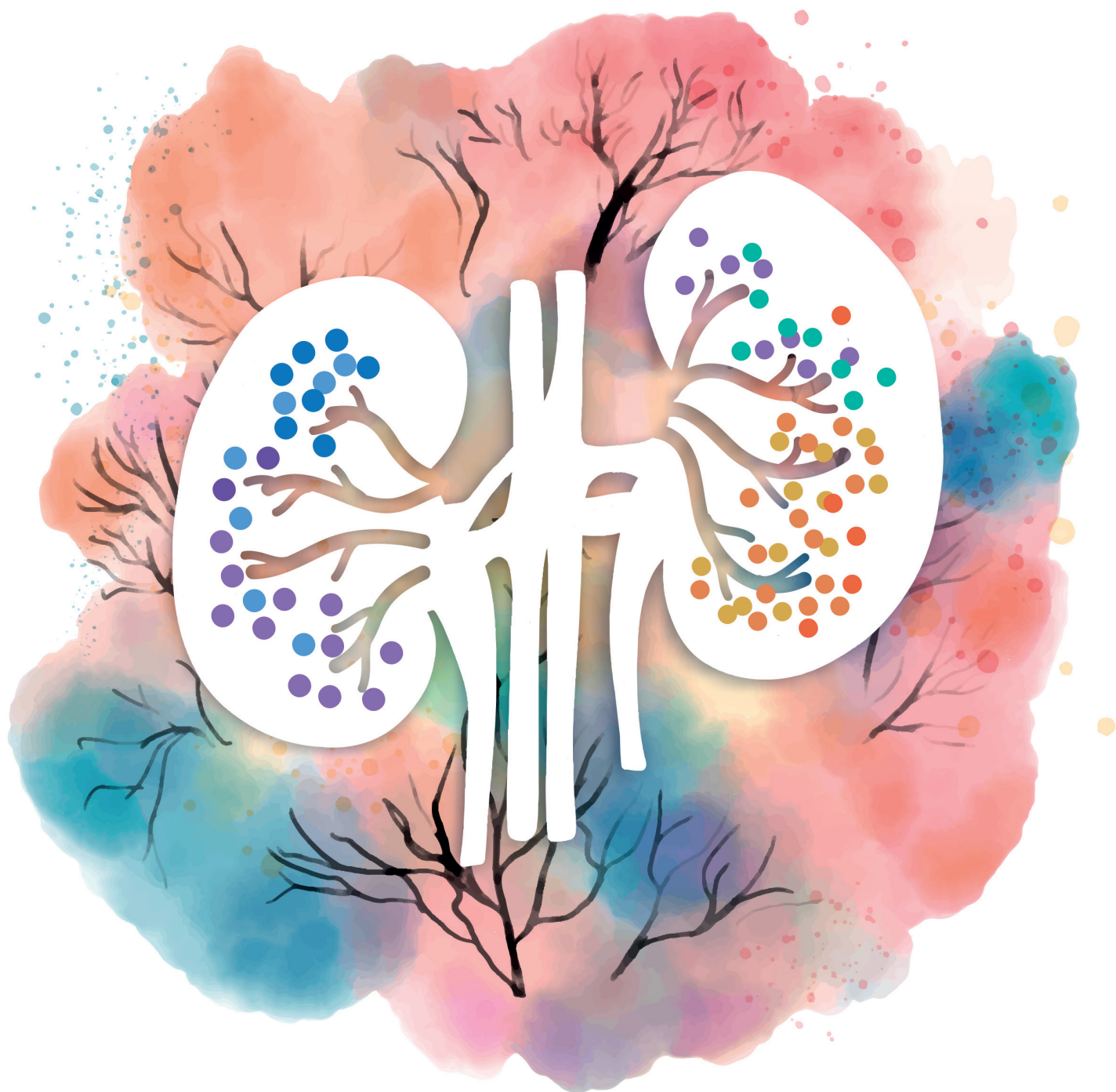




ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNST/index>

Vol. 30 No 4 October-December 2024
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม-ธันวาคม 2567



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 30 No 4 October-December 2024 / ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม-ธันวาคม 2567

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Disthabanchong, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Editorial Board Members

Subject Editors

Sirirat Anutrakulchai, Khon Kaen University, Thailand
• *Tropical renal disease*

Anutra Chittinandana, Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand
• *Chronic kidney disease and hypertension*

Somchai Eiam-Ong, Chulalongkorn University, Thailand
• *Hemodialysis and apheresis*

Wisit Kaewput, Phramongkutklao College of Medicine, Thailand
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

Talerngsak Kanjanabuch, Chulalongkorn University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

Sookkasem Khositseth, Thammasat University, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Nuttasith Larpparisuth, Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation*

Watanyu Parapiboon, Maharat Nakhonratchasima Hospital, Thailand
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

Bunyong Phakdeekitcharoen, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Cystic kidney disease and electrolyte, acid-base disorder*

Nattachai Srisawat, Chulalongkorn University, Thailand
• *Critical Care Nephrology*

Suchai Sritippayawan, Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

Vasant Sumethkul, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation and glomerular disease*

Prapaipim Thirakhupt, Phramongkutklao College of Medicine, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Associate Editors

Chantisa Arayangkoon, Rajavithi Hospital, Thailand

Montira Assanatham, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Phongsak Dandecha, Prince of Songkla University, Thailand

Piyanut Kaewdougntien, Police General Hospital, Thailand

Wonngam Kittanamongkolchai, Chulalongkorn University, Thailand

Sawinee Kongpetch, Khon Kaen University, Thailand

Chatchai Kreephla, Suranaree University of Technology, Thailand

Tanun Ngamvichchukorn, Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Thailand

Kamolwan Pakchotanon, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force, Thailand

Pattharawin Pattharanitima, Thammasat University, Thailand

Sansanee Thotsiri, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Journal Manager

Pattawan Incharoen, Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เกลี้ยงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

วิศิษฐ์ แก้วพุด วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันทน์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ อีร์คุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

วัญญู พาราพิบูลย์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรา
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

บรรยง ภักดีกิจเจริญ โรงพยาบาลรามามาธิบดี
• *Cystic kidney disease and electrolyte, acid-base disorder*

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ โรงพยาบาลศิริราช
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพย์วรรณ โรงพยาบาลศิริราช
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Critical Care Nephrology*

วสันต์ สุเมธกุล โรงพยาบาลรามามาธิบดี
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ฉัตรชัย กริพละ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

วรรณงาม กิจธนามงคลชัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวิน คังเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ธนรร งามวิฑูกร วชิรพยาบาล

พงศ์ศักดิ์ ด้านเดชา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามามาธิบดี

กมลวรรณ ภักโชตานนท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ภัทรวิณ ภัทรนิธินา มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

มณฑิรา อัครธรรม โรงพยาบาลรามามาธิบดี

ฉันทิศา อารยางกูร โรงพยาบาลราชวิถี

ผู้จัดการวารสาร

ภัทราวรรณ อินเจริญ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Journal of the Nephrology Society of Thailand (JNST)

Online ISSN 2774-0676

Royal Golden Jubilee Building, 4th Floor, 2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok 10310, Thailand Tel. +66 (0) 27166091, +66 (0) 27167450, +66 (0) 27181898

E-mail : journalnephrothai@gmail.com

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ 10310 เบอร์โทรศัพท์ : 02-7166091, 02-7167450, 02-7181898

ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด โทร/แฟกซ์ : 0-2669-3131-4

239 From the Editor

239 From the Editor

Sinee Dithabanchong

241 Endowed Lectureship

241 The Professor Emeritus Sa-nga Nilvarangkun, MD Endowed Lectureship:

National Policy & Sustainability on Thailand Dialysis Program

Honorable Lecturer: Thanom Supaporn

248 The Professor Emeritus Visith Sitprija, MD, Ph.D. Endowed Lectureship:

From Cloning to Clinic

Honorable Lecturer: Chairat Shayakul

253 Review Article

253 Air Pollution-Related Kidney Disease in Urban Medicine

Supawiwat Rodjanasingha and Solos Jaturapisanukul

264 Proteinuria in Kidney Transplant Recipients

Chanyanuch Rakpithayanon and Natavudh Townamchai

275 Original Article

275 The Effect of GLP-1 Receptor Agonist as Add-on Therapy to SGLT-2 Inhibitor on
Albuminuria in Type 2 Diabetes with Chronic Kidney Disease

Pollawut Jamfa and Atthapol Vanadaj

285 Factors Associated with Non-Recovery of Renal Function in Patients with
Septic Acute Kidney Injury

Pongpon Suttiruk and Anan Chuasuwan

295 Case Report

295 Tumor-induced Osteomalacia with Proximal Tubulopathy: A Case Report

Chamanant Satjanon and Rungthiwa Kitpermkiat

From the Editor

Sinee Disthabanchong

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Time flies—it has already been two years since I took the role of editor-in-chief of JNST. Over this period, the journal has been very well received, with a rapid increase in views and downloads. We have maintained a rigorous double-blind peer review process for all submitted articles. I am also pleased to share that Q1-ranked journals have cited at least two articles published in JNST in 2023.

