

Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease

Jiranat Sriswasdi, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is a major cause of end-stage kidney disease. The natural history of DKD, as proposed decades ago, mandated a period of albuminuria prior to glomerular filtration rate (GFR) decline, which has been challenged by recent findings. Non-albuminuric DKD, as the name implies, describes a phenotype of DKD in which impaired GFR occurs without significant albuminuria. Patients with non-albuminuric DKD exhibit different characteristics, such as a higher tendency in females, lower severity of associated comorbidities, well-controlled blood sugar, and a reduced rate of cardiovascular disease and mortality. These characteristics indicate a distinct pathogenesis, as supported by a growing body of evidence from biomarkers and histopathology. Nonetheless, no medication specifically designed for such a subgroup of patients exists. The principal treatment remains controlling risk factors for both kidney and cardiovascular disease.

Keywords: DM; nephropathy; renal failure; proteinuria; ESKD; ESRD

Corresponding author: Jiranat Sriswasdi

Email: benjiranat@hotmail.com

Received: 8 March 2025; *Revised:* 8 April 2025; *Accepted:* 12 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.277827>



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

โรคไตจากเบาหวานประเภทที่ไม่มีโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ

จิรณัฐ ศรีสวัสดิ์, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ในอดีตโรคไตจากเบาหวานมีระยะการดำเนินโรคสัมพันธ์กับการมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ตามมาด้วยการทำงานของไตที่ลดลงจนเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การรักษาในปัจจุบันมุ่งเน้นในการชะลอความเสื่อมของไตผ่านการลดอัลบูมินในปัสสาวะ ปัจจุบันพบว่าโรคไตจากเบาหวานมีการดำเนินโรคที่ต่างไปจากอดีต ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานบางส่วนมีการลดลงของอัตราการกรองของไตโดยปราศจากการมีอัลบูมินที่รั่วอย่างผิดปกติ ในผู้ป่วยดังกล่าวมีลักษณะทางคลินิกที่ต่างออกไป เช่น การมีอายุที่มากกว่า สัมพันธ์กับเพศหญิง มีการคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่า มีอัตราการลดลงของการทำงานไตที่ช้ากว่า และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมและอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่น้อยกว่า มีความแตกต่างทางห้องปฏิบัติการ คือ ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ และพยาธิวิทยาซึ่งบ่งชี้ถึงพยาธิกำเนิดที่แตกต่างจากโรคไตเบาหวานทั่วไป การรักษาโรคไตจากเบาหวานยังไม่มียาที่มีการศึกษาจำเพาะต่อกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ดังนั้นการรักษาหลักยังคงมุ่งเน้นที่การควบคุมปัจจัยเสี่ยงทั้งทางด้านโรคไตและโรคหัวใจและหลอดเลือด

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; เบาหวานลงไต; โรคไตเรื้อรัง; โปรตีนรั่ว

บทนำ

โรคไตจากเบาหวานเป็นภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) ที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 40¹ ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้เบาหวานยังเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยปี พ.ศ. 2563 พบว่าโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานเป็นสาเหตุของภาวะไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 41.5² โรคไตจากเบาหวานสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ เบาหวานขึ้นจอประสาทตา (diabetic retinopathy) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน รวมไปถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น³ ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่ต้องวินิจฉัย ป้องกัน และรักษาโรคไตจากเบาหวาน

นิยามของโรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease)

นิยามของโรคไตจากเบาหวาน คือ ค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน และ/หรือพบอัลบูมินในปัสสาวะ (albumin excretion rate, AER) มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก.ต่อวัน หรือสัดส่วนของอัลบูมินต่อครีเอตินีนในปัสสาวะ (albumin-to-creatinine ratio, ACR) มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก.ต่อกรัมของครีเอตินีน 2 ใน 3 ครั้งนานเกิน 3 เดือน โดยที่ไม่ได้เกิดจากโรคไตเรื้อรังจากสาเหตุอื่น⁴

โรคไตจากเบาหวานที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะในเกณฑ์ปกติ (non-albuminuric diabetic kidney disease, NA-DKD) มีเกณฑ์วินิจฉัยโรคดังต่อไปนี้⁵

1. วินิจฉัยโรคเบาหวานตามเกณฑ์วินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) หรือ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: จิรณัฐ ศรีสวัสดิ์

อีเมล: benjiranat@hotmail.com

รับบทความ: 8 มีนาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 8 เมษายน 2568; รับผิดชอบ: 12 เมษายน 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.

องค์กรโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association, ADA)

2. eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

3. AER น้อยกว่า 30 มก.ต่อวัน หรือ ACR น้อยกว่า 30 มก.ต่อกรัมของครีเอตินิน

4. ไม่มีสาเหตุอื่นของไตเรื้อรัง

ระบาดวิทยา

ในปี ค.ศ.1992 Lane และคณะ⁶ พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับการตรวจขึ้นเนื้อไตพบความผิดปกติเข้าได้กับโรคไตจากเบาหวาน โดยมีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย NA-DKD สูงถึงร้อยละ 29 เช่นเดียวกับการศึกษา U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) ในปี ค.ศ.2006⁷ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากการติดตามเป็นระยะเวลา 15 ปี พบว่า ร้อยละ 38 ของผู้ป่วยมีการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะ และพบความชุกของ NA-DKD ร้อยละ 28 จากการวิเคราะห์ห่อถักของ Shi และคณะ⁸ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบมีความชุกของ NA-DKD ร้อยละ 8.4 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด แต่เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานพบว่า NA-DKD มีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 24.7 โดยพบว่า

ผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD จะมีอายุที่มากกว่า พบในเพศหญิงบ่อยกว่า ระยะเวลาในการวินิจฉัยเบาหวานสั้นกว่า คือน้อยกว่า 2.9 ปี ค่าฮีโมโกลบิน เอ วัน ซี (hemoglobin A1C; HbA1C) น้อยกว่า ความดันโลหิตต่ำกว่า และพบเบาหวานขึ้นจอประสาทตาต่ำกว่า กลุ่มผู้ป่วย albuminuric-DKD นอกจากนี้ยังพบว่า เชื้อชาติมีผลต่อความชุกของ NA-DKD จากการศึกษาของ Bhalla และคณะ⁹ โดยพบว่าประชากรเชื้อชาติเอเชีย ผิวดำ และฮิสแปนิกจะมีความเสี่ยงต่ออัตราการเกิด albuminuric DKD มากกว่าประชากรเชื้อชาติผิวขาว

