathy และภาวะไตวายเฉียบพลัน

การจำกัดแคลอรี

มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในสัตว์ทดลองพบว่า การจำกัดแคลอรีสามารถเพิ่มอายุไขและชะลอความชราได้ ผู้สูงอายุที่บริโภคพลังงานเกินและมีแนวโน้มออกกำลังกายน้อย จะมีการเมตาบอลิซึมในระดับเซลล์สูงเกิดการสะสมไขมัน เกิด glucotoxicity และ lipotoxicity กระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ และกระตุ้นความอักเสบในระดับเซลล์ ในทางกลับกันการจำกัดอาหารทำให้ร่างกายมีเมตาบอลิซึมลดลง มีการสลายไขมันเพิ่มขึ้น ลดสารก่ออนุมูลอิสระ มีการสร้างคีโตนบอดี กระตุ้นกระบวนการ autophagy และช่วยให้การทำงานของไมโทคอนเดรียดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพการจำกัดแคลอรีในสัตว์ทดลองในกลุ่มที่อายุน้อยและอายุมากพบว่า ในกลุ่มอายุน้อยได้ผลดีกว่าทั้งการฟื้นฟูเมตาบอลิซึมและการยืดอายุขัย²⁶ อย่างไรก็ตามการศึกษาการจำกัดแคลอรีในมนุษย์

โดยเฉพาะในผู้สูงอายุยังมีอยู่น้อยมาก การศึกษาที่มีพบว่าการจำกัดแคลอรีร้อยละ 40 เป็นเวลา 24 สัปดาห์ส่งผลให้มิน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 25 แต่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงตั้งแต่ 6 สัปดาห์แรก ได้แก่ อาการอ่อนแรง ขาบวมและปวด มี aerobic capacity ลดลง ซึมเศร้า สับสน มีความรู้สึกทางเพศลดลง²⁷ กล่าวโดยสรุปการจำกัดแคลอรีในผู้สูงอายุยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในเรื่องการช่วยชะลอความเสื่อมของไตและการยืดอายุขัย

การใช้ยาในกลุ่ม renin-angiotensin-aldosterone system blockade

เป็นที่ทราบกันดีว่ายาในกลุ่ม RAAS blockade สามารถช่วยลดความดันโลหิต ลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไตได้ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าภาวะไตซรามีการกระตุ้น angiotensin-2 ในระดับเซลล์เช่นกัน แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มประชากรสูงอายุที่มีโรคไตเรื้อรังโดยที่ไม่ได้เป็นโรคความดันโลหิตสูง ที่จะแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมียาใหม่ๆ ได้แก่ SGLT-2 inhibitor, endothelin antagonist ซึ่งยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคไตเรื้อรังจากภาวะไตซรา

สรุป

ความชราเป็นการดำเนินไปตามธรรมชาติของสรีรวิทยาของชีวิต ปัจจุบันยังไม่มียาหรือการรักษาใดที่สามารถยับยั้งความชราได้ หลักการสำคัญของการดูแลภาวะไตซราคือการเฝ้าระวัง การติดตามอัตราการกรองของไตเป็นระยะ การรักษาโรคร่วม และการรักษาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากโรคไตเรื้อรัง โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อช่วยให้ผู้สูงอายุมีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถมีชีวิตอยู่ได้อย่างมีคุณค่าและมีความสุข

เอกสารอ้างอิง

1. Prasartkul P. Situation of the Thai Older Persons 2020 Institute for Population and Social Research, Mahidol University; 2021.
2. Baba M, Shimbo T, Horio M, Ando M, Yasuda Y, Komatsu Y, et al. Longitudinal Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects. PloS one. 2015;10:e0129036.
3. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. The CKD-EPI and MDRD Equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(2):129-38.
4. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chairprasert A, Sangthawan P, Gojasevi P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrol Dial Transplant. 2009;25(5):1567-75.
5. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimen-

- sions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(1):83-6.
6. Hodgins JB, Bitzer M, Wickman L, Afshinnia F, Wang SQ, O'Connor C, et al. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(12):3162-78.
 7. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2011;58(5):784-90.
 8. Kidney in the Elderly 2016 [Available from: <https://radiologykey.com/kidney-in-the-elderly/>].
 9. Krairitichai U, Leehacharoenkul S, Dowreang J. Length of normal kidneys in Thai adults. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 2:S23-8.
 10. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):561-7.
 11. Fang Y, Gong AY, Haller ST, Dworkin LD, Liu Z, Gong R. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications. *Ageing Res Rev.* 2020;63:101151.
 12. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(8):1106-22.
 13. Esposito C, Dal Canton A. Functional changes in the aging kidney. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 15:S41-5.
 14. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int.* 2008;74(6):710-20.
 15. Kaysen GA, Myers BD. The aging kidney. *Clin Geriatr Med.* 1985;1(1):207-22.
 16. Sands JM. Urine concentrating and diluting ability during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(12):1352-7.
 17. Imai N, Shibagaki Y. The prevalence of dysnatremia in the elderly patients without CKD. *Am J Emerg Med.* 2019;37(3):499-501.
 18. Tian Y, Riazi S, Khan O, Klein JD, Sugimura Y, Verbalis JG, Ecelbarger CA. Renal ENaC subunit, Na-K-2Cl and Na-Cl cotransporter abundances in aged, water-restricted F344 x Brown Norway rats. *Kidney Int.* 2006;69(2):304-12.
 19. Ruiz-Sánchez JG, Calle-Pascual AL, Rubio-Herrera M, De Miguel Novoa MP, Gómez-Hoyos E, Runkle I. Clinical manifestations and associated factors in acquired hypoaldosteronism in endocrinological practice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:990148.
 20. Michelis MF. Hyperkalemia in the Elderly. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(4):296-9.
 21. Groothof D, Post A, Polinder-Bos HA, Erler NS, Flores-Guerrero JL, Kootstra-Ros JE, et al. Muscle mass and estimates of renal function: a longitudinal cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(4):2031-43.
 22. Sangaralingham SJ, Wang BH, Huang L, Kumfu S, Ichiki T, Krum H, Burnett JC, Jr. Cardiorenal fibrosis and dysfunction in aging: Imbalance in mediators and regulators of collagen. *Peptides.* 2016;76:108-14.
 23. Gava AL, Freitas FP, Meyrelles SS, Silva IV, Graceli JB. Gender-dependent effects of aging on the kidney. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):905-13.
 24. van der Burgh AC, Rizopoulos D, Ikram MA, Hoorn EJ, Chaker L. Determinants of the Evolution of Kidney Function With Age. *Kidney Int Rep.* 2021;6(12):3054-63.
 25. Dybiec J, Szlagor M, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Structural and Functional Changes in Aging Kidneys. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15435.
 26. Andrianova NV, Buyan MI, Bolikhova AK, Zorov DB, Plotnikov EY. Dietary Restriction for Kidney Protection: Decline in Nephroprotective Mechanisms During Aging. *Front Physiol.* 2021;12:699490.
 27. Flanagan EW, Most J, Mey JT, Redman LM. Calorie Restriction and Aging in Humans. *Annu Rev Nutr.* 2020;40(1):105-33.