In terms of efforts to support the inclusion of JNST in international databases, the editorial team has submitted various documents for quality evaluation by the Thailand Citation Index, with results expected by January 2025. Additionally, the editorial team has planned to request Digital Object Identifier (DOI) numbers for all articles published in the journal from 2025 onward, aiming to enhance article accessibility.

In this final issue of 2024, we have included a section on the Endowed Lectureships that were presented throughout the year. The Professor Emeritus Sa-nga Nilvarangkun, MD, Endowed Lectureship was delivered by Professor Thanom Supaporn, who spoke on the topic “National Policy & Sustainability of the Thailand Dialysis Program.” The Professor Emeritus Visith Sitprija, MD, Ph.D., Endowed Lectureship was presented by Professor Chairat Shayakul, who discussed “From Cloning to Clinic.” Short biographies of both distinguished lecturers and summaries of their presentations can be found in the Endowed Lectureship section of the journal.

Finally, I hope that JNST remains a sustainable resource for academic articles on kidney diseases. It serves as an excellent platform for both local and international researchers to submit their work, facilitating the dissemination of new knowledge that can be recognized and accessed globally.

As we welcome the New Year of 2025, I wish everyone dedicated to the care of kidney disease patients much happiness and prosperity.

Corresponding author: *Sinee Disthabanchong*

Email: *sinee.dis@mahidol.edu*



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

จากบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เวลาผ่านไปอย่างรวดเร็วขณะนี้—วันนี้ครบสองปีแล้วนับตั้งแต่ที่ดิฉันได้รับหน้าที่เป็นหัวหน้ากองบรรณาธิการวารสารสมาคมโรคไต ในระยะ 2 ปีที่ผ่านมาวารสารสมาคมโรคไตได้รับการตอบรับจากผู้อ่านอย่างมาก มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนการเข้าชมและการดาวน์โหลดบทความอย่างรวดเร็ว เพื่อสนับสนุนการตีพิมพ์บทความที่มีคุณภาพกองบรรณาธิการฯ ได้รักษากระบวนการ peer-review อย่างเคร่งครัดสำหรับบทความที่ส่งเข้ามาพิจารณา และดิฉันมีความยินดีเป็นอย่างยิ่งที่จะแจ้งให้ทราบว่าบทความอย่างน้อยสองเรื่องที่เผยแพร่ในวารสารสมาคมโรคไตในปี พ.ศ. 2566 ได้รับการอ้างอิงจากวารสารนานาชาติระดับ Q1

ในส่วนของการดำเนินการสนับสนุนให้วารสารสมาคมโรคไตเข้าสู่ฐานข้อมูลสากล ทางกองบรรณาธิการฯ ได้ทำการส่งหลักฐานต่างๆ เพื่อเข้ารับการประเมินคุณภาพวารสารวิชาการโดย Thailand Citation Index เป็นที่เรียบร้อยแล้ว ซึ่งคาดว่าจะทราบผลการประเมินภายในเดือนมกราคม พ.ศ.2568 นี้ นอกจากนี้กองบรรณาธิการฯ ได้วางแผนที่จะขอหมายเลข Digital Object Identifier (DOI) ให้กับบทความทุกบทความที่จะเผยแพร่ในวารสารฯ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2568 เป็นต้นไป ทั้งนี้เพื่อให้การเข้าถึงบทความเป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

ในฉบับสุดท้ายของปี พ.ศ. 2567 นี้มีความพิเศษกว่าฉบับอื่น เนื่องจากการรวบรวมคำบรรยายจากปาฐกถาเกียรติยศ ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์สง่า นิลวรางกูร โดยมีศาสตราจารย์นายแพทย์ถนอม สุภาพร เป็นองค์ปาฐก ในหัวข้อเรื่อง “นโยบายและความยั่งยืนของโครงการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย” และ ปาฐกถาเกียรติยศ ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์วิศิษฐ์ สิตปรีชา โดยมีศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยรัตน์ ฉายากุล เป็นองค์ปาฐกในหัวข้อเรื่อง “From Cloning to Clinic” พร้อมด้วยประวัติโดยย่อขององค์ปาฐกทั้ง 2 ท่าน ซึ่งสามารถหาอ่านได้ภายใต้หัวข้อปาฐกถาเกียรติยศ

สุดท้ายนี้ดิฉันหวังเป็นอย่างยิ่งว่าวารสารสมาคมโรคไตจะเป็นแหล่งความรู้ใหม่ทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับโรคไต เป็นแพลตฟอร์มที่มีส่วนช่วยในการเผยแพร่ผลงานวิจัยจากนักวิชาการทั้งในประเทศและต่างประเทศ ที่สามารถเข้าถึงได้จากทั่วทุกมุมโลก

ในวาระดิถีขึ้นปีใหม่ พ.ศ. 2568 ดิฉันขออวยพรให้ทุกท่านที่ได้ทุ่มเทดูแลผู้ป่วยโรคไต พบกับความสุข ความมั่งคั่งทั้งทางด้านการเงิน และครอบครัว และความเจริญรุ่งเรืองในหน้าที่การงานยิ่ง ๆ ขึ้นไป

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สินี ดิษฐบรรจง

อีเมล: sinee.dis@mahidol.edu



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

The Professor Emeritus Sa-nga Nilvarangkun, MD, Endowed Lectureship: National Policy & Sustainability on Thailand Dialysis Program

Honorable Lecturer: Thanom Supaporn, MD, RTA GENERAL (retired)

Senior Consultant in Nephrology and Internal Medicine, PhraMongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

Short Biography

Current Selected Positions:

Senior Consultant in Nephrology and Internal Medicine, PhraMongkutklao Hospital.

Senior Consultant in Nephrology and Internal Medicine, Office of Medical Services of The Permanent Secretary, Ministry of Defence Bangkok Thailand

Advisor: Executive Committee of the Thai Society of Transplantation

Past Selected Careers

Member of the Executive Committee of the Nephrology Society of Thailand (2001-2008)

Chair: Thailand Renal Replacement Therapy subcommittee of the Nephrology Society of Thailand (2003-2008)

Member of the National Health Security Office working committee to develop national renal replacement therapy policy recommendation in 2007

President of the Thai Transplantation Society (2017-2019)

Keywords: reimbursement scheme; dialysis; coverage; renal replacement therapy; hemodialysis; peritoneal dialysis; universal coverage; social security; civil servant medical benefits; Thailand

Corresponding author: Thanom Supaporn

Email: spthanom@hotmail.com



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

ปาฐกถาเกียรติยศ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์สง่า นิลวรางกูร: นโยบายและความยั่งยืน ของโครงการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย:

องค์ปาฐก: พลเอกนายแพทย์ถนอม สุภาพร

ที่ปรึกษาด้านวิชาการ แผนกโรคไต และ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ประวัติโดยย่อ

ตำแหน่งปัจจุบัน:

ที่ปรึกษาอาวุโสด้านโรคไตและอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ที่ปรึกษาอาวุโสด้านโรคไตและอายุรศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงกลาโหม กรุงเทพมหานคร

ที่ปรึกษา: คณะกรรมการบริหารสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

ผู้ทรงคุณวุฒิพิเศษ สำนักงานปลัดกระทรวงกลาโหม

ตำแหน่งในอดีต

นายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2560-2562

คณะทำงานของ สปสช. เพื่อพัฒนาข้อเสนอแนะนโยบายการบำบัดทดแทนไตระดับประเทศในปี พ.ศ. 2550

ประธานคณะกรรมการลงทะเบียนการรักษาทดแทนไต (TRT) ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2546-2551

กรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2544-2551

คำสำคัญ: ฟอกเลือด; สิทธิการรักษา; ล้างไต; ฟอกไต; ประกันสุขภาพ; ประกันสังคม; สิทธิราชการ; สิทธิรัฐวิสาหกิจ; ไตเทียม

The WHO has defined essential components relevant to sustaining the healthcare system shown in **Figure 1**.¹ In 1962, Professor Rajit Buri, MD, returned from Seattle, USA, to Thailand and initiated hemodialysis (HD) for the first time using a similar HD machine operated in the first-ever chronic HD center worldwide (Scribner in Seattle, USA, 1962). Thailand started Kidney Transplantation (KT) in 1972 and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in 1982. Thai nephrologists, along with other academicians, established the Thailand Society

of Nephrology (TSN) in 1976, the Kidney Foundation of Thailand (KFT) in 1978, and the Thai Society of Transplantation (TST) in 1987. The TSN, KFT, and TST have rapidly developed renal replacement therapy (RRT) workforces, training more than 40 new adult and pediatric nephrologists annually and over 200 new dialysis nurses. For over four decades, the KFT has provided funding to support young nephrologists, surgeons, and nurses from Thailand in obtaining advanced RRT training domestically and overseas.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ถนอม สุภาพร

