

Metabolomics in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Kidney Disease

Methawoot Khemmongkon, Sukit Raksasuk

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) emerges as a significant contributor to end-stage kidney disease. Currently, the diagnostic approach relies on a comprehensive clinical history and identifying notable albuminuria, accompanied by a sequential decline in glomerular filtration rate. However, this method may unveil substantial impairment in kidney function at the time of diagnosis, prompting a search for innovative biomarkers to overcome this limitation. "Metabolomics," a systematic and quantitative analysis of all metabolites in biological samples, has emerged as a viable solution. Metabolomics investigates metabolites resulting from internal metabolic processes and external factors such as diet and the gut microbiome. Metabolomics has undergone significant advancements, leveraging technologies such as Mass Spectrometry and Nuclear Resonance Spectroscopy, coupled with sophisticated data analysis methods. This progress has led to the identification of novel metabolites, including amino acids, carbohydrates, lipids, and nucleic acids, thereby offering promising prospects for the diagnosis and prognosis of DKD. Furthermore, recognized metabolites provide insights into critical disease mechanisms, such as mitochondrial dysfunction in DKD. The evolving field of Metabolomics has deepened our understanding of DKD, contributing to enhanced diagnostic precision, prognostic capabilities, and more personalized treatment strategies for individuals with DKD.

Keywords: proteinuria; diabetes; CKD; progression; kidney failure; diabetic nephropathy

Corresponding author: Methawoot Khemmongkon

Email: m.khemmongkon@gmail.com

Received: 18 December 2024 ; **Revised:** 20 January 2025; **Accepted:** 2 February 2025



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

การใช้เมแทบอลอิกส์ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

เมธาวุฒิ เข้มมงคล และ สุกิจ รักษาสุข

สาขาวิชาวิสัญญีวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (Diabetic Kidney Disease) เป็นสาเหตุหลักหนึ่งของโรคไตเรื้อรังในปัจจุบัน ซึ่งการวินิจฉัยต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกที่เข้ากันได้ ร่วมกับพบโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะและอัตราการกรองไตที่ลดลงตามลำดับ ทำให้ขณะวินิจฉัยได้นั้นการทำงานของไตอาจลดลงไปมากแล้ว จึงมีการพยายามหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว จากวิธีการศึกษาที่เรียกว่า “เมแทบอลอิกส์ (Metabolomics)” ซึ่งหมายถึงการศึกษาอย่างเป็นระบบ เชิงปริมาณวิเคราะห์ของเมแทบอลิต์ทั้งหมดในสารชีวภาพหนึ่ง อันเป็นผลจากกระบวนการสร้างและสลายสารชีวภาพภายในร่างกาย ร่วมกับปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมนอกด้วย ทั้งนี้ ปัจจุบันการศึกษามีเมแทบอลอิกส์มีการพัฒนามากขึ้น ทั้งเทคโนโลยีที่ใช้อย่าง Mass spectrometry หรือ Nuclear Resonance Spectroscopy และกระบวนการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้ ทำให้มีการตรวจพบเมแทบอลิต์ใหม่ทั้งกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต ลิพิด และกรดนิวคลีอิกที่มีแนวโน้มจะสามารถใช้วินิจฉัย และพยากรณ์โรคได้ โดยเมแทบอลิต์ที่พบก็สามารถย้อนไปอธิบายกลไกการเกิดโรคที่สำคัญบางประการได้ เช่น การมีไมโทคอนเดรียที่ทำงานผิดปกติในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน เป็นต้น ทำให้ความเข้าใจในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีมากขึ้น และนำไปสู่การวินิจฉัย การพยากรณ์ และการรักษาโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่เหมาะสมมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ชะลอการเสื่อมของไต; ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรังซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทยและทุกประเทศทั่วโลก โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานนอกจากจะเพิ่มความเสี่ยงในการดำเนินโรคสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายแล้ว ยังเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย เช่น เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น ทำให้ต้องใช้ทรัพยากรทั้งบุคคล งบประมาณ ในการดูแลผู้ป่วยส่วนนี้เป็นจำนวนมาก การวินิจฉัยการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานอย่างรวดเร็ว และพยากรณ์การดำเนินโรคของผู้ป่วยจึงมีความจำเป็นอย่างมาก เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาได้อย่างเหมาะสม ลดโอกาสการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และความเจ็บป่วยทางด้านหัวใจและหลอดเลือดดังกล่าว^{1,2}

ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากประวัติโรคเบาหวาน ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ค่าอัตราการกรองของไต (estimated Glomerular Filtration rate) และโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (albuminuria)³ ทั้งนี้ต้องอาศัยการดำเนินโรคที่สอดคล้องกันเพื่อการวินิจฉัย กล่าวคือระยะเวลาการเป็นเบาหวานต้องนานพอที่จะอธิบายได้ และพบความรุนแรงของโปรตีนอัลบูมินรั่วตามระยะการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่ไม่สามารถอธิบายได้จากโรคอื่นได้ ดังสรุปในตารางที่ 1³

เกณฑ์การวินิจฉัยว่าโรคไตเรื้อรังดังกล่าวจะเกิดจากเบาหวานต้องพบร่วมกับพบข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ได้แก่ อัลบูมินรั่วในปัสสาวะ >300 มก./วัน หรือ อัลบูมินรั่วในปัสสาวะ 30-300 มก./วัน ร่วมกับตรวจพบโรคเบาหวานที่จอประสาทตา หรือเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 มาอย่างน้อย 10 ปี และไม่ควรมีลักษณะที่อธิบายโรคไต

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: เมธาวุฒิ เข้มมงคล

อีเมล: m.khemmongkon@gmail.com

รับบทความ: 18 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 20 มกราคม 2568; รับผิดชอบ: 2 February 2568



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

เรื้อรังได้จากสาเหตุอื่น ได้แก่ การพบ active urine sediment, พบอาการ/อาการแสดงที่ไม่เกิดจากโรคเบาหวานของอวัยวะระบบอื่น, มีการเพิ่มขึ้นของโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะที่รวดเร็วหรือการเกิด nephrotic syndrome, มีการลดลงของอัตราการกรองไตที่เร็วหรือช้ากว่าปกติตามระยะของโรค, การมีภาวะความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา, อัตราการกรองไตที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังให้ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers และการไม่พบโรคเบาหวานที่จอประสาทตา

เห็นได้ว่าการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังกล่าวข้างต้น การวินิจฉัยอาจทำได้ในช่วงระยะหลังของโรค ซึ่งไตได้รับความเสียหายพอสมควรแล้ว ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่เท่าที่ควร นอกจากนี้โปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะก็ไม่ได้มีความจำเพาะต่อการวินิจฉัยแยกโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานออกจากสาเหตุอื่น

ได้ชัดเจน ร่วมกับปัจจุบันเริ่มมีการพบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่มีค่าอัตราการกรองของไตลดลงมากแล้วโดยไม่มีโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะอีกด้วย จากปัญหาของการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังกล่าว จึงมีการพยายามศึกษาหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ เพื่อให้สามารถวินิจฉัยได้เร็วขึ้น ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรค รวมถึงสามารถใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่นั้นในการทำนายการอุบัติของโรค การพยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อการรักษาวิธีต่าง ๆ จึงเป็นที่มาของวิธีการศึกษาเพื่อเสาะหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ที่เหมาะสม หนึ่งในวิธีการศึกษานั้นคือการใช้ลักษณะรูปแบบของสารชีวภาพกลุ่มเมแทบอลิโอมิกส์ (metabolomics) นั้นเอง โดยบทความนี้จะกล่าวถึงการใช้เมแทบอลิโอมิกส์ในการวินิจฉัย และพยากรณ์การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานเป็นหลัก

ตารางที่ 1 ระยะการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

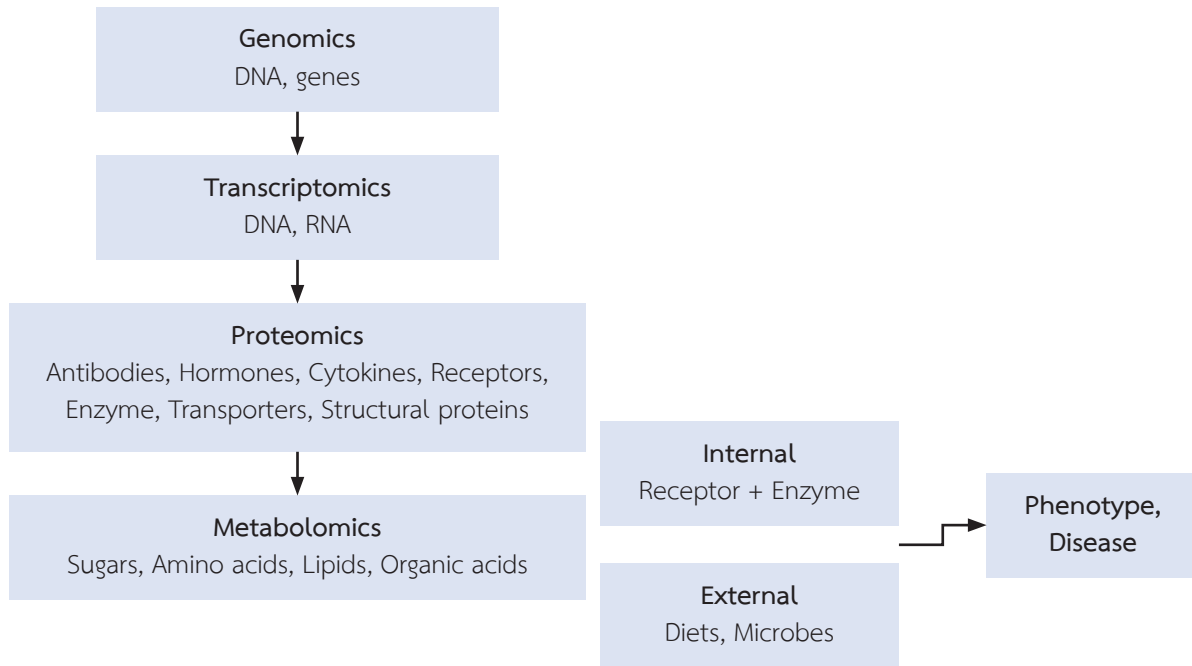
ระยะของโรค	เวลาของการเกิดโรคหลังจากเป็นเบาหวาน	ปริมาณโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ	อัตราการกรองไต
ระยะ 1 Hyperfiltration	เมื่อเริ่มเป็นเบาหวาน	ปกติ	เพิ่มขึ้น
ระยะ 2 Silent stage	2-5 ปี	ปกติ	ปกติหรือเพิ่มขึ้น
ระยะ 3 Incipient nephropathy	5-10 ปี	Moderately increase (30-300 มก./วัน)	ปกติหรือเริ่มลดลง
ระยะ 4 Overt nephropathy	10-20 ปี	Severely increase (>300 มก./วัน)	ลดลง 12-15 มล./นาที/ปี, <60 มล./นาที
ระยะ 5 Advanced stage kidney disease	20-30 ปี	อาจลดลง	0-15 มล./นาที

ดัดแปลงมาจาก KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases. 2007;49(2):S12–154.