สำหรับการศึกษาในประชากรเอเชียของประเทศฮ่องกงโดย Jin และคณะ¹⁰ พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม NA-DKD จะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.59 เท่า อัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจวาย 3 เท่า และอัตราการเสื่อมของไต (CKD progression) เพิ่มขึ้น 2.37 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต นอกจากนี้ลักษณะของผู้ป่วย NA-DKD จะมีอายุมากกว่า เป็นเพศหญิงบ่อยกว่า เบาหวานขึ้นจอประสาทตาต่ำกว่า ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า ดัชนีมวลกายต่ำกว่า ระดับ HbA1C ต่ำกว่า และระดับไขมันในเลือดต่ำกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ albuminuric DKD ดังสามารถสรุปลักษณะผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป

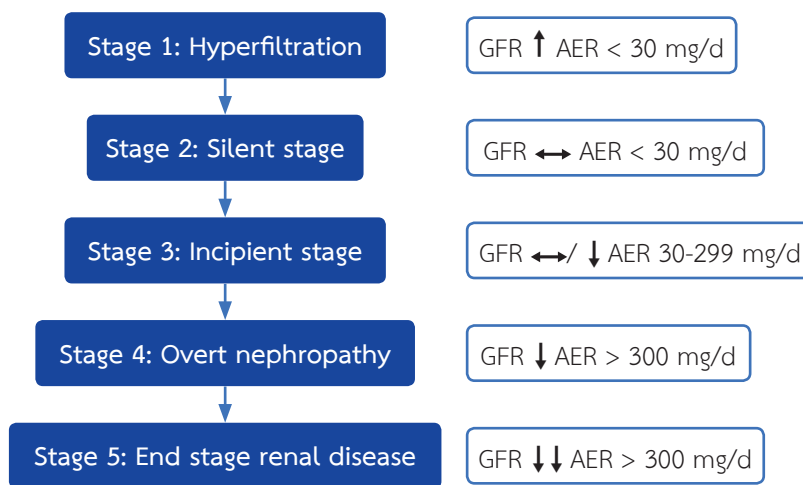
ลักษณะทางคลินิก	NA-DKD	Classic DKD
เพศ	หญิงบ่อยกว่า	ชายบ่อยกว่า
อายุ	อายุน้อยกว่า	อายุมากกว่า
เชื้อชาติ	ผิวขาว	เอเชียและผิวดำ
ดัชนีมวลกาย	น้อยกว่า	มากกว่า
ระยะเวลาของเบาหวาน	สั้นกว่า	ยาวนานกว่า
ชนิดของเบาหวาน	ไม่แตกต่าง	ไม่แตกต่าง
ระดับ HbA _{1C}	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ความดันโลหิต	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ระดับไขมันในเลือด	ต่ำกว่า	สูงกว่า
เบาหวานขึ้นจอประสาทตา	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
อัตราการเสียชีวิตโดยรวม	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ภาวะหัวใจวาย	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
โรคหัวใจและหลอดเลือด	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
อัตราการลดลงของการทำงานของไต	ช้ากว่า	เร็วกว่า

การดำเนินโรค

โรคไตจากเบาหวานในอดีตมีแบ่งการดำเนินโรคออกเป็น 5 ระยะ ดังแสดงในรูปที่ 1 อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเมื่อมีการรักษาที่ทำให้อัลบูมินในปัสสาวะลดลงผ่านทางการลดความดันโลหิต เลือดไกลเมอรูลัส เช่น ยากลุ่ม renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) หรือการได้ยากลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) รวมทั้งมีการวินิจฉัยตรวจคัดกรองผู้ป่วยเบาหวาน และโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่ครอบคลุมขึ้น ทำให้พบการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน มีการเปลี่ยนแปลงไปจากในอดีต¹¹ โดยยืนยันจากการศึกษาของ Perkins และคณะ¹² พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีไมโครอัลบูมินในปัสสาวะเมื่อให้การรักษาแล้วระดับ HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 8 ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 115 มิลลิเมตรปรอท ระดับคอเลสเตอรอลน้อยกว่า 198 มก./ดล. สามารถลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะจนอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ ดังนั้นในปัจจุบันการดำเนินโรคของโรคไตจากเบาหวานจึงมีการเปลี่ยนไปเป็นผลจากการรักษาที่ดีขึ้นกว่าในอดีต

การดำเนินโรคของ NA-DKD จากการวิเคราะห์ห่อภิมานของ Shi และคณะ⁸ พบว่า การทำงานของไตลดลงต่อปีในกลุ่ม NA-DKD

ประมาณ 0-4.6 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่ม albuminuric DKD ที่มีการทำงานของไตลดลงต่อปีประมาณ 1.7-3.1 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และเช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Jin และคณะ¹⁰ พบว่ากลุ่ม NA-DKD มีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือการทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต แต่น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม albuminuric DKD เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมพบปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคของ NA-DKD คือ การตรวจพบภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complication) การสูญเสียท่อไตจากอายุขัยที่เพิ่มขึ้น การตรวจพบ interstitial nephritis และ fibrosis¹¹ และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแล้วทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังตามมา (acute kidney injury-to-chronic kidney disease transition) ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่า เป็นหนึ่งในกลไกของการเกิด NA-DKD¹³ โดยสรุปผู้ป่วย NA-DKD เมื่อเทียบกับ albuminuric DKD มีความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรังและโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า มีการดำเนินโรคที่ช้ากว่า แต่เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีไตเรื้อรังผู้ป่วย NA-DKD มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า ดังนั้นจึงมีความสำคัญในการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดและนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป



รูปที่ 1 ระยะการดำเนินโรคไตจากเบาหวาน

AER: albumin excretion rate; GFR, glomerular filtration rate

พยาธิกำเนิด

โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีหลายสาเหตุที่เกี่ยวข้องและมีความซับซ้อนในด้านพยาธิกำเนิด โดยภาพรวมเกิดจากการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม สามารถแบ่งกลไกออกเป็น 2 กลุ่ม คือ การเปลี่ยนแปลงทางกลไกของหลอดเลือด (hemodynamic pathway) และการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (metabolic pathway)¹⁴