อีเมล: spthanom@hotmail.com



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

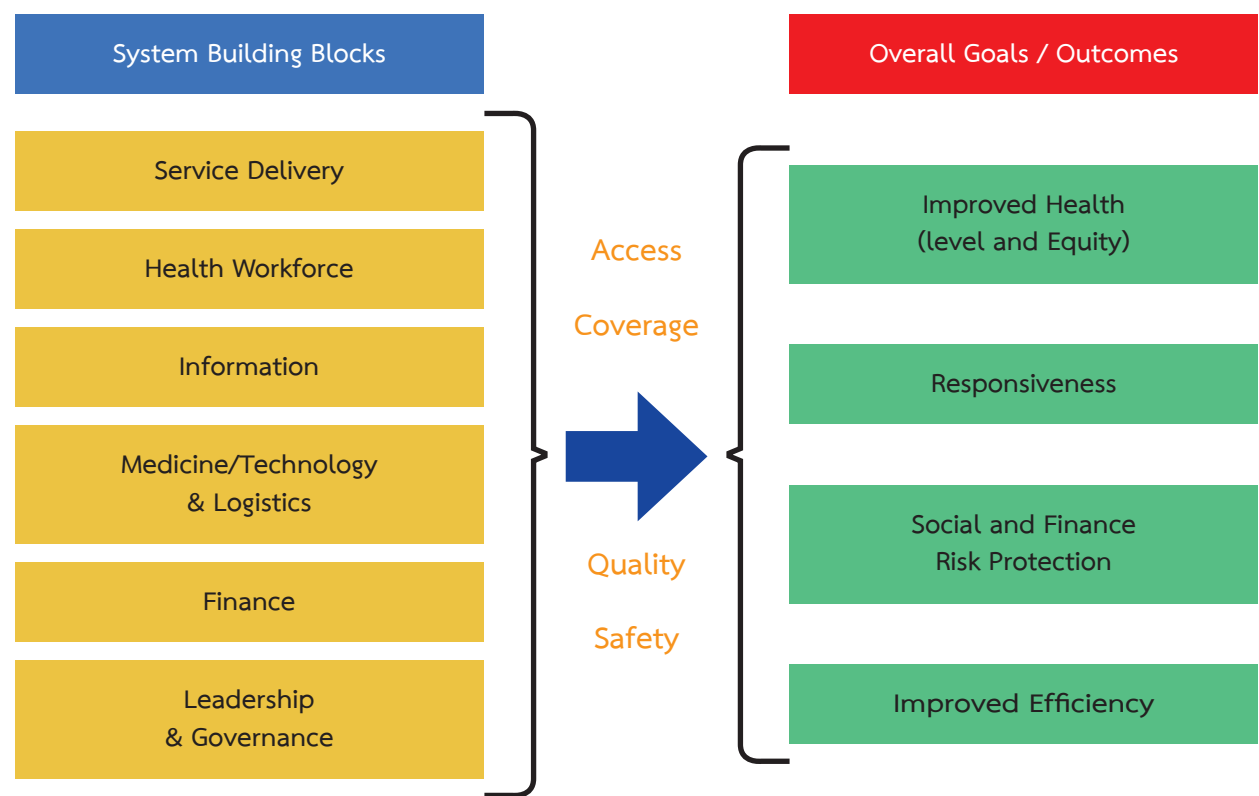


Figure 1 WHO Sustainability Factors for Healthcare System
Modified from Okpechi IG. Nephrology (Carlton). 2021;26(12):948-60

The TSN has organized the Thailand RRT Registration (TRT) since 1996. Following the success of TRT, TSN collaborated with the Central Office of Health Information of Thailand (CHI) to establish an RRT network, which has become the backbone of the country’s reimbursement system. For over two decades, TRT and CHI networking have provided essential national RRT information and information technology (IT) systems for the reimbursement program. These RRT and IT systems have enabled policymakers in the Thai Ministry of Public Health and the three funding agencies—the Civil Servant Medical Beneficiary Scheme (CSMBS), the Social Security Scheme (SSS), and the National Health Security Office (NHSO)—to develop and expand financial coverage for RRT for their members. CSMBS has provided government employees and their families coverage since 1962, while SSS has offered coverage for private sector workers

since 2003. Before 2008, NHSO provided universal coverage for those not eligible under the first two funding agencies but without coverage for RRT due to a limited budget.

In October 2007, policymakers from NHSO, TSN, TST, and KFT collaborated to propose a policy recommendation to the Thai Ministry Cabinet, advocating for RRT coverage for all Thai citizens under the Universal Coverage Scheme (UCS). This policy, known as the “PD First Policy,” was approved and implemented on January 1, 2008. The policy promotes PD as the first choice for RRT for Thai citizens with end-stage kidney disease (ESKD), unless a kidney transplantation (KT) is feasible. HD is covered only for those who have contraindications for PD. The advantages of the Thailand PD First Policy are summarized in **Figure 2**.

• Utilize CAPD if KT is not available - CAPD requires lessor RRT personnel than HD; HD can be approved if contraindication for PD is demonstrated - CAPD can be used as a screening tool for those who are expecting longer life expectancy with a good quality of life
• Easy technology for urban and remote rural areas
• Minimal indirect costs (medical, travel, food, accommodation, caregivers which are not reimbursable)
• Spare HD for those with CAPD contraindications of CAPD failure
• Better Cost Control (central and national supply purchasing with vendor mandatory inventory)
• Committee to monitor and recommend policy adjustment
• Provide proper personnel incentives as CAPD units are public services

Figure 2 Advantages of PD First Policy

Since the implementation of the PD First Policy in Thailand, all components of RRT as WHO building blocks for healthcare sustainability have been established. This policy ensured that all Thai citizens access standard quality RRT services. With increasing demand, RRT services have expanded. However, some patients under UCS had expressed a strong preference for HD over PD. This preference, coupled with the higher costs incurred by the NHSO for PD compared to HD, has led to a change in national policy.

As of February 1, 2022, NHSO policymakers discontinued the PD First Policy. Now, ESKD patients can choose their preferred dialysis modality with the advice

of their attending nephrologists. Following this policy change, there has been a significant decline in PD patients and a considerable increase in HD patients (Figure 3). The NHSO has observed a marked increase in mortality among HD patients and a reduction in mortality among PD patients (Figure 4). This is likely due to an increase in the number of HD patients with frailty and multiple comorbidities. Before the policy change, patients who refused PD opted for palliative care and later chose to undergo regular HD. Nevertheless, the policy change in 2022 has resulted in a slight decline in the overall NHSO budget allocated to RRT (Figure 5).

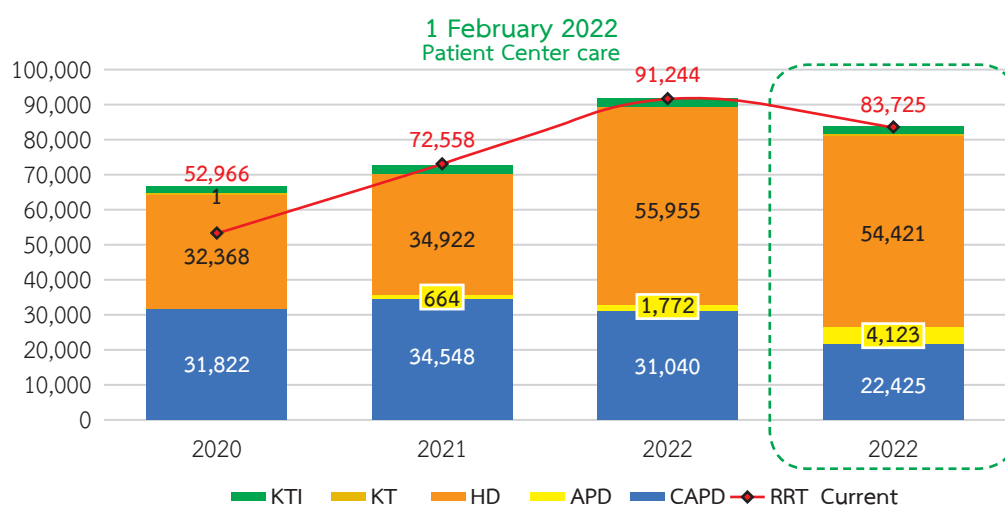


Figure 3 The annual coverage of renal replacement therapy by the National Health Security Office. Courtesy from Chutidej Tab-ongkarak MD

พ.ศ.	APD			HD			KT			PD		
	Death (%)	Alive (%)	Total (%)	Death (%)	Alive (%)	Total (%)	Death (%)	Alive (%)	Total (%)	Death (%)	Alive (%)	Total (%)
2021	27 (4.1)	637 (95.9)	664 (100.0)	4,034 (11.5)	30,888 (88.5)	34,922 (100.0)	54 (2.1)	2,563 (97.9)	2,617 (100.0)	6,035 (17.5)	28,513 (82.5)	34,548 (100.0)
2022	132 (7.5)	1,640 (92.5)	1,772 (100.0)	7,186 (12.8)	48,769 (87.2)	55,955 (100.0)	53 (1.9)	2,640 (98.1)	2,693 (100.0)	5,715 (18.4)	25,325 (81.6)	31,040 (100.0)
2023	409 (9.9)	3,714 (90.1)	4,123 (100.0)	9,416 (17.3)	45,005 (82.7)	54,421 (100.0)	50 (1.7)	2,841 (98.3)	2,891 (100.0)	3,868 (16.4)	18,739 (83.6)	22,425 (100.0)

Figure 4 Prevalence and survival of patients with end-stage kidney disease in the Universal Coverage Scheme. Courtesy from Chutidej Tab-ongkarak MD