นิยามของเมแทบอลิโอมิกส์และการนำมาใช้

เมแทบอลิโอมิกส์ (Metabolomics) มีองค์ประกอบของรากศัพท์ คือ เมแทบอลิต์ (metabolite) และโอมิกส์ (omics) โดยเมแทบอลิต์ คือ สารที่ได้จากกระบวนการสร้างหรือสลายในสิ่งมีชีวิต จึงอาจเป็นตัวบ่งชี้ได้ว่าการเกิดกระบวนการใดขึ้น และจะออกมาเป็นผลลัพธ์ลักษณะปรากฏ (phenotype) รูปแบบใดได้ ส่วนโอมิกส์มีรากศัพท์มาจากภาษาละตินคือ “-omne” หมายความว่าทุกอย่าง หรือองค์ประกอบโดยรวม ฉะนั้นการศึกษาหรือเทคโนโลยีโอมิกส์ที่นำมาใช้ในการศึกษาทางวิทยาศาสตร์ของสิ่งมีชีวิตจึงหมายถึงการศึกษาหรือเทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์องค์ประกอบโดยรวมของสิ่งมีชีวิตนั้นอย่างเป็นระบบ ซึ่งการศึกษาโอมิกส์ในสิ่งมีชีวิตมีหลายระดับชั้นด้วยกัน แล้วแต่สิ่งที่จะนำมาศึกษา

โดยมีตั้งแต่ระดับตั้งต้น คือ จีน (gene) เป็นจีโนมิกส์ (genomics) หรือศึกษาอาร์เอ็นเอ (RNA, ribonucleic acid) ที่ถูกถอดรหัสมาแล้ว เรียกว่าทรานสคริปโทมิกส์ (transcriptomics) หรือขั้นตอนต่อมา คือศึกษาโปรตีนที่สร้างขึ้นมา เช่น ฮอร์โมน เอนไซม์ เป็นต้น เรียกว่าโปรตีโอมิกส์ (proteomics) และปลายทางสุด คือ ศึกษาสารประกอบที่เกิดต่อมาจากกระบวนการสร้างหรือสลายในร่างกายก่อนจะแสดงผลเป็นลักษณะปรากฏหรือโรค นั่นคือเมแทบอลิโอมิกส์ ทั้งนี้เมแทบอลิต์ดังกล่าวจะได้มาจากสารคัดหลั่งหรือองค์ประกอบของเลือดในร่างกายสิ่งมีชีวิต ตัวอย่างเมแทบอลิต์ เช่น กรดอะมิโน ลิพิด อนุพันธ์ของน้ำตาล หรือกรดอินทรีย์ เป็นต้น^{4,5} ดังแสดงในรูปที่ 1⁴



รูปที่ 1 เทคโนโลยี “โอมิกส์” (“Omics”) ในระดับต่าง ๆ ที่เรียงกันเป็นลำดับขั้นความสัมพันธ์ และมีแนวคิดในการใช้งาน แผลผลที่แตกต่างกัน

เมแทบอลิซึมถูกกล่าวถึงมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 โดย Nicholson⁶ และปีค.ศ. 2001 โดย Oliver Fiehn⁷ ได้ให้นิยามว่าเป็น “การศึกษาเชิงปริมาณวิเคราะห์อย่างองค์รวมของเมแทบอลิต์ทั้งหมด โดยเมแทบอลิต์นั้นมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงต่อเนื่องเป็นพลวัต เป็นผลได้ทั้งจากการกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อม และกระบวนการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายเอง” ฉะนั้นการศึกษาเมแทบอลิซึมสำหรับทำนายโรคหรือลักษณะปรากฏทางคลินิกจึงต้องทำอย่างเป็นระบบโดยประกอบด้วยหลักการสามส่วน คือ

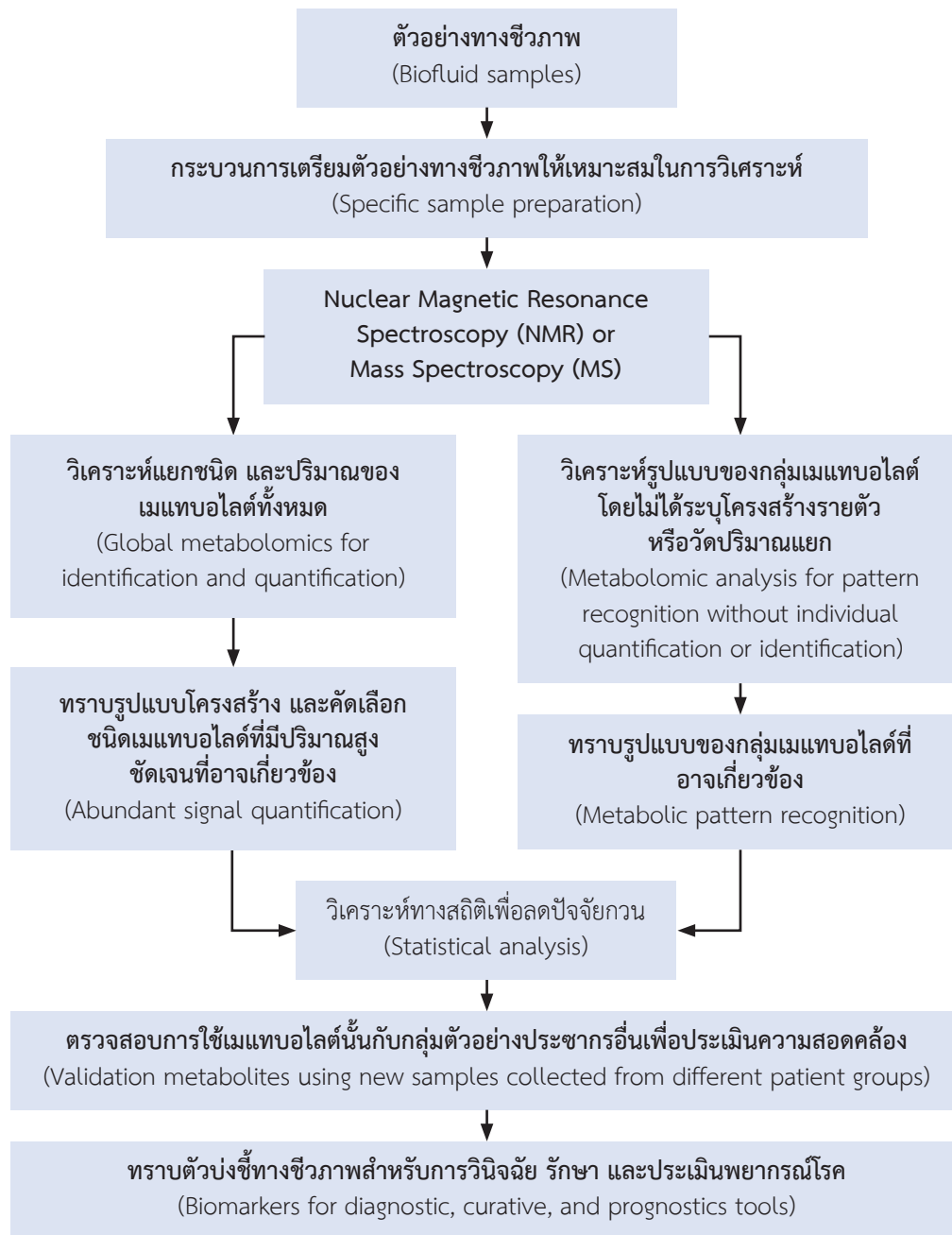
- 1) ตรวจวัดเมแทบอลิต์ที่เกี่ยวข้องได้ครบถ้วนและถูกต้องจากสารคัดหลั่งหรือเลือด
- 2) คัดเลือกชนิดเมแทบอลิต์หรือรูปแบบการเพิ่มลดของกลุ่มเมแทบอลิต์ที่สามารถทำนายโรคหรือลักษณะปรากฏทางคลินิกได้
- 3) สามารถใช้เมแทบอลิต์ดังกล่าวในผู้ป่วยลักษณะเดียวกันในกลุ่มอื่นได้อีกด้วย⁸

การศึกษาเมแทบอลิซึมที่เป็นระบบจึงเป็นดังแสดงในรูปที่ 2⁶⁻⁸ เริ่มตั้งแต่กระบวนการเตรียมตัวอย่างชีวภาพให้เหมาะสมกับเทคโนโลยีการวิเคราะห์ จากนั้นทำการวิเคราะห์หาเมแทบอลิต์

ด้วยเทคโนโลยีดังกล่าว โดยต้องคำนึงถึงข้อจำกัดของแต่ละวิธี และนำมาสู่การวิเคราะห์ผล ซึ่งสามารถทำได้ในสองรูปแบบ ได้แก่

- 1) วิเคราะห์เมแทบอลิต์ทั้งหมดที่พบ โดยแยกชนิดโครงสร้างและวัดปริมาณสัมพันธ์ (global metabolomics for identification and quantification) จากนั้นเลือกเมแทบอลิต์ที่ปริมาณสูงชัดเจนในการวิเคราะห์ต่อ
- 2) วิเคราะห์เป็นรูปแบบของกลุ่มเมแทบอลิต์ที่พบ ได้ข้อมูลเป็นรูปแบบของกลุ่มเมแทบอลิต์ที่เกี่ยวข้อง (metabolomic pattern recognition) โดยอาจไม่ได้วิเคราะห์ระบุโครงสร้าง หรือวัดปริมาณสัมพันธ์รายตัวของเมแทบอลิต์

ขั้นตอนต่อไป เมื่อได้ข้อมูลของเมแทบอลิต์มาจากสองวิธีดังกล่าว คือการวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติมเพื่อลดปัจจัยรบกวนและประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเมแทบอลิต์ด้วยกัน และส่วนสุดท้ายคือการตรวจสอบเมแทบอลิต์ที่ได้กับกลุ่มประชากรอื่นว่าให้ผลไปในแนวทางเดียวกันหรือไม่ (validation metabolites by using different patient groups)⁶⁻⁸



รูปที่ 2 วิธีการศึกษาทางเมแทบอลิโอมิกส์เพื่อหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers)

เทคโนโลยีของเมแทบอลิโอมิกส์

เทคโนโลยีของเมแทบอลิโอมิกส์ที่ใช้ในการตรวจวัด และระบุโครงสร้างของเมแทบอไลต์มีความซับซ้อนในการใช้ รวมถึงมีความจำเพาะ ข้อดี ข้อเสียที่แตกต่างกันไป โดยหลักมีสองเทคโนโลยีที่ใช้กันในปัจจุบัน คือ mass spectrometry (MS) และ nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy

Mass spectrometry เป็นเทคโนโลยีทางเคมีในการวิเคราะห์สาร หลักการคือ การทำให้โมเลกุลของสารแตกตัวออกเป็นไอออน (ionization) จากนั้นแยกและตรวจสอบไอออนโดยใช้อัตราส่วน

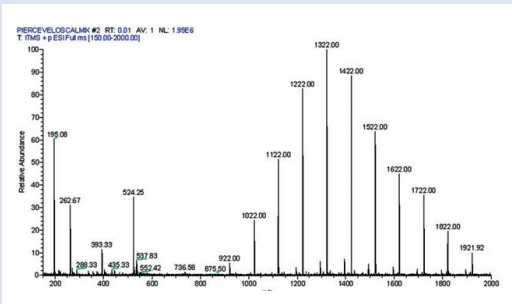
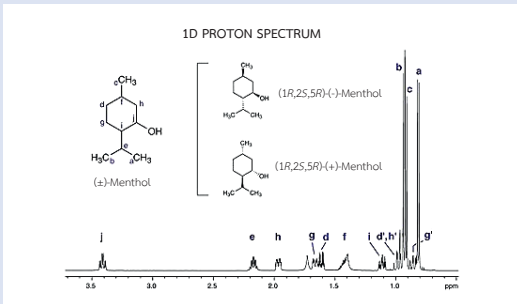
ของมวลต่อประจุ (mass to charge ratio) ได้ออกมาเป็นรูปแบบสเปกตรัมของมวล (mass spectrum) ทำให้ทราบโครงสร้างเมแทบอไลต์ สามารถระบุชนิด และเปรียบเทียบปริมาณได้โดยไม่ต้องมีสารมาตรฐานมาเปรียบเทียบ ทั้งนี้ MS อาจใช้ร่วมกับวิธีการวิเคราะห์สารอื่นด้วยได้ เช่น gas chromatography หรือ liquid chromatography MS ส่วน NMR spectroscopy หลักการคือ การอาศัยปรากฏการณ์อันตรกิริยาระหว่างคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและนิวเคลียสของสาร ที่ทำให้เกิดการหมุน (spin) ของโปรตอนรอบตัวเอง เมื่อให้พลังงานที่ความถี่ตรงกับการหมุน