การเปลี่ยนแปลงทางกลไกของหลอดเลือด เกิดจากการมีความ

ดันในหลอดเลือดไกลเมอรูลัสที่สูง ซึ่งเกิดจากการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับการทำงานของระบบต่าง ๆ และฮอร์โมนในร่างกายผิดปกติ ได้แก่ RAAS, endothelin, atrial natriuretic peptide, nitric oxide, prostaglandins, incretins, glucagon, growth hormone และ insulin-like growth factor-1 นอกจากนี้ยังเป็นผลจากการหลั่งสารต่าง ๆ หลายชนิด ได้แก่ protein Kinase C, vascular endothelial growth factor, kallikrein-kinin, ketone bodies และกลไกการปรับตัวของร่างกายที่สำคัญ คือ

tubulo-glomerular feedback^{14,15} ผลการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้เกิดอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ แล้วเกิดการบาดเจ็บของท่อไต และเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของไตตามมา¹⁶ เกิดพยาธิสภาพไต คือ glomerular basement membrane (GBM) thickening, mesangial expansion, endothelial injury และ podocyte injury¹¹

การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้เกิดความผิดปกติผ่าน 4 กลไกหลัก คือ protein kinase C pathway, polyol pathway, hexosamine pathway และ advanced glycation end products (AGEs) ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติต่อเซลล์โดยตรง รวมทั้งกระตุ้นให้เกิดการสร้าง reactive oxygen species (ROS) และมีการกระตุ้น cytokines และ inflammatory mediators หลายชนิดตามมา ตัวอย่าง เช่น monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), intercellular adhesion molecule (ICAM), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-18, nuclear factor kappa B (NF- κ B) และ tumor necrosis factor (TNF)- α ¹⁴ ซึ่งเรียกโดยรวมว่าภาวะการอักเสบเรื้อรังแบบ sterile inflammation^{13,14}

ปัจจุบันสันนิษฐานว่า NA-DKD มีกลไกการเกิดโรคแตกต่างจาก albuminuric DKD ดังนี้

1. NA-DKD มีความสัมพันธ์กับ macroangiopathy มากกว่า microangiopathy เมื่อเปรียบเทียบกับ albuminuric DKD โดยมีหลักฐานพบความชุกของเบาหวานขึ้นจอประสาทตาในผู้ป่วย NA-DKD ลดลง¹¹ และเมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาพบการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตัน (arteriosclerosis) ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD มากขึ้น¹⁷ และการศึกษาของ Boeri และคณะ¹⁸ พบว่า การเกิดพยาธิสภาพเด่นทางหลอดเลือดไตจากการวัด resistive Index ของ renal interlobar arteries ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญโดยไม่ขึ้นกับอัลบูมินในปัสสาวะ

2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูง มีความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD¹⁹ โดยกรดยูริกมีคุณสมบัติกระตุ้นให้เกิด reactive oxygen species มีผลให้เกิดการบาดเจ็บของไมโทคอนเดรียจากการกระตุ้น NADPH Oxidase²⁰ กรดยูริกมีผลกระตุ้นการอักเสบและการเกิด endothelial dysfunction ผ่านทาง Toll-like Receptors อีกทั้งกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือด และ RAAS ดังนั้นจึงมีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด และเนื้อเยื่อภายในไต¹⁹

3. การบาดเจ็บของ tubulo-interstitium จากหลายการศึกษาพบว่า interstitial expansion/fibrosis และ tubular atrophy รวมไปถึงพยาธิสภาพของหลอดเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ที่มีการทำงานของไตลดลงโดยไม่ขึ้นกับ

การตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ¹⁷

4. การอักเสบภายในไต จากหลายการศึกษาพบว่า Inflammatory mediators หลายชนิดดังที่กล่าวมา มีความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของผู้ป่วยเบาหวาน และมีบางชนิดที่มีการศึกษาพบว่า มีระดับที่ผิดปกติโดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ได้แก่ soluble TNF receptor 1 (sTNFR1), sTNFR2, Fas-pathways cytokines²¹, IL-17A, IL-18, macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1)²² นอกจากนี้ oxidative stress มีความสัมพันธ์กับ NA-DKD ดัชนีบ่งบอกถึงการเกิด intracellular oxidative stress เช่น 8-hydroxydeoxyguanosine มีปริมาณเพิ่มขึ้นในผนังชั้นในของหลอดเลือด และสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดต่าง ๆ รวมถึงพบระดับของ 8-hydroxydeoxyguanosine ในเลือดสัมพันธ์กับการเกิด NA-DKD²³

5. เพศหญิง จากหลายการศึกษาพบว่า NA-DKD พบได้บ่อยในเพศหญิง^{8,10} ดังนั้นปัจจัยทางด้านฮอร์โมนเพศจึงมีอิทธิพลต่อการเกิดการทำงานของไตในผู้ป่วยเบาหวาน จากการศึกษาของ Chidambaram และคณะ²⁴ พบว่า ฮอริโมนเอสโตรเจนมีผลต่อการควบคุม RAAS และการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ RAAS มีผลเสียต่อการทำงานของไต