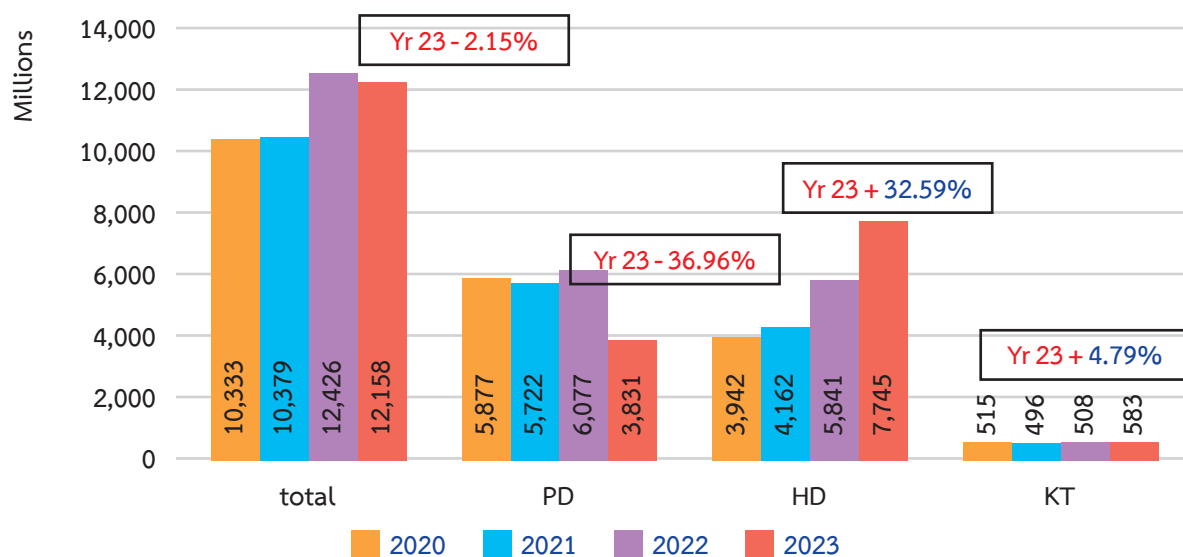


Figure 5 Comparisons of the cost for renal replacement therapy in Thai Baht. Data provided by the National Health Security Office. Courtesy from Chutidej Tab-ongkarak MD

The impacts of indirect costs related to RRT were demonstrated in a study by Sangthawan et al., as shown in **Figures 6 and 7**.² Indirect costs, which include expenses for medicine, travel, food, accommodation, and caregivers, are not reimbursable and tend to be

higher for individuals on HD under UCS. The study highlighted that the financial burden on patients was significantly lower under the PD First Program. The higher costs for HD patients under UCS particularly affect individuals with limited financial means.

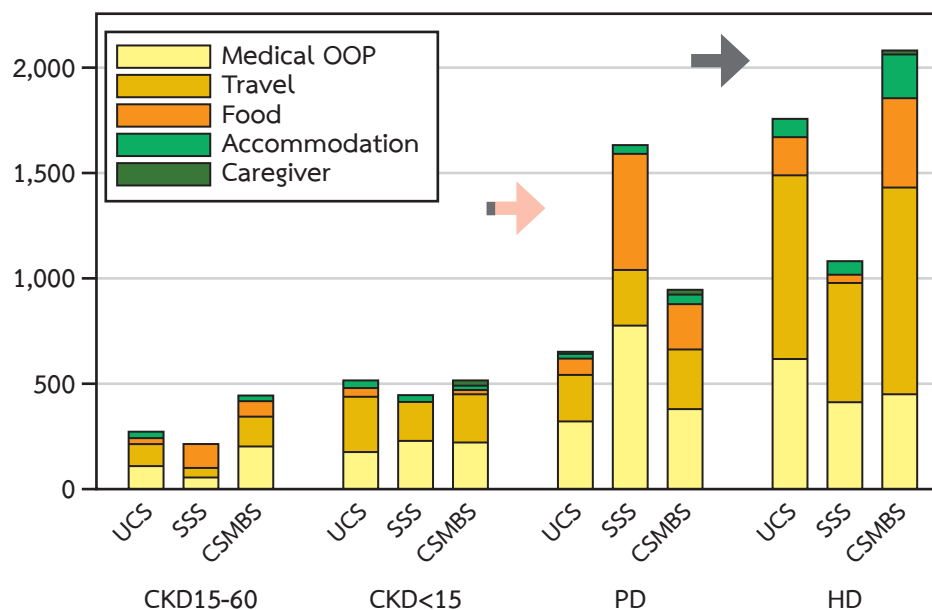


Figure 6 The annual out-of-pocket cost per capita in Thai Baht according to the reimbursement scheme. Data were derived from 11 tertiary or regional hospitals covering all five regions in Thailand between June 2019 and January 2021.

UCS, universal coverage scheme; SSS, social security scheme; CSMBs; civil servant medical benefit scheme; CKD 15-60, chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate between 15-60 mL/min/1.73 m²; CKD<15, chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate <15 mL/min/1.73 m²; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis.

Modified from Sangthawan et al. *Frontiers in Pub Health* 2022;10:965808

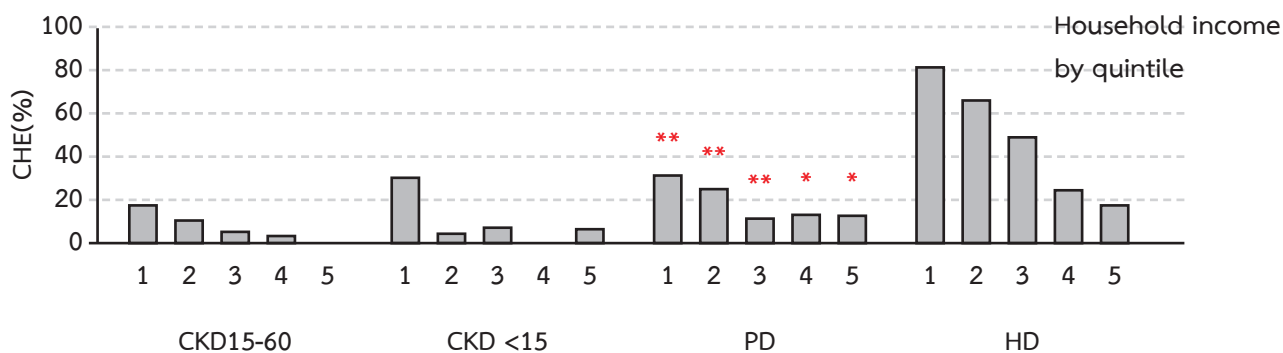


Figure 7 Socioeconomic status quintiles-specific proportion of the Catastrophic Health Expenditure 40 (CHE40) under the Universal Coverage Scheme.

CHE40, WHO criteria of paying >40% of the Household Capacity to Pay; CKD 15-60, chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate between 15-60 mL/min/1.73 m²; CKD<15, chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate <15 mL/min/1.73 m²; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis.

Modified from Sangthawan et al. *Frontiers in Pub Health* 2022;10:965808

In conclusion, Thailand has effectively established all essential components of its RRT system for sustainability. Leadership and governance are vital in sustaining and enhancing the system by adjusting access and coverage. Monitoring the quality and safety of services is crucial, requiring continuous evaluation and necessary adjustments. Policymakers should consult respective academic societies for advisory input before deciding on national policies. It is essential to prioritize the financial sustainability of patients' families, especially those who are economically disadvantaged, to ensure equitable access to quality care. These are important to the long-term success of RRT coverage in Thailand.

References

1. Okpechi IG, Bello AK, Luyckx VA, Wearne N, Swanepoel CR, Jha V. Building optimal and sustainable kidney care in low resource settings: The role of healthcare systems. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(12):948-60.
2. Sangthawan P, Klyprayong P, Geater SL, Tanvejsilp P, Anutrakulchai S, Boongird S, et al. The hidden financial catastrophe of chronic kidney disease under universal coverage and Thai "Peritoneal Dialysis First Policy". *Front Public Health*. 2022;10:965808.