ของโปรตอน จะเกิดการเปลี่ยนทิศทางการหมุน เรียกว่า เกิดเรโซแนนซ์ (resonance) ได้ข้อมูลเป็น chemical shift คือตำแหน่งของโปรตอนที่ทำจากสารอ้างอิงกำหนด วัดออกมาเป็นสเปกตรัม ซึ่งทำให้วินิจฉัยโครงสร้างสารได้ ร่วมกับความเข้มของสัญญาณที่ได้ยังสามารถนำมาใช้เทียบอัตราส่วนเป็นปริมาณ

เมแทบอลิต์ชนิดนั้นได้ด้วย⁹⁻¹³

เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วทั้ง MS และ NMR spectroscopy ต่างมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันโดยสรุปไว้ในตารางที่ 2 การเลือกใช้ให้เหมาะสมกับสารตัวอย่างที่จะนำมาวิเคราะห์และผลที่ต้องการได้จึงมีความสำคัญ^{9, 10}

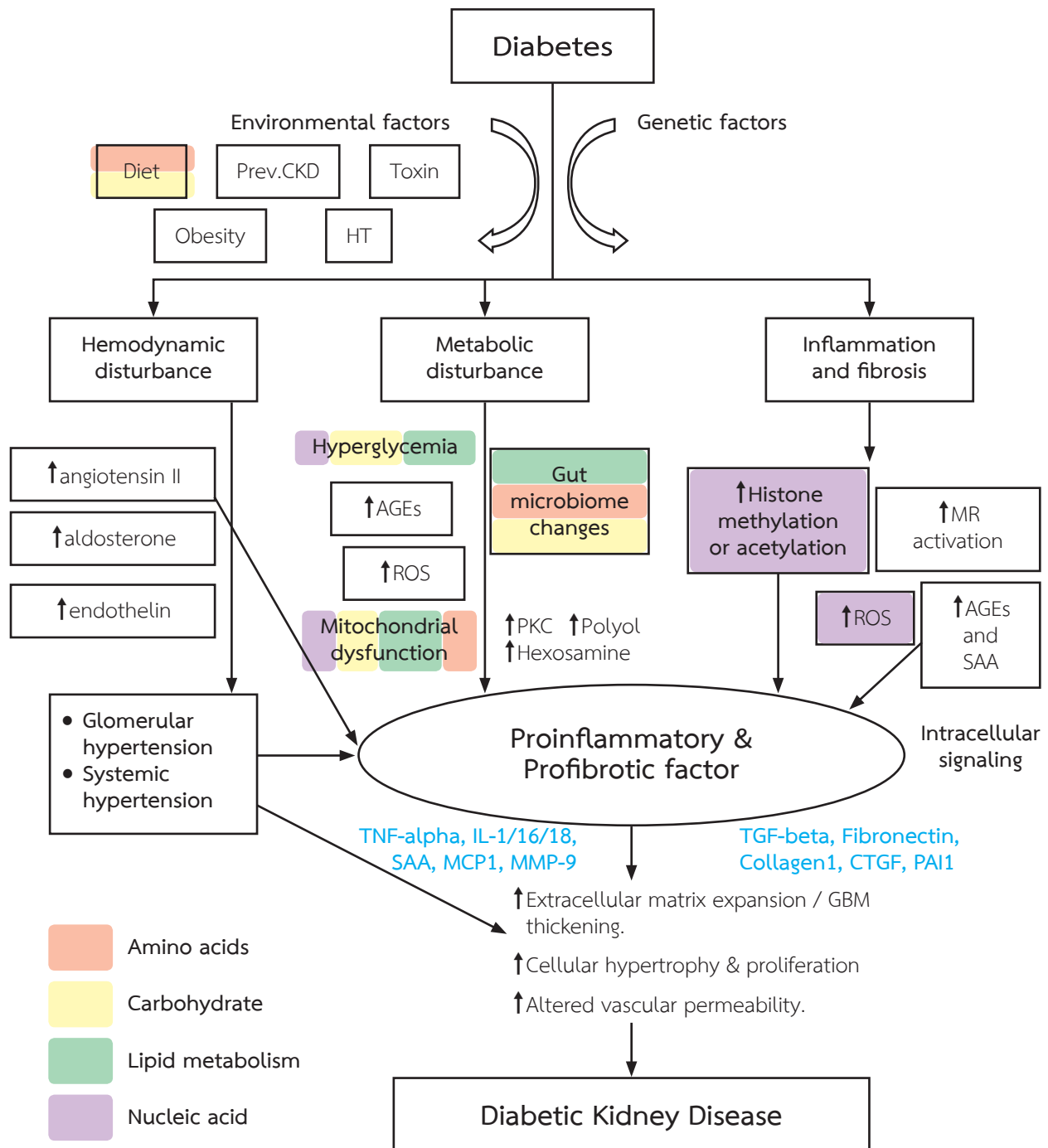
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบเทคโนโลยีการตรวจจับสารทางเมแทบอลิซึมระหว่าง Mass Spectrometry และ Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

หัวข้อเปรียบเทียบ	Mass spectrometry	Nuclear magnetic resonance spectroscopy
หลักการทำงาน	ทำให้โมเลกุลของสารแตกตัวเป็นไอออน แล้วทำการแยกและตรวจสอบจนระบุโครงสร้าง และชนิดสารนั้นได้	อาศัยการดูดกลืนสนามแม่เหล็ก ทำให้เกิดการหมุนของนิวเคลียส เมื่อให้พลังงานที่มีความถี่ที่ตรง โปรตอนจะจัดเรียงตัวใหม่ เกิดความแตกต่างของพลังงานอ้างอิง วิเคราะห์ออกมาเป็นโครงสร้างโมเลกุลของสารนั้น
การแสดงผล	 แสดงสเปกตรัมของสาร โดย แกน X เป็นมวลต่อประจุ แกน Y เป็นค่าปริมาณสัมพัทธ์ (relative abundance)	 แสดงสเปกตรัมของสาร โดยแกน X เป็นการเปลี่ยนของระดับพลังงาน (Chemical shift) แกน Y เป็นความเข้ม (Intensity)
การเตรียมสารเพื่อนำมาตรวจ	ใช้ปริมาณ 10-200 ไมโครลิตร ใช้กระบวนการเตรียมการซับซ้อน ใช้ได้กับสารตัวอย่างทั้งของแข็งและของเหลว	ใช้ปริมาณ 100-500 ไมโครลิตร กระบวนการเตรียมการน้อย ไม่ซับซ้อน สารตัวอย่างไม่ถูกทำให้เสียหาย
ตัวอย่าง Metabolites ที่พบ	p-cresol sulfate, indoxyl sulfate, uracil, glycolic acid	Glutamate, 5-oxoproline, taurine, Guanidoacetate
ข้อดี	Sensitivity สูงกว่า ใช้ปริมาณสารเพื่อนำมาตรวจน้อยกว่า และใช้ได้กับตัวอย่างทั้งของแข็งและของเหลว	กระบวนการเตรียมสารเพื่อตรวจน้อยกว่า สารตัวอย่างไม่ถูกทำให้เสียหาย
ข้อเสีย	กระบวนการเตรียมสารเพื่อตรวจซับซ้อนกว่า สารตัวอย่างถูกทำให้เสียหายได้	Sensitivity ต่ำกว่า ต้องใช้สารตัวอย่างปริมาณมากกว่า

กลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และตัวอย่างวิธีเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้อง

กลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานโดยหลักแบ่งออกเป็นสามส่วนด้วยกัน ได้แก่ 1) ความผิดปกติทางพลศาสตร์ของ

เลือด (hemodynamic disturbance) 2) ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (metabolic disturbance) และ 3) กระบวนการอักเสบและการเกิดพังพืด (inflammation and fibrosis) ดังแสดงในรูปที่ 3¹⁴



รูปที่ 3 กลไกการเกิดภาวะโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานและวิถีเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้อง

Prev.CKD, previous chronic kidney disease; HT, hypertension; AGEs, advanced glycation end products; ROS, reactive oxygen species; SAA, serum amyloid A; MR, mineralocorticoid receptor; PKC, protein kinase C; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; MCP1, monocyte chemoattractant Protein-1; MMP, matrix metalloproteinase; TGF, transforming growth factor; CTGF, connective tissue growth factor; PAI1, plasminogen activator inhibitor-1

ความผิดปกติทางพลศาสตร์ของเลือด (Hemodynamic disturbance)

ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีความดันภายในหลอดเลือดไตสูง

(glomerular hypertension) อันเนื่องมาจากมีปัจจัยที่ทำให้เกิดหลอดเลือดไตขาเข้าขยายตัว และหลอดเลือดไตขาออกหดตัว (afferent arteriolar dilatation and efferent arteriolar

constriction) เช่น การกระตุ้นการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone systems และ endothelin systems, การมี COX2 prostanoids มากขึ้น, การกระตุ้น vascular endothelial growth factor, การยับยั้ง tubuloglomerular feedback เป็นต้น ภาวะความดันสูงภายในหลอดเลือดไตดังกล่าวทำให้โครงสร้างของโกลเมอรูลัสเสียหายโดยตรงได้ และยังสามารถไปกระตุ้นกระบวนการอักเสบ การสร้างพังพืดผ่านทาง intracellular signaling แล้วทำให้โกลเมอรูลัสเสียหายต่อเนื่องได้

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (Metabolic disturbance)

โรคเบาหวานและระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง จะมีการลำเลียงน้ำตาลเข้าสู่เซลล์มากขึ้น ทำให้เซลล์องค์ประกอบของไตได้รับความเสียหาย ซึ่งเกิดได้หลายกลไก เช่น protein kinase C pathway (PKC), hexosamine pathway เป็นต้น และหนึ่งในกลไกนั้นคือการเกิด advanced glycation end products (AGEs) AGEs เกิดจากการที่ระดับน้ำตาลในเลือดและเซลล์สูงจนมีน้ำตาลส่วนเกินจับตัวกับกรดอะมิโน เมื่อผ่านระยะเวลานานเข้า ส่วนประกอบ AGEs ที่ย่อยสลายไม่ได้จะสะสมมากขึ้น แล้วกระตุ้นการเกิดพยาธิสภาพต่อโครงสร้างภายในไตได้โดยตรง เช่น podocytes ที่สัมผัสต่อ AGEs จะมีการเพิ่มขึ้นของ nuclear factor kappa B ที่ทำให้มีสารกระตุ้นการอักเสบมากขึ้นในเซลล์ นอกจากนี้ AGEs ยังกระตุ้นกระบวนการอักเสบผ่านทาง การจับกับตัวรับของเซลล์ (Receptor for AGEs, RAGE) ที่พบในเซลล์ podocyte และ endothelium หรือจับกับตัวรับของเซลล์ทางอ้อมโดยการสร้าง serum amyloid A ทั้งหมดนี้เพิ่มการแสดงออกของยีนส์ที่ควบคุมการอักเสบ เพิ่มการส่งสัญญาณการอักเสบภายในเซลล์ เหนี่ยวนำการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน จนสร้างความเสียหาย และเกิดพังพืดของโครงสร้างไตในที่สุด

กระบวนการอักเสบและการเกิดพังพืด (Inflammation and Fibrosis)