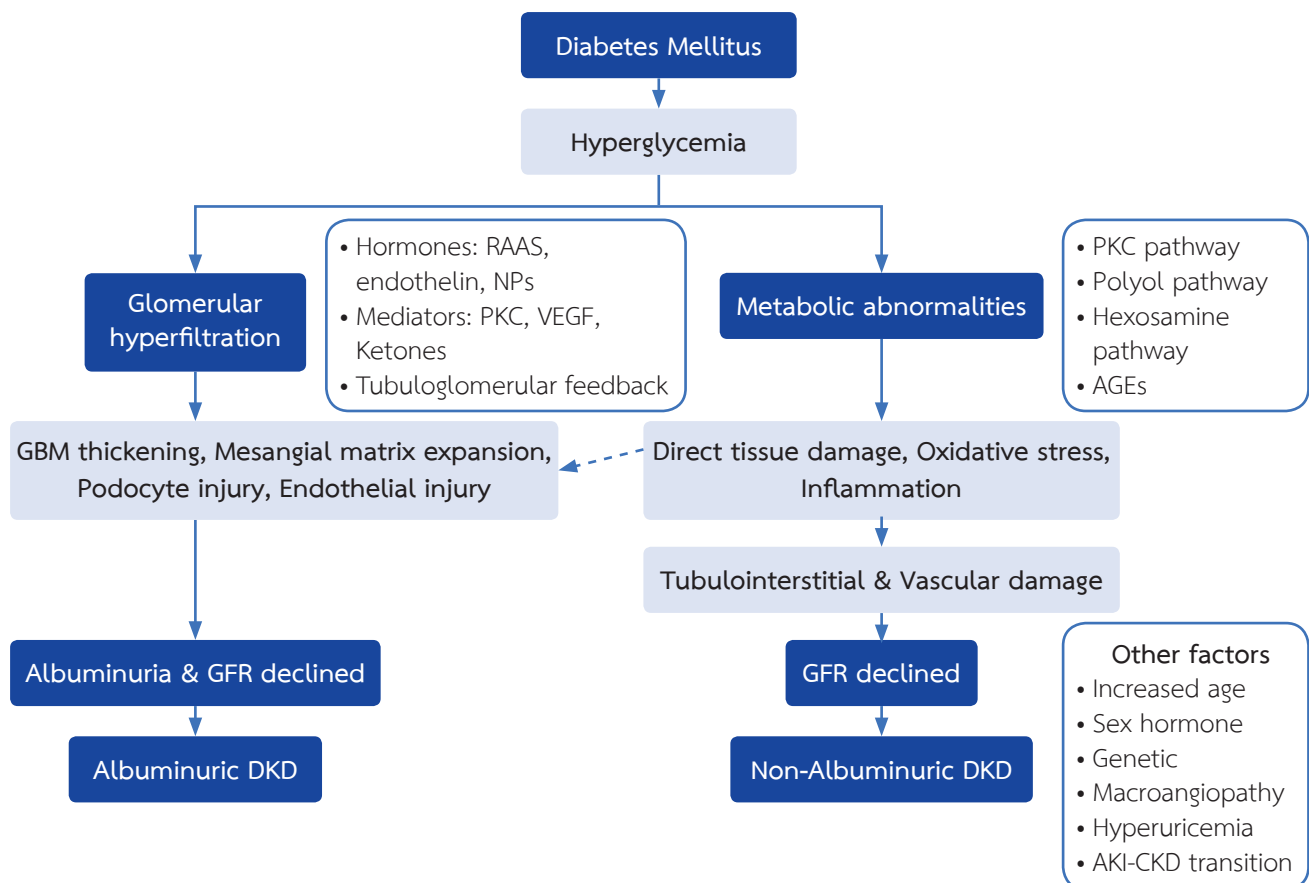
6. อายุที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับภาวะ NA-DKD⁸ โดยอายุที่เพิ่มทำให้เกิดกายวิภาคและการทำงานที่เปลี่ยนไปรวมถึงอัตราการกรองของไตที่ลดลง ท่อไตที่ทำงานได้ลดลง ร่วมกับการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดจากอายุที่มากขึ้นจากการตรวจพบ hyaline arteriosclerosis เพิ่มขึ้นในพยาธิสภาพไตของผู้ป่วยเบาหวานกลุ่ม NA-DKD¹⁷ อีกทั้งในผู้ป่วยสูงอายุมีโรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไตลดลง เช่น ความดันโลหิตสูง ระดับยูริกในเลือดสูง และภาวะอ้วนลงพุง

7. ความผิดปกติทางพันธุกรรม จากการศึกษาพบว่า NA-DKD มีความชุกแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ⁹ polymorphism ของ protein kinase C- β gene 1 (PKCB1) สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วย NA-DKD ซึ่งจากการศึกษาพบว่า T-G haplotype ของยีนดังกล่าวเป็นตัวชี้วัดของการเกิดการลดลงของการทำงานไตอย่างรวดเร็ว²³ นอกจากนี้มี polymorphism ของ angiotensin type 1 receptor gene ซึ่งพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศอินเดีย ที่มีภาวะ NA-DKD โดยพบว่า AC genotype และ C allele polymorphism มีความสัมพันธ์กับการเกิด NA-DKD ประมาณ 4 เท่า²³

8. ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดไตวายเฉียบพลันได้บ่อย แล้วทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังตามมาในผู้ป่วยเบาหวาน^{13,25} โดยหลังการเกิดไตวายเฉียบพลัน เซลล์ท่อไตจำเป็นต้องมีการซ่อมแซมและแบ่งตัว ซึ่งในภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูง จะกระตุ้น

ให้เกิดการซ่อมแซมที่ผิดปกติไป (maladaptive repair) และการมี maladaptive repair เป็นขบวนการที่สำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา รวมทั้งการเกิดไตวายเฉียบพลันทำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดและเซลล์ endothelium ซึ่งมีส่วนสำคัญของการเกิด NA-DKD และทำให้เกิด tubulointerstitial fibrosis ตามมา²⁵ รวมทั้งการเกิด endoplasmic reticulum stress ซึ่งพบได้จากการที่เซลล์ท่อไตมีการแสดงออกของ endoplasmic

reticulum-resident protein reticulon 1A (RTN1A) มากขึ้น และสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา¹³ จากการศึกษาของ Onuigbo และคณะแสดงให้เห็นว่า เมื่อเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของไตลดลงหลังจากนั้น โดยไม่สัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ²⁶ โดยสรุปพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่ไม่มีการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 พยาธิกำเนิดของผู้ป่วย non-albuminuric diabetic kidney disease

RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; NPs, natriuretic peptides; PKC, protein kinase C; VEGF, vascular endothelial growth factor; DKD, diabetic kidney disease; AGEs, advanced glycation end products; DKD, diabetic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease

การตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ

ในปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อคัดกรอง วินิจฉัย และติดตามโรคไตจากเบาหวานประกอบด้วย การตรวจระดับครีเอตินินในเลือดเพื่อประเมินค่าการทำงานของไต ร่วมกับการวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (AER หรือ urinary ACR)²⁷

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยจำนวนมากเมื่อเริ่มพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ แต่กลับตรวจพยาธิวิทยาทางไตมีรอยโรคแบบรุนแรง และผู้ป่วยบางส่วนยังไม่มีมีความผิดปกติตามเกณฑ์

วินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานทางคลินิก แต่กลับพบพยาธิวิทยาทางไตมีรอยโรคเข้าได้กับโรคไตจากเบาหวาน²⁸ การรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำนวนหนึ่งแม้จะมีการลดลงของอัลบูมินในปัสสาวะ แต่ก็ยังคงมีอัตราการรอดของไตลดลงอย่างต่อเนื่อง และเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้²⁹ ซึ่งข้อสันนิษฐานหนึ่ง คือ อัลบูมินในปัสสาวะเป็นดัชนีที่สำคัญต่อการบาดเจ็บเฉพาะไกลเมอรูลัส ซึ่งการมีอัลบูมินในปัสสาวะสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาในไตจาก GBM thickening และ mesangial expansion แต่ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีรอยโรคของ tubulointerstitial

fibrosis พบความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของไต โดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ³⁰ จึงเริ่มมีการศึกษาตัวชี้วัดกลุ่มใหม่ที่สามารถประเมิน tubular injury นอกเหนือไปจากการวิเคราะห์การบาดเจ็บเฉพาะไกลเมอรูลัส และในผู้ป่วย NA-DKD ซึ่งไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ แต่มีการลดลงของอัตราการกรองของไต มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰ ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่ต้องมีตัวชี้วัดกลุ่มใหม่ที่นำมาแก้ไขข้อเสียดังกล่าว แทนการตรวจทางห้องปฏิบัติในปัจจุบัน