The Professor Emeritus Visith Sitprija, MD, Ph.D. Endowed Lectureship: From Cloning to Clinic

Honorable Lecturer: Chairat Shayakul, MD

Renal Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Short Biography

Current Selected Positions:

Staff, Renal Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

Vice Secretary, Consortium of Thai Medical Schools (COTMES)

Chairman, Central Research Ethics Committee (Medicine Panel)

Committee member, Working Committee of Prince Mahidol Award Youth Program

Committee member, National Subcommittee on Rational Drug Use

Committee member, Patient, Personnel and People Safety National Steering Committee

Consultant, Mahidol scholarship program, Mahidol University

Thailand Quality Award (TQA) Assessor

Awards

Best Internship Award, Bhumibol Adulyadej Hospital (1985)

Outstanding Siriraj Alumni Award for Working alumni with success in every field (2021)

Suankularb Wittayalai Distinguished Alumni Award (OSK 96 - 2023)

Selected Publications

<https://shorturl.at/2qpk5>

Keywords: urea transporter; UT; acid-base; membrane transport proteins; renal tubular acidosis; RTA

Corresponding author: Chairat Shayakul

Email: chairat.sha@mahidol.ac.th



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

ปาฐกถาเกียรติยศ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์วิศิษฐ์ สิตปรีชา: จากโคลนนิ่งสู่การรักษา ทางคลินิก

องค์ปาฐก: ศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยรัตน์ ฉายากุล

สาขาวิชาวัชกวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ประวัติโดยย่อ

ตำแหน่งปัจจุบัน:

อาจารย์สาขาวิชาวัชกวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

รองเลขาธิการ กลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย (กสพท)

ประธานคณะกรรมการกลางพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน ชุดชีวิตการแพทย์ สาขาอายุรศาสตร์

กรรมการ คณะทำงานโครงการเยาวชนรางวัลสมเด็จพระเจ้าฟ้ามหิดล

กรรมการ คณะอนุกรรมการส่งเสริมการใช้จ่ายสมเหตุผลระดับประเทศ

กรรมการ คณะกรรมการขับเคลื่อนความปลอดภัยของผู้ป่วยและบุคลากรสาธารณสุขของประเทศไทย

ที่ปรึกษา โครงการทุนมหิดลวิทยากร มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ประเมินรางวัลคุณภาพแห่งชาติ (TQA)

รางวัล:

รางวัลคนดีศรีสวน รุ่ง 96 พ.ศ. 2566

รางวัลศิษย์เก่าดีเด่นศิริราช สำหรับศิษย์เก่าผู้ประสบความสำเร็จในทุกๆ ด้าน พ.ศ. 2564

แพทย์ใช้ทุนดีเด่น โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พ.ศ. 2528

ผลงานตีพิมพ์

<https://shorturl.at/2qpk5>

คำสำคัญ: เลือดเป็นกรด; ยูเรีย; กระบวนการขนส่ง; โปรตีนขนส่ง; โคลนนิ่ง

The involvement of membrane transport proteins in the reabsorption and secretion of solutes, water, and inorganic ions in the kidney has been recognized for a long period of time. From the studies in the whole kidney down to isolated single-tubule perfusion, these investigations enable the detection, classification, and characterization of various transport systems along the distinct segments

of the kidney tubule. Nevertheless, a significant advance in the field of kidney transport was achieved by the introduction of molecular biology techniques to isolate, identify, and characterize membrane transport protein of interest (co-transporter, exchanger, channel, and pump) and to study its regulation/adaptation in physiologic and pathologic states.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ชัยรัตน์ ฉายากุล

อีเมล: chairat.sha@mahidol.ac.th



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

Expression cloning has been one of the most recognized methods in identifying many transport proteins in the past decades. By using the expression vectors to generate the complementary DNA (cDNA) library clones, with each clone containing one gene for one protein, this cDNA library can be screened to find the clones with specific transport properties in the heterologous expression system (e.g., *Xenopus laevis* oocyte). The clone of interest will be recovered for DNA sequencing and hypothetical structure predictions of the protein, for which structure-function analysis can be executed. The knowledge gained from these studies adds to our understanding of the complexity of the kidney tubule processes to maintain homeostasis and to make it accessible for clinical applications.

A few examples in this lecture, which directly or indirectly involved part of my research years in Japan and USA, demonstrate the impact of kidney transport protein cloning on clinical practice.

A Tool for Enhancing Understanding of Kidney Adaptation in Various Clinical Conditions

The first example is urea and the kidney. Historically, urea was the first biomarker used to assess kidney

function, and most nephrologists also use blood urea nitrogen for the assessment of nutritional status (as the end product of protein metabolism) and dialysis adequacy in end-stage kidney disease patients. The functional role of urea in urine concentrating mechanism was not well recognized till the first urea transporter (UT) in the kidney thin descending limb was identified by expression cloning (UT-A2), and subsequently led to the cloning of several related isoforms, including vasopressin regulated apical UT-A1, basolateral UT-A3, and descending vas recta UT-B1 (also in erythrocytes as the Kidd (JK) blood group and other organs). In mammals, all kidney-specific UT-A isoforms are derived by varying splicing from the UT-A gene (SLC14A2) and UT-B1 derived from the UT-B gene (SLC14A1). As a result, the regulation of UT expression in the kidney can be investigated in several conditions that mimic different clinical statuses. These studies highlighted the importance of UT in urine concentration and the relationship between water and nitrogen balance via urea reabsorption and accumulation in the kidney medullary interstitium, as summarized in Table 1 below.

Table 1 Urine urea transporters and their role in water and nitrogen balance

	UT Changes	Results	IM Urea Accumulation
ACUTE AVP EFFECT DEHYDRATION	UT1 Phosphorylation ↑UT2 expression ↓UT1 expression	↑IMCD P _{urea} ↑urea recycling IMCD P _{urea} →	↑ ↑
DIURESIS	↓UT2 expression ↑UT1 expression	↓urea recycling IMCD P _{urea} ↑	↓
LOW PROTEIN DIET	↑UT1 expression	↑urea absorption	BASE > TIP
HYPERCALCEMIA	↑UT1 expression	↑urea absorption	BASE > TIP
GLUCOCORTICOIDS	↓UT1 expression	↓urea absorption	↓

Given the importance of urine concentration, UTs are a potential target for novel drug discovery, particularly diuretic agents. Regarding the site of action in the terminal part of IMCD (UT-A1), it is likely that the compounds

that block urea reabsorption might cause urea induced water diuresis with fewer electrolyte disturbances. Previously known UT inhibitors, such as phloretin or mercurial agents, are relatively non-specific and may be

toxic at specified doses. The identification and validation of urea transporters as potential diuretic targets and the discovery of small molecule UT inhibitors as novel diuretics are under development.

A Candidate for Investigation in Inherited Diseases

The candidate gene approach studies DNA variation in genes known or suspected to play a role in a phenotypic trait of interest, and this is typically followed by functional analysis to confirm that the variant is pathogenic. As for transport protein disorders, the study requires prior information from molecular cloning and heterologous expression systems examining the transport properties. There are many examples, and one relevant to my experience is inherited renal tubular acidosis (RTA). It was conceivable that defects in proteins involved in renal acidification might be associated with RTA, which has been successfully proven by this approach. The culprits include

basolateral sodium-bicarbonate cotransporter NBCe1 for proximal RTA (by Takashi Igarashi, my Japanese colleague) and chloride-bicarbonate exchanger AE1 (or band 3) for dominant distal RTA and also recessive form in Thailand (the first study in collaboration with Thai doctors) and South-East Asia. Studies of AE1 expressed in *Xenopus* oocytes indicated that the corresponding mutations impair bicarbonate transport function. Still, only the G701D mutant causing recessive distal RTA can be rescued for the cell surface expression by erythrocyte Glycophorin A. This explains why the patients with a mutation in the gene that encodes both erythroid and kidney AE1 have normal red cell transport phenotype yet a kidney acidification defect.

Interesting inherited kidney diseases associated with defective membrane transport function resulting in kidney tubular secretion and/or reabsorption abnormalities are shown in Figure 1

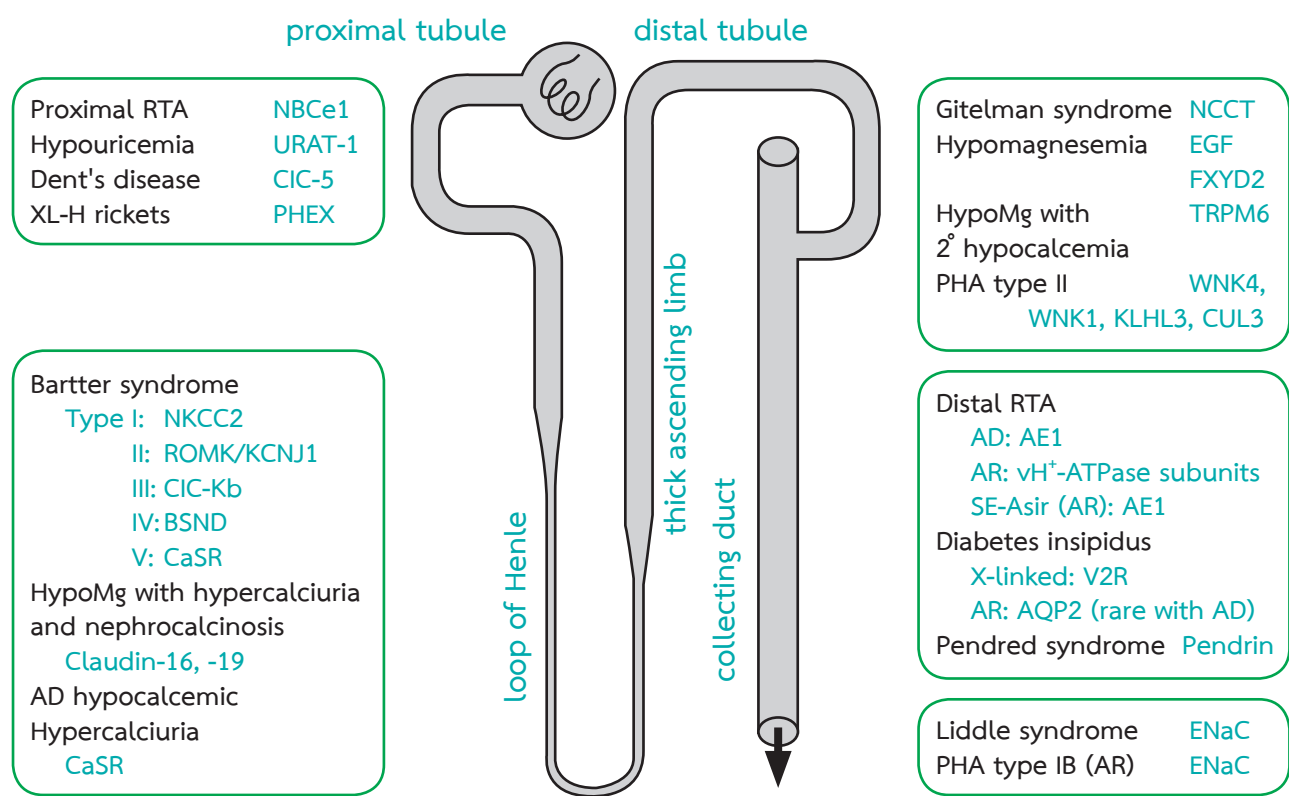


Figure 1 Inherited kidney diseases associated with defective membrane transport function