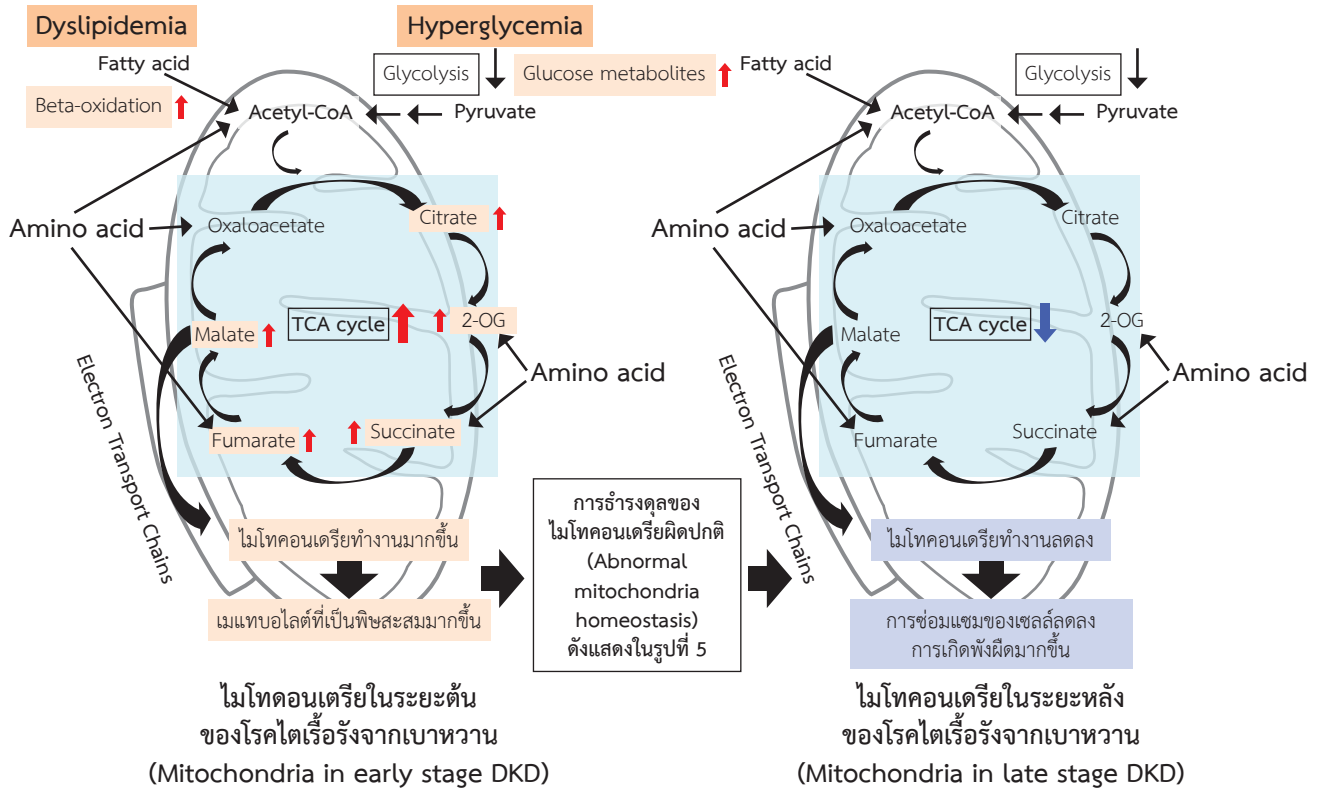
การอักเสบและการเกิดพังพืด ส่วนหนึ่งนอกจากเป็นผลจากสองกลไกดังกล่าวข้างต้นแล้ว โรคเบาหวานหรือภาวะน้ำตาลในเลือดสูงยังกระตุ้นการอักเสบได้โดยตรงโดยไม่ต้องผ่านกระบวนการทางเมแทบอลิซึม เช่น การเติมหมู่เมทิลในโปรตีนฮิสโตน (histone methylation) ที่ทำให้โครงสร้างของดีเอ็นเอเสียหายโดยตรง หรือที่สำคัญคือการมี mineralocorticoid overactivity ที่จะกระตุ้นการสร้าง reactive oxygen species หรือการสร้าง AGEs ได้โดยตรง¹⁴⁻¹⁶

อีกกลไกหนึ่งที่มีการตั้งสมมติฐานว่าเกี่ยวข้องกับการเกิด

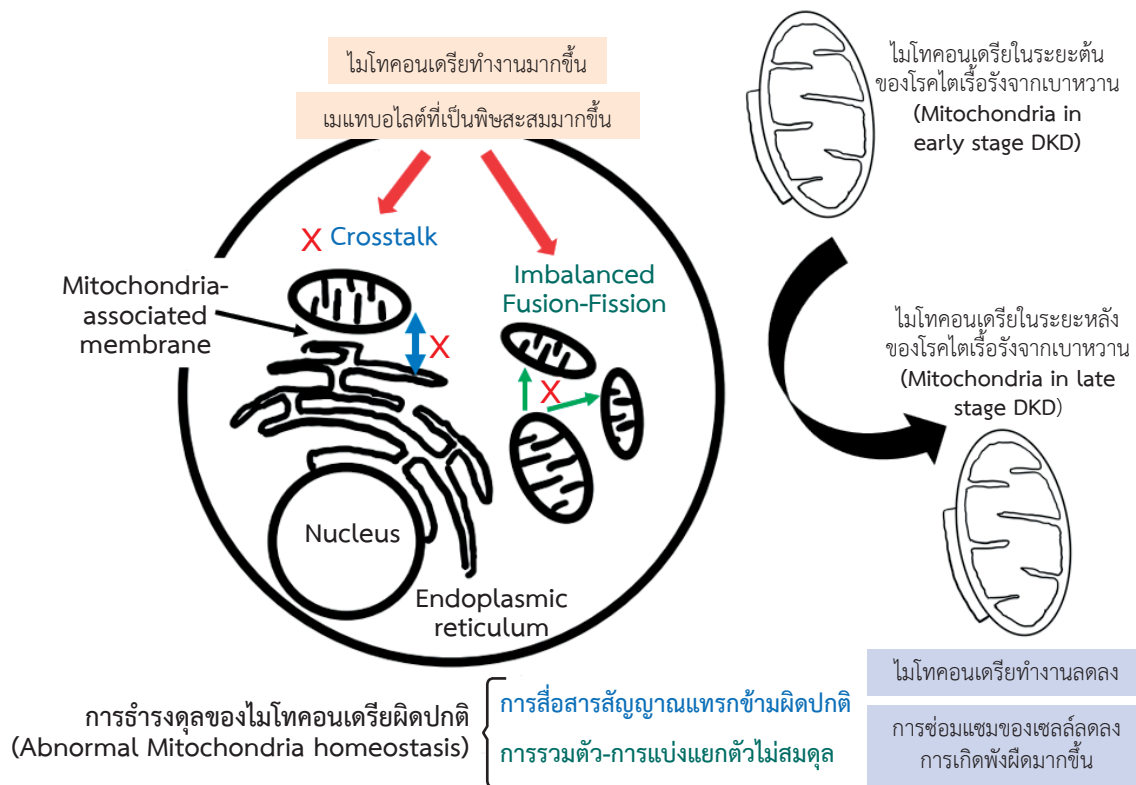
โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน คือการทำงานลดลงผิดปกติของไมโทคอนเดรีย ดังแสดงในรูปที่ 4 การทำงานที่ลดลงนี้ทำให้การผลิตพลังงานให้เซลล์ และกระบวนการซ่อมแซมของเซลล์ลดลง ส่งเสริมให้เกิดการบาดเจ็บเรื้อรัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณเซลล์ที่ต้องใช้พลังงานมาก เช่น เซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) นำมาซึ่งการอักเสบและเกิดพังพืดเป็นโรคไตเรื้อรังในที่สุด¹⁶

ไมโทคอนเดรียเป็นแหล่งผลิตพลังงานให้กับเซลล์ โดยผ่านกระบวนการหลักคือ tricarboxylic acid (TCA) cycle ที่ได้ผลลัพธ์เป็น reduced form NADH และ FADH2 ให้กับ electron transport chain ที่ผิวของไมโทคอนเดรียแล้วได้เป็น adenosine triphosphate (ATP) ในที่สุด ทั้งนี้สารตั้งต้นของ TCA cycle ได้มาจากกลูโคสเมแทบอลิซึมเอง (Glycolysis > Pyruvate > Acetyl-CoA), เมแทบอลิซึมของกรดไขมัน (Beta-Oxidation > Acetyl-CoA), และกรดอะมิโนที่สามารถเข้าสู่ TCA cycle ได้โดยตรง เมื่อเป็นโรคเบาหวานในช่วงต้น ภาวะน้ำตาลกลูโคสสูงภายในเซลล์ทำให้กลูโคสเมแทบอลิซึมสูงขึ้น พบกลูโคสเมแทบอลิต์ต่าง ๆ มากขึ้น ร่วมกับการควบคุมไขมันที่ผิดปกติ ทำให้มี beta-oxidation มากขึ้น ทั้งสองกระบวนการที่เพิ่มขึ้นทำให้ไมโทคอนเดรียทำงานมากขึ้น TCA cycle และ electron transport chain ที่ทำงานมากขึ้นทำให้มีการผลิต ATP มากขึ้น และตรวจพบเมแทบอลิต์ต่างๆ ในกระบวนการดังกล่าวเพิ่มขึ้นด้วย ลักษณะดังกล่าวนี้เองเป็นสมมติฐานของไมโทคอนเดรียและรูปแบบเมแทบอลิต์ที่ตรวจพบได้ในช่วงต้นของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน¹⁶⁻¹⁹

ในระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน การทำงานหนักของไมโทคอนเดรีย และการสะสมของเมแทบอลิต์จาก TCA cycle และกระบวนการ glycolysis ที่เป็นพิษเอง ทำให้ภาวะธำรงดุลของไมโทคอนเดรียเสียไปดังแสดงในรูปที่ 5 ภาวะเมแทบอลิซึมใน TCA cycle ที่เพิ่มขึ้นเป็นเวลานาน ทำให้กระบวนการสื่อสารระหว่างร่างแหเอนโดพลาซิมกับไมโทคอนเดรียเสียไป ร่วมกับกระบวนการแยกตัว-รวมตัว (Fission-Fusion) ของไมโทคอนเดรียที่เสียสมดุล ทั้งหมดนี้ทำให้การทำงานของไมโทคอนเดรียเสียไป ในช่วงระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานนี้เองจึงคาดว่า การตรวจเมแทบอลิต์ใน TCA cycle จะพบได้ลดลง ดังตัวอย่างในการศึกษาของ Sharma¹⁸ และคณะในปี ค.ศ.2013 ที่ศึกษาเมแทบอลิต์จากปัสสาวะในผู้ป่วยระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานเทียบกับคนปกติ พบว่ามีเมแทบอลิต์ 13 ชนิดที่ลดลงแตกต่างกันมีนัยสำคัญในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน ซึ่งหลายชนิดเป็นส่วนประกอบในเมแทบอลิซึมของ TCA cycle เช่น citric acid เป็นต้น¹⁶⁻¹⁹



รูปที่ 4 การทำงานที่ผิดปกติของไมโทคอนเดรียในระยะที่ต่างกันของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
DKD, diabetic kidney disease; TCA, tricarboxylic acid cycle



รูปที่ 5 แสดงสาเหตุของการทำงานผิดปกติของไมโทคอนเดรียในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
DKD, diabetic kidney disease

นอกจากนี้ อาหารและการทำงานของจุลินทรีย์ในลำไส้เป็นส่วนหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และอาจสัมพันธ์กับการศึกษาเมแทบอลิซึมในการทำนายโรคอีกด้วย การกินอาหารจะมีน้ำตาลหรือคาร์โบไฮเดรตบางส่วนที่หลงเหลือจากการดูดซึมในทางเดินอาหาร เกิดเป็น AGEs ที่ทำปฏิกิริยาเปลี่ยนแปลงกับจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ (colonic microbiota) เกิดการกระตุ้นการอักเสบในบริเวณนั้น ร่วมกับ AGEs ที่จับกับตัวรับบริเวณลำไส้เอง (receptor of advanced glycation end products, RAGE) ทำให้เยื่อลำไส้ทำงานผิดปกติ มีการส่งผ่านกระบวนการอักเสบในบริเวณดังกล่าวเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดไปทั่วร่างกาย ส่วนหนึ่งก็ทำให้เกิดการบาดเจ็บ และการอักเสบที่ไตได้¹⁴