ดัชนีชี้วัดสำหรับการวินิจฉัย

Cystatin C เป็นโปรตีนที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ประกอบด้วยกรดอะมิโน 122 โมเลกุล ถูกสร้างมาจากเซลล์ที่มีนิวเคลียสด้วยอัตราคงที่ มีประจุบวกจึงผ่านการกรองที่ไตได้อย่างอิสระมากกว่าร้อยละ 99 ถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้นและทำลายโดยไม่กลับเข้ากระแสเลือด ดังนั้น cystatin C จึงมีระดับในเลือดขึ้นกับอัตราการกรองของไต²⁸ ในปัจจุบันเมื่อนำค่า cystatin C ไปวิเคราะห์กับค่าครีเอตินินด้วยการคำนวณ CKD-EPI จึงได้ค่าอัตราการกรองของไตที่แม่นยำมากขึ้น²⁸ และพบว่าเมื่อนำค่า cystatin C มาใช้คำนวณอัตราการกรองของไต พบว่า ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมีค่า cystatin C ที่ผิดปกติก่อนที่จะเริ่มมีอัลบูมินในปัสสาวะ นอกจากนี้เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจ cystatin C ในปัสสาวะ ซึ่งหากพบค่าที่มากขึ้นผิดปกติบ่งชี้ถึงการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตได้ และพบว่าค่า cystatin C ในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองของไตโดยไม่สัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ³¹

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) เป็นโปรตีนโมเลกุลขนาด 25 กิโลดัลตัน ถูกสร้างที่ท่อไตส่วนต้นที่มีการขาดเลือดและเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมท่อไตส่วนต้นหลังจากเกิดการขาดเลือดและลดการ apoptosis ของท่อไตส่วนต้น ดังนั้นจึงถูกนำมาใช้เป็นตัวชี้ของทั้งภาวะไตวายเฉียบพลันและไตเรื้อรัง²⁸ ระดับของ NGAL ในปัสสาวะมีค่าเพิ่มขึ้นแสดงถึงการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต และเริ่มมีค่าผิดปกติก่อนจะเกิดอัลบูมินในปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวาน^{28, 31} ในการวิเคราะห์ห่อภิวนโดย He และคณะ³² พบว่า NGAL ในเลือดมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานร้อยละ 79 และ 87 ตามลำดับ ระดับ NGAL ในปัสสาวะมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานร้อยละ 85 และ 74 ตามลำดับ และมีความไวและความจำเพาะที่สูงในการวินิจฉัย NA-DKD โดย NGAL ในเลือดมีความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 97 และ NGAL ในปัสสาวะมีความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 90 แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยอย่างชัดเจน ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปรวมถึงการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกจากการใช้การตรวจดังกล่าวในการวินิจฉัยโรค

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) เป็นโปรตีนที่เยื่อหุ้มด้านในเซลล์ท่อไตส่วนต้น ซึ่งในภาวะปกติในปัสสาวะจะไม่สามารถตรวจพบได้ และเมื่อมีการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตจะสามารถวัดค่าได้ทางปัสสาวะรวมถึงในเลือด โดยสัมพันธ์กับภาวะ tubulointerstitial fibrosis ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน³⁰ มีการศึกษาตรวจวัด KIM-1 ทั้งในปัสสาวะและในเลือด โดยพบว่าการตรวจในเลือดมีความสัมพันธ์มากกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานรวมถึงการเกิด NA-DKD โดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับ HbA1C และอัตราการกรองของไต นอกจากนี้ยังสามารถทำนายการลดลงของอัตราการกรองของไต และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้²⁸ ดังนั้น KIM-1 เป็นดัชนีที่ใช้ในการวินิจฉัยและใช้ในการติดตามการดำเนินโรครวมถึงพยากรณ์โรค²⁸

Netrin-1 อยู่บริเวณเซลล์ endothelium ทำหน้าที่เป็น angiogenic factor ในไตในภาวะปกติ ซึ่งพบได้น้อยในเซลล์ท่อไตส่วนต้น และมีการทำงานที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดความเสียหายที่ไต โดยที่การตรวจระดับ Netrin-1 ในปัสสาวะสามารถทำนายการเกิด NA-DKD ได้ดีกว่าการตรวจในเลือด และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีระดับ Netrin-1 ในปัสสาวะมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1³³

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) ถูกสร้างจากเซลล์หลายชนิดในร่างกาย และสร้างเพียงเล็กน้อยจากไต โดย MCP-1 ทำหน้าที่เป็น chemokine เพื่อกระตุ้นให้ monocyte มาที่บริเวณเนื้อเยื่อไตเพื่อทำลายสารที่มีพิษต่อไต แต่เมื่อมีปริมาณมากไปจะทำให้มี monocyte มาสะสมบริเวณเนื้อเยื่อไตและทำให้เกิดการบาดเจ็บของไต และปริมาณของ MCP-1 ในปัสสาวะและเลือดสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน³³

IL-17A เป็น cytokine ชนิดหนึ่งซึ่งกระตุ้นการอักเสบหลังจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-helper (Th) 17 ซึ่ง IL-17A จะไปจับกับ IL-17 receptor ในไต และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้นรวมถึงการหลั่ง MCP-1 และ NF- κ B นำไปสู่การสร้าง TGF- β ซึ่งทำให้เกิดพังผืดในเนื้อไตตามมาจากการมีขบวนการ epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)³⁴ และจากการศึกษาของ Klimontov และคณะ²² พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มี IL-17A สูงกว่าคนปกติ และในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD มีระดับ IL-17A สูงที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้เป็นโรคไต และกลุ่ม albuminuric DKD

Macrophage Inflammatory Protein 1 α (MIP-1 α) หรือ C-C Motif Chemokine Ligand 3 (CCL3) จับกับ CCR1 และ 5 กระตุ้นให้เกิดการเกณฑ์ของเม็ดเลือดขาว (Macrophage, CD8+ T lymphocyte, eosinophil) โดยในสัตว์ทดลองพบความสัมพันธ์กับภาวะ interstitial fibrosis³⁵ และในการศึกษาโดย Klimontov และคณะ²² พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานมีระดับของ MIP-1 α ในเลือดที่สูงกว่าคนปกติ และในกลุ่ม NA-DKD