A target for drug development

Diuretics are among the most commonly used drugs directly targeted at the kidney transporter to produce therapeutic effects. Molecular cloning could accelerate drug discovery and protein by providing information on structure-function relationships and introducing recombinant transport proteins for expression and transport function analysis. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor is one of these drugs which has tested to be effective at inhibiting glucose reabsorption mediated by SGLT2 in the heterologous expression system and demonstrated later in the clinical setting with the effects on glucose control in T2DM by renal glycosuria.

SGLT2 (low affinity, high capacity) is the most prevalent and important SGLT subtype and accounts for more than 90% of glucose reabsorption at the early proximal tubule in normoglycemic persons. As a key mechanism for glucose homeostasis in the kidney, SGLT2 inhibitors have been considered promising agents for the treatment of type 2 diabetes after it was cloned and characterized more than 30 years ago (by Yoshikatsu Kanai, my Japanese colleague working in Matthias Hediger's Laboratory). While phlorizin, a naturally occurring competitive SGLT1 and SGLT2 inhibitor, cannot be used because of its short half-life and intestinal side effects, specific inhibitors of SGLT2 were designed and developed by many pharma industries with numbers of throughput and built-in technologies based on the mentioned strategy. Since the synthesis of phlorizin C-glucoside analogs was first studied in 2000 (6 years

after cloning), the first SGLT2 inhibitor was approved and marketed in Europe in 2012, and the United States Food and Drug Administration (FDA) committee also approved this drug for the treatment of T2DM in 2014 (around 20 years after cloning). Currently, the drugs become pillars of therapy for renal, diabetes, and heart failure patients.

Until now, many transport proteins have been characterized and identified, at both the genetic and the cellular level, which have been suggested to play a role in organ function and homeostasis and in the absorption, distribution, or elimination of endogenous, xenobiotic, or drug substrates. For most candidate drugs, an assessment of the role of transporter proteins in their therapeutic effects vs. pharmacokinetic variability and safety from drug-drug interactions needs to be considered.

Acknowledgments

I would like to express my deepest appreciation to Professors Hitoshi Endou and Yoshikatsu Kanai (Kyorin University School of Medicine, Japan); Matthias A. Hediger (Brigham and Women's Hospital, USA), Mark A. Knepper (National Institutes of Health, USA) and Seth L. Alper (Beth Israel Deaconess Medical Center, USA) for their great mentorships and for helping me navigate research and life abroad. Also, I'm deeply indebted to all colleague-nephrologists in Thailand, especially Professors Sanga Nilwarangkur and Sumalee Nimmannit, for their support and encouragement throughout the challenging moments of this journey.

Air Pollution-Related Kidney Disease in Urban Medicine

Supawiwat Rodjanasingha, Solos Jaturapisanukul

Division of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Department of Internal Medicine, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

Abstract

Air pollution, particularly particulate matter (PM), is a significant environmental issue that affects various bodily systems and is linked to an increased incidence of illness. It leads to more hospitalizations, reduced quality of life, and higher mortality rates, especially in urban areas where people are continuously exposed to PM from transportation and industrial activities. Studies now suggest that long-term exposure to toxic PM particles can accumulate in the body, affecting kidney function and contributing to the development of chronic kidney disease (CKD). The underlying pathology involves several mechanisms. PM triggers inflammatory responses, damages the lining of blood vessels, and causes arterial constriction. These effects, combined with proteinuria, progressively impair kidney function, eventually leading to CKD. This knowledge can be used to develop preventive measures and treatment strategies for patients at risk of CKD due to air pollution exposure in the future.

Keywords: CKD; PM 2.5; renal failure; oxidative stress; endothelial injury; apoptosis; autophagy

Corresponding author: Supawiwat Rodjanasingha

Email: jojo.sup@gmail.com

Received: 27 August 2024; **Revised:** 14 October 2024; **Accepted:** 27 October 2024



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

การศึกษาเกี่ยวกับมลพิษทางอากาศที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเรื้อรังในเวชศาสตร์เขตเมือง

ศุภวิวัชร โรจนสิงห์ และ โสฬส จาตุรพิศานุกุล

สาขาโรคไตและการบำบัดทดแทนไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

มลพิษทางอากาศ โดยเฉพาะฝุ่นละอองพีเอ็ม เป็นปัญหามลพิษสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายในหลายระบบ สัมพันธ์กับการเจ็บป่วยมากขึ้น การรักษาตัวในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น คุณภาพชีวิตที่ลดลง และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ยิ่งเฉพาะในสังคมเมืองซึ่งประชาชนเสี่ยงต่อการได้รับฝุ่นละอองพีเอ็มอย่างต่อเนื่องจากภาคการคมนาคมขนส่ง ภาคอุตสาหกรรม ปัจจุบันได้มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการได้รับฝุ่นละอองพีเอ็มสะสมเข้าสู่ร่างกายเป็นระยะเวลานานต่อเนื่องส่งผลต่อการทำงานของไตหรือการเกิดโรคไตเรื้อรัง โดยเกิดพยาธิสภาพผ่านกลไกต่าง ๆ กระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบ, การทำลายเยื่อหลอดเลือด, กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดง และการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะนำไปสู่การทำงานของไตที่ลดลงและเกิดโรคไตเรื้อรังในที่สุด บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อรวบรวมองค์ความรู้ที่มีในปัจจุบันของผลกระทบของฝุ่นละอองพีเอ็มที่มีผลต่อโรคไตเรื้อรัง เพื่อนำไปพัฒนาสู่การสร้างมาตรการการป้องกันและรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังจากการสัมผัสมลพิษทางอากาศเหล่านี้ในอนาคตต่อไป

คำสำคัญ: ฝุ่น; ไตวาย; ไตเสื่อม; พีเอ็ม 2.5; ไตอักเสบ

บทนำ

มลพิษทางอากาศเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน โดยส่งผลกระทบต่อสุขภาพมากมายทั้งในระยะสั้นและในระยะยาว มลพิษทางอากาศส่วนใหญ่ประกอบด้วยสารและอนุภาคต่าง ๆ ได้แก่ แก๊ส, สารแขวนลอยในอากาศรวมถึงสารเคมีชนิดต่าง ๆ ฝุ่นละอองที่เป็นอนุภาคเรียกว่า “พีเอ็ม (particulate matter, PM)” เชื่อว่าอนุภาคพีเอ็มส่วนใหญ่มีแหล่งที่มาจากการเผาไหม้เชื้อเพลิง เช่น น้ำมันจากเครื่องยนต์สันดาปทั้งเบนซินและดีเซล ถ่านหิน การเผาขยะในที่ชุมชน พีเอ็มสามารถแบ่งได้ตามขนาดของอนุภาค ได้แก่ พีเอ็ม 10 และพีเอ็ม 2.5 โดยพีเอ็ม 2.5 คือพีเอ็มแบบละเอียดที่มีขนาดของอนุภาค 0.1 ถึง 2.5 ไมครอน¹ นอกจากนี้ยังอนุภาคที่เป็นแก๊ส เช่น คาร์บอนมอนนอกไซด์ (carbon monoxide, CO) ไนโตรเจนไดออกไซด์ (nitrogen dioxide, NO₂) สารโลหะหนักปนเปื้อน เช่น ตะกั่ว ปรอท แคดเมียม เป็นต้น ดังรูปที่ 1

ปัญหามลพิษทางอากาศและพีเอ็ม 2.5 ได้กลายเป็นหนึ่งในปัญหาสภาวะแวดล้อมที่ประเทศไทยและทั่วโลกให้ความสนใจ

เนื่องจากปริมาณพีเอ็ม 2.5 นั้นเพิ่มมากขึ้นจนเป็นปัญหาต่อสุขภาพในแต่ละภูมิภาคทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยในทุก ๆ ปี โดยพีเอ็ม 2.5 เป็นอนุภาคที่มีขนาดเล็กมากและสามารถดูดซึมผ่านผนังหลอดเลือดเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ ได้โดยง่าย ทำให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพร้ายแรงรวมถึงเสี่ยงต่อการเป็นโรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น โรคหัวใจและปอด โรคระบบทางเดินหายใจ และโรคไตเรื้อรัง