ทั้งนี้โรคเบาหวานเองก็ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ด้วยตัวเองได้เช่นกัน โดยทำให้การสร้างกรดไขมันสายสั้น (short chain fatty acid) บางชนิดลดลง ซึ่งปกติมีประโยชน์ในการป้องกันการอักเสบของลำไส้และรักษาเซลล์เยื่อลำไส้ได้ นอกจากนี้เมื่อการทำงานของไตลดลง การเพิ่มขึ้นของของเสียบางชนิด อย่างเช่น ยูเรีย แอมโมเนีย เป็นต้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของชนิดจุลินทรีย์ในลำไส้ เกิดปัญหาหลายอย่างตามมา ทั้ง lipopolysaccharides บนผนังเซลล์ของแบคทีเรียที่เปลี่ยนไปดังกล่าว สามารถจับกับ toll-like receptor 4 ที่อยู่ในลำไส้เอง ทำให้เกิดการอักเสบเฉพาะที่ มีการกระตุ้นการผลิต cytokine และมีการปลดปล่อย lipopolysaccharides เองออกมามากขึ้น นอกจากนี้ lipopolysaccharides ดังกล่าวยังสามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดไปทั่วร่างกาย และไปจับกับ toll-like receptor 4 ที่อยู่บน podocytes หรือเซลล์องค์ประกอบอื่นในไตทำให้เกิดการอักเสบ และพังพืดตามมาได้^{14, 20, 21}

วิถีเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ส่วนใหญ่แล้ววิถีเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต ลิพิด และกรดนิวคลีอิก เป็นส่วนหนึ่งของกลไกความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (metabolic disturbance) ในการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน ดังแสดงในรูปที่ 3 อาทิเช่น การทำงานของไมโทคอนเดรียที่เพิ่มขึ้นในช่วงแรก และลดลงผิดปกติในโรคระยะหลัง ส่วนนี้สัมพันธ์กับวิถีเมแทบอลิซึมทั้งคาร์โบไฮเดรตเองที่ glycolysis และ TCA cycle โดยตรง วิถีเมแทบอลิซึมของลิพิดเองส่วนของ beta-oxidation เพื่อสร้าง acetyl-CoA เข้าสู่ TCA cycle และวิถีเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนเองที่สามารถเป็นสารตั้งต้นของ TCA cycle ได้ในหลายระยะด้วยกัน^{10, 14, 16}

นอกจากนี้ในการศึกษาเมแทบอลิซึมดังที่แสดงในรูปที่ 1 มี

ความแตกต่างจากวิถีอื่นคือ สามารถทั้งปัจจัยภายในเองที่เกี่ยวข้อง เช่น การทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ในวิถีเมแทบอลิซึม และมีปัจจัยภายนอกที่มาเกี่ยวข้องได้ด้วย ดังเช่นในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน เรื่องอาหาร และการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่เป็นปัจจัยภายนอก สามารถส่งผลและนำมาอธิบายเมแทบอลิซึมบางส่วนได้ ตัวอย่างเช่น สาร 1,5-anhydroglucitol ที่เป็น monosaccharide ชนิดหนึ่งในอาหาร โดยปกติ 1,5-anhydroglucitol ที่ได้รับจากอาหาร จะถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส แล้วถูกดูดกลับที่ท่อไตทั้งหมด ทั้งนี้หากเป็นเบาหวานแล้วมีน้ำตาลกลูโคสออกมาทางปัสสาวะ จะทำให้ 1,5-anhydroglucitol ถูกดูดกลับที่ท่อไตลดลง ระดับ 1,5-anhydroglucitol ในเลือดจึงสูงขึ้น และระดับสารในปัสสาวะจึงต่ำลงได้ ทำให้มีการพยายามนำสารดังกล่าวมาเป็นค่าวัดน้ำตาลเฉลี่ยในเลือดที่แสดงผลในช่วงเวลา 1-2 สัปดาห์ นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานพบว่าสารดังกล่าวยังสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานอีกด้วย ทั้งนี้จากการศึกษา Li และคณะ²² ในปี ค.ศ. 2017 เป็น case control study ศึกษาเปรียบปัสสาวะในประชากร 3 กลุ่ม ระหว่างคนปกติ ผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และไม่มีโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน โดยเทคโนโลยี MS พบว่าในผู้ป่วยที่เกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมี 1,5-anhydroglucitol เพิ่มขึ้นในปัสสาวะ และอีกการศึกษาหนึ่งของ Tavares และคณะ²³ ปี ค.ศ. 2018 ที่เป็น prospective study ศึกษาผลของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานด้วยเทคโนโลยี MS พบในทางตรงข้ามว่า 1,5-anhydroglucitol ที่ต่ำซึ่งสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่มากขึ้น

ฉะนั้นการใช้เมแทบอลิซึมที่ศึกษาเมแทบอลิต์องค์รวมทั้งหมดในสารตัวอย่างชีวภาพ หากพิจารณา ร่วมกับกลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานด้วยแล้ว อาจช่วยทำให้สามารถคัดเลือกเมแทบอลิต์ที่น่าจะเกี่ยวข้องได้ถูกต้องเหมาะสม และสามารถต่อยอดอธิบายการเกิดโรค การดำเนินโรค และแนวทางการรักษาได้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น

ตัวอย่างการใช้เมแทบอลิซึมสำหรับการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

การศึกษามเมแทบอลิต์สำหรับการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีรายงานทั้งกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต ลิพิด และกรดนิวคลีอิก ดังสรุปการศึกษามเมแทบอลิซึมสำหรับการวินิจฉัยในตารางที่ 3 และสำหรับการพยากรณ์โรคในตารางที่ 4 โดยเปรียบเทียบสารตัวอย่างชีวภาพที่ใช้ เทคโนโลยีการวิเคราะห์เมแทบอลิต์ที่พบ และวิถีเมแทบอลิต์ที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 3 แสดงตัวอย่างเมแทบอลิซึมที่มีแนวโน้มเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ประเภทของการศึกษา	ประชากร	วิธีการวิเคราะห์	การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึม	Metabolic pathway	ผลลัพธ์
กรดอะมิโน (Amino acid)					
Zhang และคณะ ²⁴ Prospective study	Healthy (n=132) T2DM without DKD (n=132) T2DM with DKD (n=132)	พลาสมา: Targeted MS	↑ Tyrosine	Phenylalanine metabolism	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Zhang และคณะ ²⁵ Case control study	T2DM with DKD (n=24) T2DM without DKD (n=20)	ซีรัม: Non-targeted LC-MS	↑ 4-hydroxy-L-proline ↑ 6-aminocaproic	Proline metabolism Lysine metabolism	การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานระยะต้น
Liu และคณะ ²⁶ Case control study	T2DM with DKD (n=13) T2DM without DKD (n=26)	ปัสสาวะ: Non-targeted LC-MS	↓ Tyrosine	Phenylalanine metabolism	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
คาร์โบไฮเดรต (Carbohydrate)					
Sharma และคณะ ¹⁸ Case control study	Healthy (n=23) DM with DKD (n=61) T1DM without DKD (n=32) T2DM without DKD (n=41)	ปัสสาวะ: Targeted GC-MS	↓ Citric acid ↓ Aconitic acid ↓ Glycolic acid	Tricarboxylic acid cycle (TCA cycle)	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Li และคณะ ²² Case control study	Healthy (n=20) T2DM without DKD (n=25) T2DM with DKD (n=24)	ปัสสาวะ: Non-targeted GC-MS	↑ 1,5 anhydroglucitol ↓ Aconitic acid ↓ Isocitric acid ↓ Glycolic acid	Dietary intake Tricarboxylic acid cycle (TCA cycle)	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
ลิพิด และอนุพันธ์ของลิพิด (Lipids and Lipid derivatives)					
Zhang และคณะ ²⁵ Case control study	T2DM with DKD (n=24) T2DM without DKD (n=20)	พลาสมา: Non-targeted ultraperformance LC-MS	↑ Palmitic acid ↑ Linoleic acid ↑ Linolelaidic acid ↑ LysoPC	Fatty acids biosynthesis Linoleic acid metabolism Phosphatidylcholine metabolism	การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานระยะต้น
Ibarra Gonzalez และคณะ ²⁷ Case control study	Healthy (n=43) T2DM with DKD (n=55) T2DM without DKD (n=102)	ซีรัม: Targeted ultraperformance LC-MS ปัสสาวะ: Targeted ultraperformance LC-MS	↑ Octenoic acid ↑ Decadienoic acid ↓ Lauroleic acid	Fatty acids biosynthesis and metabolism	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Makinen และคณะ ²⁸ Cross sectional study	FinnDiane cohort with T1DM (n=326)	ซีรัม: Targeted NMR	↑ Omega 6/7/9 ↑ Mono-unsaturated fatty acid 16:1, 18:1 ↑ Sphingomyelin	Fatty acids biosynthesis and metabolism	ความสัมพันธ์กับการมีโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ตารางที่ 3 แสดงตัวอย่างเมแทบอลิซึมที่มีแนวโน้มเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (ต่อ)

ประเภทของการศึกษา	ประชากร	วิธีการวิเคราะห์	การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิต์	Metabolic pathway	ผลลัพธ์
Li และคณะ ²² Case control study	Healthy (n=20) T2DM without DKD (n=25) T2DM with DKD (n=24)	ปัสสาวะ: Nontargeted GC-MS	↑ Palmitic acid ↑ Stearic acid	Fatty acids biosynthesis	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Han และคณะ ²⁹ Case control study	Healthy (n=20) T2DM without DKD (n=25) T2DM with DKD (n=24)	พลาสมา: Targeted time of flight MS	↓ Esterified fatty acid ↑ Nonesterified fatty acid	Fatty acid metabolism	การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานระยะต้น
Zhu และคณะ ³⁰ Case control study	Healthy (n=30) T2DM with DKD (n=52) T2DM without DKD (n=30)	พลาสมา: Targeted LC-MS	↑ Sphingomyelin ↑ Phosphatidylethano-lamine (C16:0/18:1) ↓ Phosphatidylserine ↓ Phosphatidylinositol	Sphingomyelin synthesis Phospholipid synthesis and metabolism	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
กรดนิวคลีอิก และอนุพันธ์ของกรดนิวคลีอิก (Nucleic acid and derivatives)					
Xia และคณะ ³¹ Case control study	Healthy (n=50) T2DM with DKD (n=88)	พลาสมา: Targeted HPLC-MS	↑ Adenosine ↑ Cytosine ↑ Inosine ↑ Cytidine ↑ Xanthine ↑ Thymidine ↑ Orotic acid	Purine metabolism	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Sharma และคณะ ¹⁸ Case control study	Healthy (n=23) DM with DKD (n=61) T1DM without DKD (n=32) T2DM without DKD (n=41)	ปัสสาวะ: Targeted GC-MS	↓ Uracil	Nucleoside metabolism	อุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Zhang และคณะ ²⁵ Case control study	T2DM without DKD (n=20) T2DM with DKD (n=24)	ซีรัม: Non-targeted ultrapur LC-MS	↑ L-dihydroorotic acid ↑ 6-methylmercaptopurine ↑ Piperidine	Nucleoside metabolism	การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานระยะต้น

T2DM, type 2 diabetes mellitus; T1DM, type 1 diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; ESKD, end-stage kidney disease; DKD, diabetic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LC, liquid chromatography; MS, mass spectrometry; GC, gas chromatography; HPLC, high performance liquid chromatography