พบมีระดับสูงที่สุดและสูงมากกว่ากลุ่ม albuminuric DKD อย่างมีนัยสำคัญ

ดัชนีชี้วัดสำหรับการคาดการณ์การตอบสนองต่อการรักษา

เนื่องจากในผู้ป่วย NA-DKD ยังคงมีอัตราการกรองของไตที่ลดลงต่อเนื่อง ถึงแม้จะไม่มีเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งเป็น biomarker มาตรฐานในการใช้ติดตามผู้ป่วย DKD จึงต้องมีการตรวจดัชนีชี้วัดใหม่ ๆ สำหรับการคาดการณ์การตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งในปัจจุบันยังอยู่ในการศึกษา เช่น TNF receptor 1, TNF receptor 2, Matrix Metalloproteinase 7 และ KIM-1 หลังการได้รับยา canagliflozin มีระดับที่ลดลงเมื่อเทียบกับการได้รับการรักษามาตรฐานด้วยยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่น ๆ³⁶ นอกเหนือจาก SGLT2i แล้ว pentoxifylline ซึ่งเริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน พบว่า TNF- α ในปัสสาวะลงเมื่อได้ยาดังกล่าว และค่า TNF- α มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองของไตในการศึกษา PREDIAN trial³⁷

ดัชนีชี้วัดสำหรับการติดตามโรคและพยากรณ์โรค

Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) เป็นโปรตีนขนาดเล็กขนาด 14 กิโลดัลตัน อยู่บริเวณท่อไตส่วนต้น และจะมีปริมาณเพิ่มขึ้นในปัสสาวะเมื่อมีความเสียหายต่อท่อไตส่วนต้น

ซึ่งสามารถพบระดับ L-FABP ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตลดลงโดยที่ยังไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ²⁸ อย่างไรก็ตามในหลายการศึกษา L-FABP ในปัสสาวะสามารถพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่าเบาหวานชนิดที่ 2²⁸

TNF- α แสดงถึงการมีการอักเสบในไต ซึ่ง TNF- α เองมีผล cytotoxicity โดยตรงต่อเซลล์บริเวณโกลเมอรูลัส ระดับที่เพิ่มขึ้นทั้งในเลือดและปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับโรคไตจากเบาหวาน ทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ นอกจากนี้ TNFR1 และ TNFR2 สามารถทำนายการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ การทำงานไตที่ลดลง การเกิดไตวาย และการเสียชีวิตโดยไม่ขึ้นกับการทำงานของไต และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ²⁸

8-Hydroxy-20-deoxyguanosine (8-OHdG) ซึ่งเกิดจาก oxidative DNA damage พบได้ในเลือดรวมถึงในปัสสาวะ หลังจากการซ่อมแซมของดีเอ็นเอ ด้วยเอนไซม์ nuclease และมีการศึกษาพบถึงความสัมพันธ์กับภาวะ NA-DKD ในผู้ป่วยเบาหวาน²⁸ โดยสรุปสำหรับโรคไตจากเบาหวาน และ NA-DKD ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ดัชนีชี้วัดชนิดต่างๆ สำหรับ non-albuminuric diabetic kidney disease

Indices	Diagnostic Index	Monitoring Index	Prognostic Index
Markers	Cystatin C (serum & urine) NGAL (serum & urine) KIM-1 Netrin-1 MCP-1 MIP-1 α IL-17A	TNF- α TNFR-1, TNFR-2 MMP7	Urinary L-FABP 8-OHdG

NGAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, MCP-1 = Monocyte Chemoattractant Protein-1, MIP-1 α = Macrophage Inflammatory Protein-1 α , IL-17A = Interleukin-17A, TNF- α = Tumor Necrosis Factor- α , TNFR = Tumor Necrosis Factor receptor, MMP7 = Matrix Metalloproteinase 7, LFABP = Liver-type Fatty Acid-Binding Protein, 8-OHdG = 8-Hydroxy-20-deoxyguanosine

ลักษณะทางพยาธิวิทยาทางไต

พยาธิวิทยาของโรคไตจากเบาหวานมีลักษณะ 3 อย่างที่สำคัญ ได้แก่ GBM หนาตัวเพิ่มขึ้นผิดปกติ mesangial expansion และ hyalinosis ของหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดแดงเล็ก afferent และ efferent³⁸ โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สัมพันธ์กับปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นโดยพบก่อนที่จะเริ่มการทำงานของไตลดลงได้แก่³⁹ การหนาขึ้นของ GBM การเพิ่มขึ้นของ Mesangial fractional volume และ Mean glomerular volume และการลดลงของ Surface density ของ peripheral loop ของ GBM

ลักษณะพยาธิวิทยาใน NA-DKD ที่มีลักษณะที่พิเศษแตกต่างออกไปจากโรคไตจากเบาหวานทั่วไป คือ

1. Atypical glomerular change โดยมีลักษณะจำเพาะพยาธิวิทยาในโกลเมอรูลัสจากโรคไตจากเบาหวานน้อยกว่าในผู้ป่วย NA-DKD เช่น exudative lesion, nodular lesion, mesangiolysis และ polar vasculosis^{11, 17} ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2⁴⁰
2. Tubulointerstitial fibrosis และ vascular change ในผู้ป่วย NA-DKD พบว่า มีลักษณะคล้ายผู้ป่วยโรคไตจากความดันโลหิตสูง เช่น การมี arteriosclerosis, glomerular sclerosis,

tubular atrophy และ interstitial fibrosis¹¹ นอกจากนี้พบ arteriolar hyalinosis และ interstitial inflammation ได้บ่อยกว่าในกลุ่ม NA-DKD⁴⁰

3. GBM thickening และ mesangial expansion สามารถพบได้ในผู้ป่วย NA-DKD มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 1 โดย Caramori และคณะ⁴¹ พบว่า ผู้ป่วย NA-DKD มี GBM thickening

บ่อยกว่ากลุ่มเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร้อยละ 64 เทียบกับ 42 ตามลำดับ และจากการศึกษาพบว่า mesangial area มีขนาดมากขึ้นตามลำดับเริ่มจากผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต ผู้ป่วย NA-DKD ผู้ป่วยไม่โครอัลบูมินในปัสสาวะ และผู้ป่วยแมโครอัลบูมินในปัสสาวะ¹⁷ โดยสรุปลักษณะทางพยาธิวิทยาเมื่อเปรียบเทียบระหว่างโรคไตจากเบาหวานทั่วไป และ NA-DKD ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะทางพยาธิในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป

NA-DKD	Classic DKD
↓ Exudative lesion	↑ GBM Width
↓ Nodular lesion	↑ Mesangial fraction volume
↓ Mesangiolysis	↑ Glomerular volume
↓ Polar vasculosis	↓ Surface density of peripheral GBM loop
↑ Tubulointerstitial fibrosis & inflammation	↑ Podocyte detachment
↑ Arteriosclerosis	↑ Glomerular-tubular junction abnormalities

การรักษา

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยไตจากเบาหวานอย่างครอบคลุม ประกอบด้วย การรักษาโดยการปรับวิถีทางการดำเนินชีวิต ได้แก่ การรับประทานอาหารที่เหมาะสม การออกกำลังกาย การงดสูบบุหรี่ การควบคุมน้ำหนัก และการรักษาด้วยยา โดยยาที่แนะนำเป็นยาในกลุ่มแรกของการรักษา ได้แก่ angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker (ARB), metformin, SGLT2i, statins และกลุ่มที่ให้เพื่อลดความเสี่ยงของไตเรื้อรัง ได้แก่ glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1) agonist, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, ยาด้านเกล็ดเลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ยาลดไขมัน (PCSK9 inhibitor, ezetimibe และ icosapent ethyl) และยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ เช่น calcium channel blockers (CCBs) และยาขับปัสสาวะ²⁷ ยาในปัจจุบันที่มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยไตจากเบาหวานมีดังต่อไปนี้

Angiotensin-converting enzyme inhibitors/Angiotensin II receptor blockers

จากการวิเคราะห์เชิงอภิมานโดย Strippoli และคณะ⁴² พบว่า ACEIs/ARBs ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้ รวมถึงเมื่อใช้ในขนาดยาสูงสุดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ และความดันโลหิตสูง ต่อมาจากการวิเคราะห์เชิง

อภิมานโดย Lv และคณะ⁴³ พบว่า ACEIs/ARBs สามารถลดการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะได้ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ และได้ประโยชน์เหนือกว่า CCBs รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors

จากการวิเคราะห์เชิงอภิมาน⁴⁴ SGLT2i มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษาที่วัดผลลัพธ์ทางด้านไตเป็นหลักมักใช้การมีอัลบูมินในปัสสาวะเป็นเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย ยกเว้นการศึกษา Empa-Kidney⁴⁵ ซึ่งมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไต 45-90 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมีอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./กรัมครีอิตินีน หรืออัตราการกรองของไต 20-45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. โดยมีกลุ่มที่เป็น normoalbuminuria ร้อยละ 20 ซึ่งผลลัพธ์หลักของการวิจัย คือ การเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการเกิดภาวะไตวาย อัตราการกรองของไตน้อยกว่า 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 40 และการเสียชีวิตจากโรคไต ซึ่งภาพรวมในการศึกษาพบว่า empagliflozin ลดผลลัพธ์ดังกล่าว 0.72 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ แต่เมื่อนำมาพิจารณาในกลุ่มย่อยพบว่า กลุ่มที่ไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะไม่ลดผลลัพธ์หลักของการวิจัย ซึ่งผลดังกล่าวสันนิษฐานว่าเกิดจากระยะการศึกษาที่สั้นกว่ากำหนด คือ 2 ปี ทำให้ในกลุ่ม normoalbuminuria ซึ่งมีการเสื่อมของไตช้ากว่าไม่เห็นผลลัพธ์หลักชัดเจนเหมือนกลุ่มที่มี albuminuria

แต่เมื่อพิจารณาในเรื่องอัตราการกรองของไตลดลง⁴⁶ พบว่ายา empagliflozin สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้โดยภาพรวม และปัจจัยของระดับอัลบูมินในปัสสาวะตั้งต้นมีผลต่อการชะลอการเสื่อมของไต โดยเมื่อวัดผลเป็น absolute difference ของ GFR slope พบว่าในกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะมากที่สุด มีความแตกต่างของ absolute difference ของ GFR slope มากที่สุด ในกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะปกติพบว่ามี ความแตกต่างของ absolute difference ของ GFR slope น้อยที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะปกติมีการเสื่อมของไตช้าที่สุดทำให้ผลของยาเกิดการเปลี่ยนแปลงน้อย แต่เมื่อวัดความแตกต่างในรูปของ relative difference พบว่า relative difference ของกลุ่มที่มีอัลบูมินในปัสสาวะปกติมีค่ามากที่สุด จึงสรุปจากการวิเคราะห์ดังกล่าวว่า ยา empagliflozin มีประสิทธิภาพในการชะลอความเสื่อมของไต ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีและไม่มี ความผิดปกติของระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ในการวิเคราะห์เชิงปริมาณโดย Chun และคณะ⁴⁷ พบว่าการได้ SGLT2i มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไต ลดการเกิดหัวใจวาย และลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่ขึ้นกับอัตราการกรองของไต และอัลบูมินในปัสสาวะ เมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน แต่กลุ่มที่มีอัลบูมินในปัสสาวะจะได้ประโยชน์มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ ดังนั้นตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) จึงแนะนำให้ยากกลุ่ม SGLT-2i ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรัง โดยอัตราการกรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ด้วยน้ำหนักคำแนะนำ 1A²⁷

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาจำเพาะเพื่อวัดผลลัพธ์หลักทางไต เมื่อพิจารณาผลลัพธ์รองทางไต ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonist มีประโยชน์ในการลดการเกิดโรคไตผ่านการลดการเกิดแมคโครอัลบูมินในปัสสาวะ มีเพียง dulaglutide ที่มีผลลัพธ์ในการลดอัตราการลดลงของการทำงานของไต⁴⁸ และในการศึกษาREWIND⁴⁹ มีผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะเพียงร้อยละ 35 อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลของการวิเคราะห์แยกจำเพาะผลลัพธ์ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD

ยาอื่น ๆ ที่มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวาน เช่น nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เนื่องจากข้อบ่งชี้ในการใช้จำเป็นต้องมีอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก.ต่อวัน⁵⁰ โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีการศึกษาโดยจำเพาะในผู้ป่วย NA-DKD ดังนั้นการรักษาโดยหลัก คือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือด และลดความเสี่ยงอื่น ๆ ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