พยาธิสภาพของไตและกลไกที่เกิดจากมลพิษทางอากาศ

ในปัจจุบันกลไกแสดงความสัมพันธ์ที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังจากพีเอ็ม 2.5 ยังไม่เป็นที่แน่ชัด เชื่อว่าผลกระทบจากมลพิษทางอากาศสามารถทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตได้จากหลายกลไก เช่น ปฏิกิริยาการอักเสบจนทำให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านไต การเสื่อมสภาพของเยื่อหลอดเลือด และการอักเสบของหลอดเลือดแดงซึ่งนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตสูง เป็นต้น (รูปที่ 2)

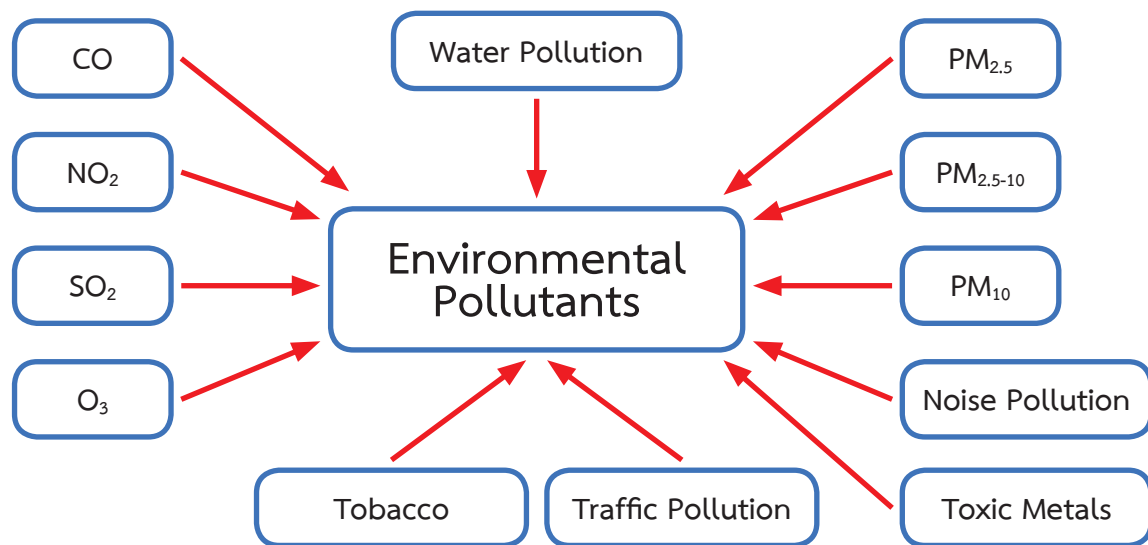
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ศุภวิวัชร โรจนสิงห์

อีเมล: jojo.sup@gmail.com

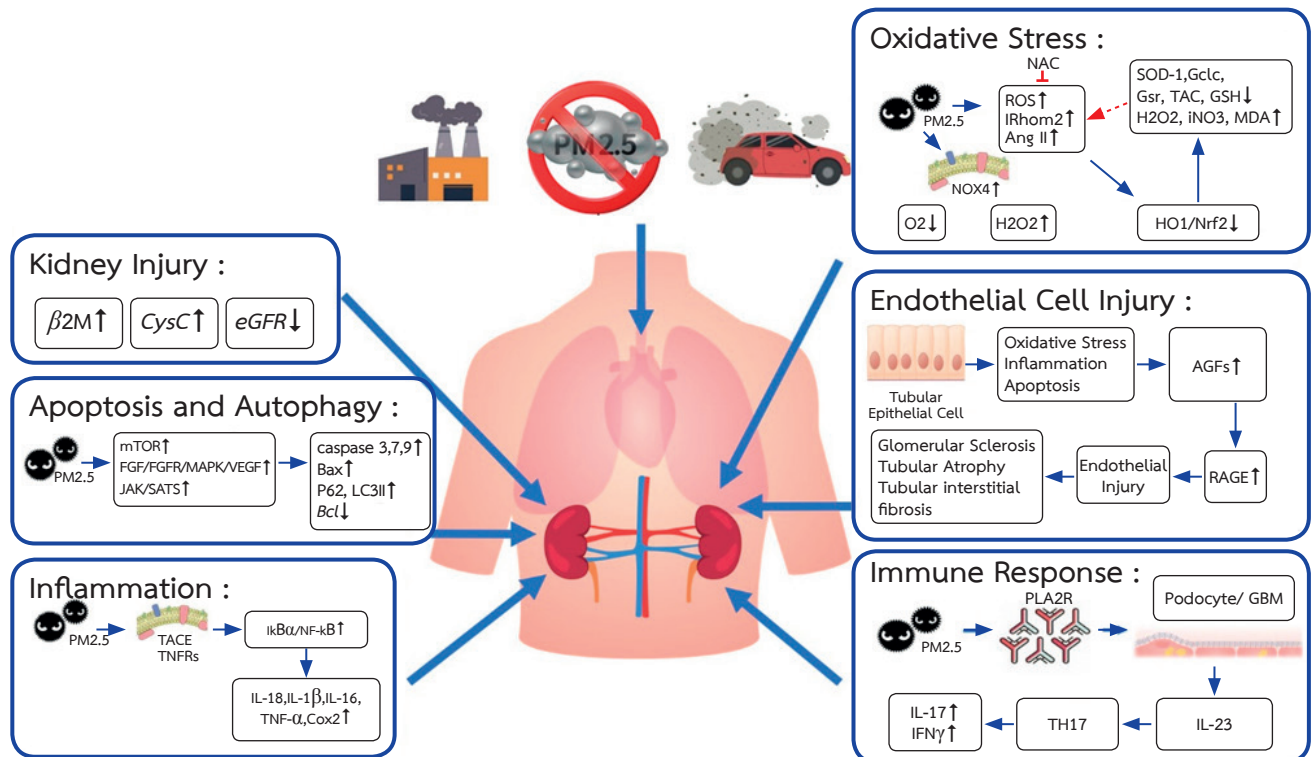
รับบทความ: 27 สิงหาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 14 ตุลาคม 2567; รับผิดชอบ: 27 ตุลาคม 2567



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



รูปที่ 1 ส่วนประกอบของมลพิษทางอากาศ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข¹



รูปที่ 2 กลไกการเกิดพยาธิสภาพของไตที่เกิดจากมลพิษทางอากาศ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข²

การศึกษาของผลกระทบของพีเอ็ม 2.5 ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยพบว่าพีเอ็ม 2.5 มีความสัมพันธ์ของที่เกี่ยวข้องในการเกิดภาวะเรื้อรังในอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายทั้งในระบบหัวใจและหลอดเลือด³ การศึกษาในปัจจุบันพบว่าพีเอ็ม 2.5 สามารถเข้าสู่ระบบการไหลเวียนโลหิตผ่านทางเซลล์เยื่อหลอดลม (alveolar

epithelial cell) ซึ่งทำให้เกิดการทำลายระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบเส้นเลือดฝอยในไต⁴ ซึ่งจะกล่าวถึงกลไกที่มีความจำเพาะในการทำลายระบบโครงสร้างต่าง ๆ ในไตจนทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังดังนี้

ภาวะความเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress)

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าอนุภาคพีเอ็ม 2.5 สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะความเครียดออกซิเดชันซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดภาวะพิษท่อไต^{3,4} โดยเมื่อพีเอ็ม 2.5 เข้าสู่หลอดเลือดฝอยบริเวณหลอดลมสู่ระบบไหลเวียนโลหิตและเข้าสู่หลอดเลือดฝอยในไต ตามลำดับ พีเอ็ม 2.5 สามารถกระตุ้นให้เกิดสารอนุมูลอิสระ (Reactive oxygen species, ROS) ชนิดต่าง ๆ ทำให้มีการกระตุ้นการอักเสบบริเวณหลอดเลือดใหญ่และหลอดเลือดฝอยในไต ส่งผลให้เกิดภาวะท่อไตฝ่อ (tubular atrophy) และพังผืดในไต (interstitial fibrosis) และเป็นโรคไตเรื้อรังในที่สุด

จากการศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับพีเอ็ม 2.5 พบว่า พีเอ็ม 2.5 สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง ROS และมีการเพิ่มขึ้นของโปรตีน iRHOM2 (RHDF2) ซึ่งโปรตีน iRHOM2 (RHDF2) เป็นโปรตีนที่อยู่ในกลุ่ม rhomboid protease family ชนิดหนึ่งซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดการสลายโปรตีนบริเวณหลอดเลือดและยับยั้งการกระตุ้น Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway ทำให้มีปริมาณของสารต่อต้านอนุมูลอิสระลดลง ได้แก่ superoxide dismutase type 1 (SOD1), Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit (GCLC), Glutathione (GSH) เป็นต้น และกระตุ้นให้มีปริมาณของสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น เช่น hydrogen Peroxide (H_2O_2), malondialdehyde (MDA), NADPH oxidase 4 (NOX4) เป็นต้น การเพิ่มขึ้นของสารอนุมูลอิสระและการลดลงของสารต่อต้านอนุมูลอิสระนี้ ส่งผลทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อหลอดเลือดในไต⁵