ตารางที่ 4 เมแทบอลิซึมเป็นต้นทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ประเภทของการศึกษา	ประชากร	วิธีการวิเคราะห์	การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิต์	Metabolic pathway	ผลลัพธ์
กรดอะมิโน (Amino acid)					
Kwan และคณะ ³² Prospective study	CRIC participants with DM (n=1001)	ปัสสาวะ: Non-targeted MS	↑ 3-hydroxyisobutyrate ↑ 3-methyl-crotonylglycine	Valine catabolism Glycine metabolism	การลดลงของอัตรา การกรองไต
Toftte และคณะ ³³ Prospective study	T1DM (n=637)	ซีรัม: Non-targeted MS	↑ Isoleucine ↑ Leucine ↑ Valine	Isoleucine, Leucine, Valine metabolism	อัตราการกรองไตที่สูงกว่า และโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรัง ระยะสุดท้าย
Tavares และคณะ ²³ Prospective study	Patients with DKD (n=56)	พลาสมา: Non-targeted MS	↓ Norvaline ↓ Aspartate	Norvaline and Aspartate metabolism	การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรัง จากเบาหวาน, อัตราการเสียชีวิต
Chou และคณะ ³⁴ Prospective study	T2DM with DKD (n=52)	ซีรัม: Targeted LC-MS	↑ Tryptophan	Tryptophan metabolism	การลดลงของอัตรา การกรองไต
Van der Kloet และคณะ ³⁵ Prospective study	FinnDiane Cohort participants with T2DM and normoalbuminuria (n=52)	ปัสสาวะ: Non-targeted GC/LC-MS	↑ Acyl-glycine ↑ Tryptophan and derivatives	Glycine and Tryptophan metabolism	การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรัง จากเบาหวาน, โปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ
Pena และคณะ ³⁶ Prospective study	T2DM (n=90)	ปัสสาวะ และ พลาสมา: Non-targeted flow injection analysis-tandem MS	↓ Tyrosine ↓ Glutamine ↓ Histidine	Phenylalanine and Glutamine metabolism Histidine metabolism	โปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ
กรดอะมิโน (Amino acid)					
Niewczas และคณะ ³⁷ Prospective study	T2DM developed ESKD (n=40) T2DM without ESKD (n=40)	พลาสมา: Non-targeted LC-MS	↑ Leucine ↑ Valine ↑ Phenylacetyl-glutamine ↑ p-cresol sulfate	Leucine and Valine metabolism Gut microbiota metabolism	โอกาสต่ำกว่าในการเกิด โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โอกาสสูงกว่าในการเกิด โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ตารางที่ 4 เมแทบอลิซึมเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (ต่อ)

ประเภทของการศึกษา	ประชากร	วิธีการวิเคราะห์	การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิต์	Metabolic pathway	ผลลัพธ์
Hirayama และคณะ ³⁸ Case control study	T2DM without DKD (n=20) T2DM with DKD and microalbuminuria (n=32) T2DM with DKD and macroalbuminuria (n=26)	ซีรัม: Non-targeted capillary electrophoresis coupled to time-of-flight MS	↑ Aspartate ↑ Citrulline ↑ Symmetric dimethylarginine ↑ Kynurenine	Aspartate metabolism Urea cycle and arginine/nitric oxide pathway Arginine metabolism Tryptophan metabolism	การลดลงของอัตรา การกรองไต, โปรตีนอัลบูมิน รั่วในปัสสาวะ
คาร์โบไฮเดรต (Carbohydrate)					
Saulnier และคณะ ³⁹ Cross sectional study	T2DM with early DKD (n=62)	ปัสสาวะ: Targeted GC-MS	↓ Aconitic acid ↓ Citric acid	TCA cycle	การลดลงของอัตรา การกรองไต, การดำเนินโรค ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Feng และคณะ ⁴⁰ Case control study	T2DM without DKD (n=30) T2DM with albuminuric DKD (n=30) T2DM with nonalbuminuric DKD (n=35)	ปัสสาวะ: Non-targeted ultraperformance LC-MS	↓ Succinic acid ↓ Cis-aconitic acid ↓ Citric acid	TCA cycle	การลดลงของอัตรา การกรองไต, การดำเนินโรค ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Liu และคณะ ⁴¹ Case control study	T2DM without DKD (n=271) T2DM with DKD (n=116)	ปัสสาวะ: Targeted GC-MS	↑ Fumarate ↑ Malate ↓ Citric acid	TCA metabolism	การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรัง จากเบาหวาน
Liu และคณะ ⁴² Case control study	Healthy (n=503) T2DM with DKD (n=593) Early stage DKD (n=230) Advanced stage DKD (n=187)	ซีรัม: Non-targeted GC-MS	↑ Glycerol-3-galactoside ↓ Glyceric acid	Glycerolipid and galactose metabolism	การลดลงของอัตรา การกรองไตในผู้ป่วยโรคไต เรื้อรังจากเบาหวานระยะต้น
Toftte และคณะ ³³ Prospective study	T1DM (n=637)	ซีรัม: Non-targeted two-dimensional GC coupled to time-of-flight MS	↑ Ribonic acid ↑ Myo-inositol	Pentose-phosphate pathway Glycolysis product Diacylglycerol pathway	การลดลงของอัตรา การกรองไต, โปรตีนอัลบูมินรั่ว ในปัสสาวะ

ตารางที่ 4 เมแทบอลิซึมเป็นต้นทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (ต่อ)

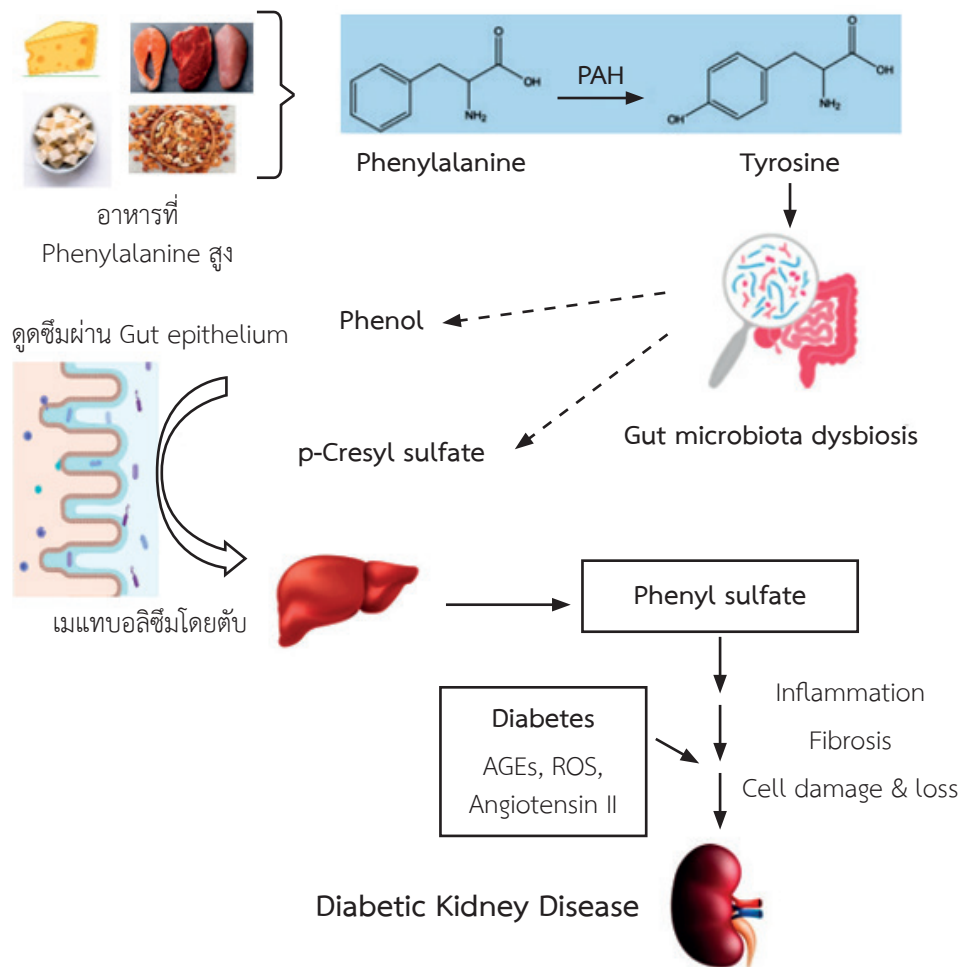
ประเภทของการศึกษา	ประชากร	วิธีการวิเคราะห์	การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิต์	Metabolic pathway	ผลลัพธ์
Tavares และคณะ ²³ Prospective study	DKD (n=56)	พลาสมา: Non-targeted GC-MS	↓ 1,5-anhydroglucitol	Dietary intake	การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน, อัตราการเสียชีวิต
ลิพิด และอนุพันธ์ของลิพิด (Lipids and Lipid derivatives)					
Liu และคณะ ⁴³ Case control study	T2DM with early DKD (n=126) T2DM with DKD (n=154) T2DM without DKD (n=129)	พลาสมา: Targeted LC/GC-MS	↑ Sphingomyelin ↑ Short acylcarnitine and dicarboxylic derivatives	Sphingomyelin synthesis Beta-Oxidation pathway	การดำเนินโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
Ng และคณะ ⁴⁴ Case control study	T2DM with normal eGFR (n=46) T2DM with low eGFR (n=44)	ปัสสาวะ: Non-targeted LC/GC-MS	↑ Nonanoylcarnitine ↑ 2,6-Dimethylheptanoylcarnitine	Beta-Oxidation pathway Lipid peroxidation	อัตราการกรองไตต่ำกว่า
Sirolli และคณะ ⁴⁵ Case control study	Healthy (n=10) ESKD without DM (n=13) ESKD with DM (n=15)	พลาสมา: Targeted LC-MS	↑ Short-chain and medium chain acylcarnitines ↑ Dicarboxylic acylcarnitines ↓ Propionylcarnitine	Beta-Oxidation pathway Lipid peroxidation	ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่บ่งบอกว่าเป็นโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานระยะหลัง
Hirayama และคณะ ³⁸ Case control study	T2DM without DKD (n=20) T2DM with DKD and microalbuminuria (n=32) T2DM with DKD and macroalbuminuria (n=26)	ซีรัม: Non-targeted capillary electrophoresis coupled to time-of-flight MS	↑ Gamma-butyrobetaine	L-carnitine synthesis gut microbiota metabolism	การลดลงของอัตรา การกรองไต, โปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ
กรดนิวคลีอิก และอนุพันธ์ของกรดนิวคลีอิก (Nucleic acid and derivatives)					
Ng และคณะ ⁴⁴ Case control study	T2DM with normal eGFR (n=46) T2DM with low eGFR (n=44)	ปัสสาวะ: Non-targeted LC/GC-MS	↑ 3,7-dimethyluric acid ↑ Inosine diphosphate ↑ 2-deoxyuridine	Nucleoside metabolism	อัตราการกรองไตต่ำกว่า

T2DM, type 2 diabetes mellitus; T1DM, type 1 diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; ESKD, end-stage kidney disease; DKD, diabetic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LC, liquid chromatography; MS, mass spectrometry; GC, gas chromatography; HPLC, high performance liquid chromatography

กรดอะมิโน

กรดอะมิโนเป็นส่วนประกอบพื้นฐานของโปรตีนที่ทำหน้าที่สำคัญในการควบคุมการจัดการพลังงาน และวิถีเมแทบอลิซึมอื่น การรบกวนเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนเองจึงอาจเป็นส่วนโดยตรงในการก่อโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้ ในขณะที่เดียวกัน กรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงก็สามารถเป็นผลมาจากการทำงานของไตที่ผิดปกติได้เช่นกัน ฉะนั้นกรดอะมิโนที่ได้จากการศึกษาเมแทบอลิซึมสำหรับโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานจึงต้องวิเคราะห์ต่อว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรค หรือเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับโรค หรือเป็นได้ทั้งสองรูปแบบ¹⁰