สรุป

โรคไตจากเบาหวานที่มีอัลบูมินในปัสสาวะในเกณฑ์ปกติ (NA-DKD) เป็นภาวะที่พบบ่อยขึ้นในเวชปฏิบัติ มีระดับวิทยาพยาธิกำเนิด การดำเนินโรค พยาธิสภาพ ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ และพยากรณ์โรคที่ต่างไปจากผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป (classic DKD) การรักษาในเวชปฏิบัติส่วนใหญ่เน้นในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะยังไม่มีการศึกษาที่จำเพาะในการรักษา จึงมีความสำคัญที่ต้องมีการศึกษาเพื่อรักษากลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Scilletta S, Di Marco M, Miano N, Filippello A, Di Mauro S, Scamporrino A, et al. Update on Diabetic Kidney Disease (DKD): Focus on Non-Albuminuric DKD and Cardiovascular Risk. *Biomolecules* 2023;13(5). doi: 10.3390/biom13050752.
- THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY YEAR 2020 [Internet]. 2020.
- 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. doi: 10.1681/asn.2012070718.
- Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(8):1366-73. doi: 10.2215/cjn.11111016.
- Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med* 2017;11(3):310-8. doi: 10.1007/s11684-017-0542-7.
- Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 1992;41(5):581-6. doi: 10.2337/diab.41.5.581.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55(6):1832-9. doi: 10.2337/db05-1620.
- Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:871272. doi: 10.3389/fendo.2022.871272.

9. Bhalla V, Zhao B, Azar KM, Wang EJ, Choi S, Wong EC, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of proteinuric and nonproteinuric diabetic kidney disease. *Diabetes Care* 2013;36(5):1215-21. doi: 10.2337/dc12-0951.
10. Jin Q, Luk AO, Lau ESH, Tam CHT, Ozaki R, Lim CKP, et al. Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: Findings From the Hong Kong Diabetes Biobank. *Am J Kidney Dis* 2022;80(2):196-206.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.11.011.
11. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(11):740-50. doi: 10.1038/s41581-021-00462-y.
12. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(23):2285-93. doi: 10.1056/NEJMoa021835.
13. Lee K, He JC. AKI-to-CKD transition is a potential mechanism for non-albuminuric diabetic kidney disease. *Fac Rev* 2022;11:21. doi: 10.12703/r/11-21.
14. Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai* 2010;93 Suppl 6:S228-41.
15. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(6):361-77. doi: 10.1038/s41581-018-0001-y.
16. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):1079-88. doi: 10.2215/cjn.11511114.
17. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013;36(11):3620-6. doi: 10.2337/dc12-2572.
18. Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, Simoni G, Sampietro L, Storace D, et al. Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* 1998;41(1):121-4. doi: 10.1007/s001250050877.
19. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):706-13. doi: 10.2215/cjn.04271007.
20. Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol* 2012;121(3-4):e71-8. doi: 10.1159/000345509.
21. Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, Walker W, Rosolowsky ET, Roshan B, et al. Serum concentrations of markers of TNF α and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):62-70. doi: 10.2215/cjn.03010608.
22. Klimontov VV, Korbut AI, Orlov NB, Dashkin MV, Kononov VI. Multiplex Bead Array Assay of a Panel of Circulating Cytokines and Growth Factors in Patients with Albuminuric and Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med* 2020;9(9). doi: 10.3390/jcm9093006.
23. Deng L, Li W, Xu G. Update on pathogenesis and diagnosis flow of normoalbuminuric diabetes with renal insufficiency. *Eur J Med Res* 2021;26(1):144. doi: 10.1186/s40001-021-00612-9.
24. Chidambaram M, Duncan JA, Lai VS, Cattran DC, Floras JS, Scholey JW, et al. Variation in the renin angiotensin system throughout the normal menstrual cycle. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):446-52. doi: 10.1681/asn.V132446.
25. Yu SM, Bonventre JV. Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(2):166-80. doi: 10.1053/j.ackd.2017.12.005.
26. Onuigbo MA, Agbasi N. Diabetic Nephropathy and CKD- Analysis of Individual Patient Serum Creatinine Trajectories: A Forgotten Diagnostic Methodology for Diabetic CKD Prognostication and Prediction. *J Clin Med* 2015;4(7):1348-68. doi: 10.3390/jcm4071348.
27. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5s):S1-s127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
28. Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, Cabrales J, Rodríguez-Yanez T, Cardona-Blanco M, et al. Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease. *Biomolecules* 2023; 13(4). doi: 10.3390/biom13040633.

29. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(5):999-1007. doi: 10.1681/asn.2007060693.
30. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res* 2018;2018:2852398. doi: 10.1155/2018/2852398.
31. Wang C, Li C, Gong W, Lou T. New urinary biomarkers for diabetic kidney disease. *Biomark Res* 2013;1(1):9. doi: 10.1186/2050-7771-1-9.
32. He P, Bai M, Hu JP, Dong C, Sun S, Huang C. Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker for the Diagnosis of Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45(4):497-509. doi: 10.1159/000507858.
33. An N, Wu BT, Yang YW, Huang ZH, Feng JF. Re-understanding and focusing on normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1077929. doi: 10.3389/fendo.2022.1077929.
34. Lavozy C, Rayego-Mateos S, Orejudo M, Opazo-Rios L, Marchant V, Marquez-Exposito L, et al. Could IL-17A Be a Novel Therapeutic Target in Diabetic Nephropathy? *J Clin Med* 2020;9(1). doi: 10.3390/jcm9010272.
35. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2018;61(5):996-1011. doi: 10.1007/s00125-018-4567-5.
36. Sen T, Li J, Neuen BL, Neal B, Arnott C, Parikh CR, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia* 2021;64(10):2147-58. doi: 10.1007/s00125-021-05512-5.
37. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(1):220-9. doi: 10.1681/asn.2014010012.
38. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):556-63. doi: 10.1681/asn.2010010010.
39. Looker HC, Mauer M, Saulnier PJ, Harder JL, Nair V, Boustany-Kari CM, et al. Changes in Albuminuria But Not GFR are Associated with Early Changes in Kidney Structure in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):1049-59. doi: 10.1681/asn.2018111166.
40. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2020;24(7):573-81. doi: 10.1007/s10157-020-01881-0.
41. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52(4):1036-40. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1036.
42. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(4):Cd006257. doi: 10.1002/14651858.Cd006257.
43. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd004136. doi: 10.1002/14651858.CD004136.pub3.
44. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400(10365):1788-801. doi: 10.1016/s0140-6736(22)02074-8.
45. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
46. Staplin N, Haynes R, Judge PK, Wanner C, Green JB, Emberson J, et al. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00321-2.
47. Chun KJ, Jung HH. SGLT2 Inhibitors and Kidney and Cardiac Outcomes According to Estimated GFR and Albuminuria Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Med* 2021;3(5):732-44.e1. doi:10.1016/j.xkme.2021.04.009.
48. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(10):653-62. doi: 10.1016/s2213-8587(21)00203-5.

49. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31149-3.
50. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.