หนึ่งในกรดอะมิโนที่มีรายงานในหลายการศึกษา คือ tyrosine ซึ่งอยู่ในวิถีเมแทบอลิซึม phenylalanine ดังแสดงในรูปที่ 6⁴⁶ จากการศึกษาของ Zhang และคณะ²⁴ ในปี ค.ศ.2020 ที่ศึกษาพลาสมาของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเสื่อมเรื้อรังเปรียบเทียบกับคนที่ไม่เป็นโรคไตเสื่อมเรื้อรัง และคนปกติ ด้วยวิธี MS พบว่า tyrosine ที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับอุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่เพิ่มขึ้น แต่ในทางตรงกันข้าม การศึกษาของ Liu Y และคณะ²⁶ ในปี ค.ศ.2019 ที่ศึกษาในปัสสาวะด้วยวิธี MS เช่นกัน พบว่า tyrosine ที่ต่ำลงในปัสสาวะ สัมพันธ์กับอุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่เพิ่มขึ้น



รูปที่ 6 วิถีเมแทบอลิซึมของ Phenylalanine

AGE, advanced glycation end products; ROS, reactive oxygen species

Tyrosine เป็นกรดอะมิโนที่ได้รับมาทั้งจากอาหาร และจากร่างกายผลิตเองด้วย โดยสารตั้งต้น คือ phenylalanine ซึ่งพบมากในอาหารจำพวกผลิตภัณฑ์จากนม เต้าหู้ ถั่ว กุ้ง เนื้อแดง และถั่วบางชนิด ซึ่ง phenylalanine จะถูกเปลี่ยนโดย phenylalanine hydroxylase (PAH) เป็น tyrosine ซึ่งในผู้ป่วยเบาหวานจะมี

ภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้ผิดปกติ (gut microbiota dysbiosis) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น p-cresyl sulfate และphenol ซึ่งจะผ่านเยื่อของลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดได้ง่ายขึ้นอีกจากภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้ผิดปกติเอง สารทั้งสองชนิดนี้จะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเปลี่ยนเป็น phenyl sulfate (PS) โดยสารนี้เองเมื่อสะสม

ในกระแสเลือดและไตจะทำให้เกิดการกระตุ้นการอักเสบ มี glomerular basement membrane ที่หนาขึ้น และสร้างความเสียหายต่อ podocyte ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังในที่สุด ฉะนั้นจะเห็นได้ว่า tyrosine จึงน่าจะเป็นเมแทบอลิต์ที่บ่งชี้อุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้ ในขณะที่เดียวกันก็เป็นสารตั้งต้นของหนึ่งในสาเหตุการเกิดโรคอีกด้วย ร่วมกับหามองในมุมการศึกษา หรือพัฒนาการรักษา tyrosine เองนอกจากจะมีปัจจัยภายในที่เกี่ยวข้อง เช่น เอนไซม์ในวิถีเมแทบอลิซึมแล้ว ยังมีปัจจัยภายนอกเซลล์ของร่างกายที่สามารถศึกษาการดัดแปลงหรือรักษาได้อีก นั่นคือการรับประทานอาหารที่กิน และการทำงานของจุลินทรีย์ในลำไส้^{46, 47}

คาร์โบไฮเดรต

ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีเมแทบอลิซึมของกลูโคส และคาร์โบไฮเดรตที่ผิดปกติตั้งแต่ต้น โดยเกี่ยวข้องตั้งแต่กระบวนการ glycolysis และ TCA cycle ในการสร้างพลังงาน ไปจนถึงการมีน้ำตาลในเลือดสูงจนสร้าง advanced glycation end products ดังที่อธิบายข้างต้น จึงมีการศึกษาพบเมแทบอลิต์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการดังกล่าวเพื่อบอกอุบัติการณ์ และพยากรณ์โรค¹⁰

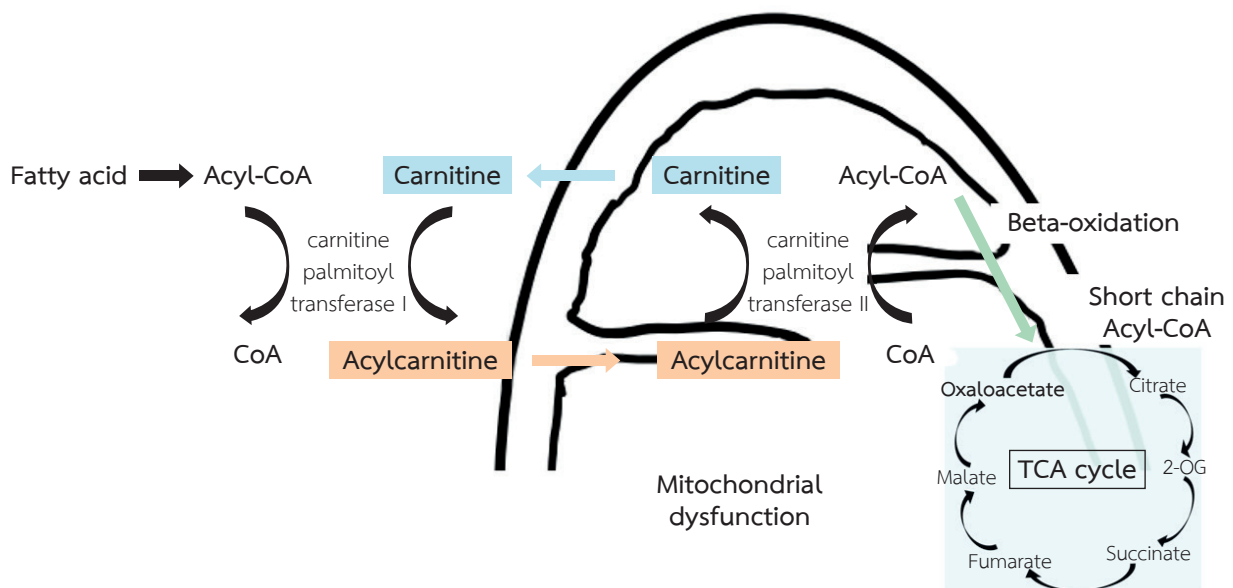
ส่วนสำคัญหนึ่งของการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน คือการมีไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ ทำให้การตรวจพบเมแทบอลิต์ของ TCA cycle อาจพบความแตกต่างกันระหว่างระยะต้นและระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังที่อธิบายไว้ข้างต้น ทั้งนี้จากการศึกษาเมแทบอลิซึมพบว่าข้อมูลบางส่วนยังขัดแย้งกัน

อยู่ เช่น จากการศึกษาของ Sharma และคณะ¹⁸ ในปี ค.ศ.2013 และ Li และคณะ²² ในปี ค.ศ.2017 กลับพบว่าเมแทบอลิต์ที่เกี่ยวข้องกับ TCA ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เป็นโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน หรือเป็นในระยะต้น ฉะนั้นข้อมูลส่วนนี้อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ลิพิด และอนุพันธ์ของลิพิด

เมแทบอลิซึมของลิพิดในผู้ป่วยโรคเบาหวานมีความผิดปกติได้หลายส่วน และเมแทบอลิต์ที่เกี่ยวข้องก็มีหลายรูปแบบ ทั้งกลุ่มฟอสโฟลิพิด กลุ่มกรดไขมัน หรือกลุ่มอนุพันธ์ของ carnitine¹⁰

นอกจากเมแทบอลิต์ของกลุ่มกรดไขมันในกระบวนการ beta-Oxidation แล้ว เมแทบอลิต์กลุ่ม carnitine ยังมีรายงานในหลายการศึกษาว่าสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังตารางที่ 4 โดย carnitine นี้เองทำงานอยู่บริเวณผนังของไมโทคอนเดรีย ดังแสดงในรูปที่ 7 carnitine จะทำงานโดยการเปลี่ยนรูปกับ acylcarnitine โดยเอนไซม์ carnitine palmitoyl transferase I และ II บริเวณผนังของไมโทคอนเดรีย เพื่อขนส่งกรดไขมันสายยาวผ่านเข้าไมโทคอนเดรียไปแล้วกลายเป็น acyl-CoA เข้าสู่กระบวนการ beta-oxidation และ TCA cycle ต่อไป ฉะนั้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไมโทคอนเดรียที่ผิดปกติไป ทำให้ acylcarnitine ที่ทำงานบริเวณผิวของไมโทคอนเดรียผิดปกติไป และศึกษาพบว่าอาจเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน ได้⁴⁸



รูปที่ 7 แสดงวิถีเมแทบอลิซึมของ acylcarnitine ที่มีความสัมพันธ์กับภาวะไมโทคอนเดรียทำงานลดลงผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

กรณีศึกษา และอุปสรรคของกรณีศึกษา

การเกิด reactive oxygen species และภาวะอักเสบในโรคเบาหวานเอง ทำให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอและกระบวนการเมแทบอลิซึมของกรณีศึกษาได้ ดังที่พบในหลายการศึกษาว่า มีการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึมของพิวรีน (purine) และไพริมิดีน (pyrimidine) เมแทบอลิซึมในกระบวนการดังกล่าว เช่น การเพิ่มขึ้นของ adenosine และ cytosine จึงพบว่ามีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานด้วย^{10, 49}

ข้อจำกัดของการใช้เมแทบอลิซึม และแนวทางการศึกษาในอนาคต

เนื่องจากการศึกษาสารชีวภาพกลุ่มเมแทบอลิซึม มีความหลากหลายทั้งการวิเคราะห์ การเลือกสารตัวอย่าง รวมถึงกลุ่มประชากรที่ศึกษา ทำให้การใช้เมแทบอลิซึมสำหรับการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีข้อจำกัดบางประการ^{8, 10, 19} ได้แก่

1) รูปแบบของเมแทบอลิซึมที่พบ อาจไม่จำเพาะกับโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

เนื่องจากกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกายซับซ้อน เกี่ยวข้องกัน ในหลายส่วน ทำให้รูปแบบของเมแทบอลิซึมที่พบอาจไม่จำเพาะกับภาวะที่ต้องการวินิจฉัย เช่น ผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวาน และไตวายเรื้อรังจากโรคเบาหวาน เมแทบอลิซึมที่วิเคราะห์อาจแยกได้ยากว่าเกิดจากเพราะเป็นโรคเบาหวาน หรือเป็นจากไตวายเรื้อรังจากเบาหวาน เป็นต้น

2) โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีลักษณะและการแสดงออกของโรคที่หลากหลาย รูปแบบของเมแทบอลิซึมที่พบจึงอาจไม่สามารถใช้ได้ทั่วไปกับทุกกลุ่มประชากร

ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีการแสดงออกของโรคที่หลากหลาย มีทั้งชนิดโปรตีนอัลบูมินรั่วหรือไม่รั่ว เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 เป็นต้น ทำให้หนึ่งรูปแบบของเมแทบอลิซึมอาจไม่สามารถใช้ได้กับประชากรทุกกลุ่ม

3) กลไกการสร้างและสลายเมแทบอลิซึมในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีความเป็นพลวัต และเปลี่ยนแปลงได้จากหลายปัจจัยในแต่ละช่วงเวลาของการดำเนินโรค จะมีความเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันของเมแทบอลิซึม การวิเคราะห์เมแทบอลิซึมที่จำเพาะจึงยากขึ้นไปอีก รวมถึงปัจจัยนอกเหนือจากกระบวนการของเมแทบอลิซึมเองด้วยที่ทำให้เปลี่ยนแปลงซึ่งพบมากในโรคเบาหวาน เช่น อาหาร พฤติกรรมการออกกำลังกาย สิ่งแวดล้อม พันธุกรรม เป็นต้น โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวานที่อาจมีปัจจัยเหล่านี้แตกต่างกันได้มาก ฉะนั้นรูปแบบเมแทบอลิซึมที่ศึกษามาว่าจำเพาะต่อภาวะหรือโรคใด อาจต้องประเมินเงื่อนไขของกลุ่มประชากรในขณะนั้น

ด้วยว่าเป็นแบบใด ตรงกับกลุ่มที่เราจะนำมาใช้เทียบเคียงได้หรือไม่

4) เทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์มีราคาแพง ใช้เวลา และมีความซับซ้อนในการใช้งาน

การวิเคราะห์ทางเมแทบอลิซึมมีความจำเป็นต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญ ทั้งการจัดการตัวอย่าง เทคนิคการวิเคราะห์และแปลผล

จากข้อจำกัดดังกล่าว และการค้นพบเพิ่มเติม ทำให้ในอนาคตเริ่มมีแนวทางพัฒนาการศึกษาทางเมแทบอลิซึมมากขึ้น^{8, 10} เช่น การปรับเทคโนโลยีการวิเคราะห์ให้เป็นการตรวจหาแบบไม่เจาะจงมากขึ้น (non-targeted metabolomic analysis) เพื่อลดความลำเอียงในการศึกษา การพยายามติดตามความสัมพันธ์ของเมแทบอลิซึมกับลักษณะของผู้ป่วยให้นานขึ้นเพื่อดูผลในระยะยาว การประยุกต์ใช้ศาสตร์อื่นร่วมกับเมแทบอลิซึม เช่น เกสศาสตร์ที่นำมาใช้งานร่วมกันเป็น pharmaco-metabolomics ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาที่ออกฤทธิ์เจาะจง โดยประเมินจากเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น

บทสรุป

ปัจจุบันเมแทบอลิซึมมีการนำมาใช้เพื่อศึกษาโรคแพร่หลายมากขึ้น โดยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานก็เป็นหนึ่งในนั้น การศึกษาเมแทบอลิซึมในสารตัวอย่างทางชีวภาพแล้วนำมาวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ นอกจากจะทำให้เราได้เข้าใจกลไกการเกิดโรคได้มากขึ้นแล้ว การศึกษาดังกล่าวยังนำมาสู่การประยุกต์ใช้รูปแบบของเมแทบอลิซึมในการบอกอุบัติการณ์โรค และพยากรณ์ทิศทางโรคได้ ซึ่งโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีความเหมาะสมในการใช้เมแทบอลิซึมในการศึกษา อันเนื่องมาจากการมีสเปกตรัมของโรคค่อนข้างกว้าง การได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ช่วงต้นและให้การรักษาก็ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า และการใช้เมแทบอลิซึมแล้วนำไปสู่การวินิจฉัย พยากรณ์โรคได้ตั้งแต่ช่วงต้น โดยไม่อาศัยหัตถการที่รุกรานร่างกาย เช่น การตัดชิ้นเนื้อไต เป็นต้น จึงอาจช่วยแก้ปัญหาคือข้อจำกัดดังกล่าวในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้ ในอนาคตการศึกษาเมแทบอลิซึมจะพัฒนาขึ้นได้ อาจโดยการเพิ่มจำนวนของประชากรในการศึกษา หรือคัดเลือกกลุ่มประชากรให้หลากหลายมากขึ้น รวมถึงติดตามผลลัพธ์ให้นานมากขึ้นกว่าเดิม นอกจากนี้การวิเคราะห์ดังกล่าวอาจต้องเอาปัจจัยภายนอกมาประเมินร่วมด้วยด้วย ได้แก่ อาหาร ยา จุลินทรีย์ เป็นต้น เพื่อทำให้ผลลัพธ์ทางการศึกษาให้แม่นยำมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63(1):225-32.

2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-8.
3. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
4. Dubin RF, Rhee EP. Proteomics and Metabolomics in Kidney Disease, including Insights into Etiology, Treatment, and Prevention. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):404-11.
5. Weiss RH, Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):22-33.
6. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*. 1999;29(11):1181-9.
7. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. *Comp Funct Genomics*. 2001;2(3):155-68.
8. Wettersten HI, Weiss RH. Applications of metabolomics for kidney disease research: from biomarkers to therapeutic targets. *Organogenesis*. 2013;9(1):11-8.
9. Darshi M, Van Espen B, Sharma K. Metabolomics in Diabetic Kidney Disease: Unraveling the Biochemistry of a Silent Killer. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):92-103.
10. Pereira PR, Carrageta DF, Oliveira PF, Rodrigues A, Alves MG, Monteiro MP. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease. *Med Res Rev*. 2022;42(4):1518-44.
11. Pan Z, Raftery D. Comparing and combining NMR spectroscopy and mass spectrometry in metabolomics. *Anal Bioanal Chem*. 2007;387(2):525-7.
12. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Innovation: Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):263-9.
13. Bruce SJ, Tavazzi I, Parisod V, Rezzi S, Kochhar S, Guy PA. Investigation of human blood plasma sample preparation for performing metabolomics using ultrahigh performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem*. 2009;81(9):3285-96.
14. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, Bakris GL, Brosius FC, Kolkhof P, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(2):248-60.
15. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-45.
16. Hasegawa S, Inagi R. Harnessing Metabolomics to Describe the Pathophysiology Underlying Progression in Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2021;21(7):21.
17. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2333-40.
18. Sharma K, Karl B, Mathew AV, Gangoiti JA, Wassel CL, Saito R, et al. Metabolomics reveals signature of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(11):1901-12.
19. Kalim S, Rhee EP. An overview of renal metabolomics. *Kidney Int*. 2017;91(1):61-9.
20. Zhang S, Cai Y, Meng C, Ding X, Huang J, Luo X, et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172:108645.
21. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):657-70.
22. Li L, Wang C, Yang H, Liu S, Lu Y, Fu P, et al. Metabolomics reveal mitochondrial and fatty acid metabolism disorders that contribute to the development of DKD in T2DM patients. *Mol Biosyst*. 2017;13(11):2392-400.
23. Tavares G, Venturini G, Padilha K, Zatz R, Pereira AC, Thadhani RI, et al. 1,5-Anhydroglucitol predicts CKD progression in macroalbuminuric diabetic kidney disease: results from non-targeted metabolomics. *Metabolomics*. 2018;14(4):39.
24. Zhang S, Li X, Luo H, Fang ZZ, Ai H. Role of aromatic amino acids in pathogenesis of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020;34(10):107667.
25. Zhang H, Zuo JJ, Dong SS, Lan Y, Wu CW, Mao GY, et al. Identification of Potential Serum Metabolic Biomarkers of Diabetic Kidney Disease: A Widely Targeted Metabolomics Study. *J Diabetes Res*. 2020;2020(1):3049098.
26. Liu Y, Chen X, Liu Y, Chen T, Zhang Q, Zhang H, et al. Metabolomic study of the protective effect of Gandi capsule for diabetic nephropathy. *Chem Biol Interact*.

- 2019;314:108815.
27. Ibarra-Gonzalez I, Cruz-Bautista I, Bello-Chavolla OY, Vela-Amieva M, Pallares-Mendez R, Ruiz de Santiago YND, et al. Optimization of kidney dysfunction prediction in diabetic kidney disease using targeted metabolomics. *Acta Diabetol.* 2018;55(11):1151-61.
28. Makinen VP, Tynkkynen T, Soininen P, Forsblom C, Peltola T, Kangas AJ, et al. Sphingomyelin is associated with kidney disease in type 1 diabetes (The FinnDiane Study). *Metabolomics.* 2012;8(3):369-75.
29. Han LD, Xia JF, Liang QL, Wang Y, Wang YM, Hu P, et al. Plasma esterified and non-esterified fatty acids metabolic profiling using gas chromatography-mass spectrometry and its application in the study of diabetic mellitus and diabetic nephropathy. *Anal Chim Acta.* 2011;689(1):85-91.
30. Zhu C, Liang QL, Hu P, Wang YM, Luo GA. Phospholipidomic identification of potential plasma biomarkers associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Talanta.* 2011;85(4):1711-20.
31. Xia JF, Liang QL, Liang XP, Wang YM, Hu P, Li P, et al. Ultraviolet and tandem mass spectrometry for simultaneous quantification of 21 pivotal metabolites in plasma from patients with diabetic nephropathy. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877(20-21):1930-6.
32. Kwan B, Fuhrer T, Zhang J, Darshi M, Van Espen B, Montemayor D, et al. Metabolomic Markers of Kidney Function Decline in Patients With Diabetes: Evidence From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):511-20.
33. Tofte N, Svutvaiva T, Trost K, Mattila IM, Theilade S, Winther SA, et al. Metabolomic Assessment Reveals Alteration in Polyols and Branched Chain Amino Acids Associated With Present and Future Renal Impairment in a Discovery Cohort of 637 Persons With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:818.
34. Chou CA, Lin CN, Chiu DT, Chen IW, Chen ST. Tryptophan as a surrogate prognostic marker for diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):366-74.
35. van der Kloet FM, Tempels FW, Ismail N, van der Heijden R, Kasper PT, Rojas-Cherto M, et al. Discovery of early-stage biomarkers for diabetic kidney disease using ms-based metabolomics (FinnDiane study). *Metabolomics.* 2012;8(1):109-19.
36. Pena MJ, Lambers Heerspink HJ, Hellemons ME, Friedrich T, Dallmann G, Lajer M, et al. Urine and plasma metabolites predict the development of diabetic nephropathy in individuals with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2014;31(9):1138-47.
37. Niewczas MA, Sirich TL, Mathew AV, Skupien J, Mohny RP, Warram JH, et al. Uremic solutes and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes: metabolomic study. *Kidney Int.* 2014;85(5):1214-24.
38. Hirayama A, Nakashima E, Sugimoto M, Akiyama S, Sato W, Maruyama S, et al. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy. *Anal Bioanal Chem.* 2012;404(10):3101-9.
39. Saulnier PJ, Darshi M, Wheelock KM, Looker HC, Fufaa GD, Knowler WC, et al. Urine metabolites are associated with glomerular lesions in type 2 diabetes. *Metabolomics.* 2018;14(6):84.
40. Feng Q, Li Y, Yang Y, Feng J. Urine Metabolomics Analysis in Patients With Normoalbuminuric Diabetic Kidney Disease. *Front Physiol.* 2020;11:578799.
41. Liu JJ, Liu S, Gurung RL, Ching J, Kovalik JP, Tan TY, et al. Urine Tricarboxylic Acid Cycle Metabolites Predict Progressive Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(12):4357-64.
42. Liu S, Gui Y, Wang MS, Zhang L, Xu T, Pan Y, et al. Serum integrative omics reveals the landscape of human diabetic kidney disease. *Mol Metab.* 2021;54:101367.
43. Liu JJ, Ghosh S, Kovalik JP, Ching J, Choi HW, Tavintharan S, et al. Profiling of Plasma Metabolites Suggests Altered Mitochondrial Fuel Usage and Remodeling of Sphingolipid Metabolism in Individuals With Type 2 Diabetes and Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2017;2(3):470-80.
44. Ng DP, Salim A, Liu Y, Zou L, Xu FG, Huang S, et al. A metabolomic study of low estimated GFR in non-proteinuric type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2012;55(2):499-508.
45. Sirolli V, Rossi C, Di Castelnuovo A, Felaco P, Amoroso L, Zucchelli M, et al. Toward personalized hemodialysis by low molecular weight amino-containing compounds: future perspective of patient metabolic fingerprint. *Blood Transfus.* 2012;10 Suppl 2(Suppl 2):s78-88.

46. Liu L, Xu J, Zhang Z, Ren D, Wu Y, Wang D, et al. Metabolic Homeostasis of Amino Acids and Diabetic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023;15(1):184.
47. Liu S, Li L, Lou P, Zhao M, Wang Y, Tang M, et al. Elevated branched-chain alpha-keto acids exacerbate macrophage oxidative stress and chronic inflammatory damage in type 2 diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*. 2021;175:141-54.
48. Mu X, Yang M, Ling P, Wu A, Zhou H, Jiang J. Acylcarnitines: Can They Be Biomarkers of Diabetic Nephropathy? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:247-56.
49. Zhu K, Reiser J. XOR risk variants drive diabetic kidney disease. *Nat Metab*. 2023;5(4):536-7.