นอกจากนี้พีเอ็ม 2.5 สามารถทำให้เกิดภาวะความเครียดออกซิเดชันได้จากกลไกอื่น ๆ เช่น การกระตุ้นผ่านวิถี c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) Mitogen activated protein kinase (MAPK) signaling pathway หรือการกระตุ้นการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (Renin-angiotensin system, RAS) ซึ่งสามารถกระตุ้นกระบวนการอักเสบและการอนุมูลอิสระทางอ้อมได้เช่นกัน^{3,4}

การศึกษาทางพยาธิวิทยาในหนู พบว่าหนูที่ได้รับสัมผัสกับพีเอ็มแบบละเอียดที่มีความเข้มข้นสูงชนิดต่าง ๆ ทั้ง พีเอ็ม 2.5, พีเอ็ม 2.5-10 และพีเอ็ม 10 โดยเฉลี่ย 441 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรกับไอโซนที่มีความเข้มข้นเฉลี่ย 0.479 พีพี พบว่าการอักเสบและสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น เช่น tumor necrosis factor, macrophage และ leptin เป็นต้น ร่วมกับการลดลงของสารต้านการอักเสบ เช่น interleukin-10 และ adiponectin เป็นต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผลทางพยาธิวิทยาในหนูทดลองพบการเพิ่มขึ้นของปริมาณเม็ดเลือดขาวในเนื้อเยื่อไตของหนูทดลอง⁶ และมีการศึกษาพบพยาธิสภาพลักษณะ minimal change

disease⁷ จึงสนับสนุนหลักฐานของการได้รับสารพีเอ็ม 2.5 มีความสัมพันธ์กับการเกิดการอักเสบที่ไตทั้งบริเวณเนื้อเยื่อไต (interstitial)

ผลต่อการอักเสบต่อเยื่อผนังหลอดเลือด (vascular Injury)

มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอนุภาคไอเสียดีเซล (Diesel exhaust particulate, DEP) ซึ่งสามารถพบ DEP ได้ตามเมืองต่าง ๆ ที่มีภาคขนส่งและภาคอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ โดย DEP เป็นแหล่งที่มาหลักของพีเอ็ม 2.5 และอนุภาคขนาดเล็กมากชนิดอื่น ๆ⁸ การศึกษาพบว่าการสัมผัสกับ DEP ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่เยื่อผนังหลอดเลือดไตที่รุนแรงขึ้น เชื่อว่าเกิดจากการหลั่งของสารอะดีนีน (adenine) ทำให้เกิดการขยายท่อไต ทำให้การไหลเวียนของเลือดในไตลดลงและเกิดท่อไตฝ่อและขาดเลือดตามมา⁹ นอกจากนี้การบาดเจ็บของหลอดเลือดไตอาจจะเกิดจากการกระตุ้นของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน ซึ่งการศึกษาในหนูทดลอง พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับ Angiotensin II (Ang II) ในกระแสเลือดของหนูที่ได้รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 โดย Ang II สามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บที่เยื่อผนังหลอดเลือดไตโดยการกระตุ้นระบบ NADPH oxidase¹⁰

ผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immune response)

มลพิษทางอากาศสามารถทำลายสมดุลของภูมิคุ้มกัน เกิดระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายผิดปกติ มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคไตอักเสบและเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรัง การศึกษาในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าการสัมผัสกับอนุภาคฝุ่นละอองสามารถส่งเสริมการสร้างภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (autoantibody) ได้¹¹ ผลทางพยาธิวิทยาของขึ้นเนื้อไตในหนูทดลองที่สัมผัสอนุภาคฝุ่นละอองละเอียดปริมาณสูง พบมีการสะสมของ immunoglobulin G (IgG) และพบสารเชิงซ้อนภูมิคุ้มกัน (immune complex) บ่งชี้ถึงการเกิดภาวะไตอักเสบภายหลังการสัมผัสฝุ่นอนุภาคละเอียด¹² ซึ่งปัจจุบันได้มีการค้นพบว่า สารในกลุ่มจำพวกอะโรมาติกไฮโดรคาร์บอนมีผลต่อการควบคุมเซลล์ในระดับสารพันธุกรรม (microRNA) ทำให้เกิดความไม่สมดุลกันของอัตราส่วนของ $Th_{17}^{+}Reg$ ทำให้มีระบบภูมิคุ้มกันในเซลล์ทำงานผิดปกติและพบออโตแอนติบอดี (circulating autoantibodies) ต่อ secretory phospholipase A2 receptor (PLA2R) เพิ่มขึ้น ทำให้พยาธิสภาพโรคไตเนฟโรติกชนิด Membranous nephropathy¹³

ผลต่อการตายของเซลล์ (cell apoptosis and autophagy)

การสัมผัสฝุ่นพีเอ็ม 2.5 และสารโลหะหนักปนเปื้อน เช่น แคดเมียม (cadmium), สารหนู (Arsenic) และโครเมียม (Chromium) เป็นต้น สามารถกระตุ้นการตายของเซลล์และการจับกินเซลล์ตัวเองอัตโนมัติ (autophagy)¹⁴ โดยมีหลักฐานสนับสนุนในการทดลองในสัตว์ พบภาวะไตอักเสบอย่างรุนแรงในหนูทดลองที่สัมผัสกับสารหนูและก๊าซซัลเฟอร์ไดออกไซด์¹⁵ เชื่อว่าพีเอ็ม 2.5 และสารโลหะหนักปนเปื้อนสามารถทำให้เกิดภาวะไตอักเสบได้ผ่าน

ทางกลไกกระตุ้นวิถีการส่งสัญญาณ mTOR, วิถีการส่งสัญญาณ FGF/FGFR/MAPK/VEGF และวิถีการส่งสัญญาณของ JAK-STAT¹⁶ ตามลำดับ

นอกจากนี้การศึกษาทางชิ้นเนื้อเซลล์เยื่อบุไตในหนูทดลองที่กระตุ้นให้มีการรับสัมผัสแคดเมียมสะสมพบว่า การบาดเจ็บของเซลล์เยื่อบุไต (tubular epithelial cell) ผ่านทางการขัดขวางการจับกินเซลล์อัตรโนมิติ¹⁷ โดยการทดลองในหนูพบว่า หนูที่ได้สัมผัสแคดเมียมจะมีการเพิ่มขึ้นของโปรตีน lipid-anchor protein (LC3-II) และมีการลดลงของโปรตีน p62 ซึ่งเป็นตัวขัดขวางการจับกินเซลล์อัตรโนมิติ และหนูทดลองที่ได้สัมผัสแคดเมียมแม้ระยะเวลาสั้น ๆ ภายใน 1 ชั่วโมงก็สามารถเกิดการทำลายของเซลล์เยื่อบุไตได้อย่างรวดเร็ว¹⁸

ผลต่อการบาดเจ็บของเซลล์โพโดไซท์ (Podocyte injury)

การศึกษาล่าสุดพบว่าการสัมผัสกับพีเอ็ม 2.5 ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์โพโดไซท์ได้ ผ่านทางกลไกต่าง ๆ ซึ่งสามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บของไต (tubular injury) ตามมา¹⁹ ดังที่ได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ สารพีเอ็ม 2.5 บางชนิด เช่น สารประกอบเบนโซฟลูออโรแอนเทน (Benzo fluoranthene, BbF) ซึ่งเป็นสารโพลีไซคลิกอะโรมาติกไฮโดรคาร์บอนที่ได้พบสูงสุดในกลุ่มมลภาวะพีเอ็ม 2.5 ในเมืองจิ้งโจว ประเทศจีนสัมพันธ์กับการพบการบาดเจ็บของเซลล์โพโดไซท์ โดยการศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับ BbF จะพบปริมาณโปรตีนเนฟริน (Nephrin) และโพโดซิน (Podocin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นโครงสร้างของเซลล์โพโดไซท์ มีปริมาณลดลง ในขณะที่มีปริมาณของโปรตีนเดสมิน (Desmin) บ่งชี้ถึงการบาดเจ็บของเซลล์โพโดไซท์เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นและเวลาที่สัมผัสกับ BbF ($p < 0.05$)²⁰

ผลต่อการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biological Markers)

จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ในหนูทดลองที่ได้รับพีเอ็ม 2.5 ปริมาณมากจะมีการเพิ่มขึ้นของสารครีซอลซัลเฟต (Cresol-sulfate) และพรีครีซอลกลูคูโรไนด์ (pre-Cresol glucuronide) สารทั้งสองตัวนี้เป็นอนุพันธ์ของสารพรีครีซอล (pre-Cresol) ซึ่งเป็นสารพิษยูเรมิกที่สำคัญ การวิเคราะห์จีโนมอาร์เอ็นเอโมเลกุลขนาดเล็ก (microRNA) ที่หมุนเวียนจากผู้ที่สัมผัสอากาศที่มีสารมลพิษจากการจราจร พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของ miR-148a-3p หลังจากสัมผัสกับมลพิษในระดับที่สูงขึ้น โดยระดับ miR-148b-3p ในเลือดสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ (IgA nephropathy)²¹

ผลต่อระยะเวลาการรับสัมผัส (Time to Exposure)

จากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาสัมผัสพีเอ็ม 2.5 และฝุ่นละอองพิษชนิดอื่นๆ พบว่า ระยะเวลาในการสัมผัสมีผลต่อกระบวนการการลดลงของอัตราการกรองของไตและภาวะไตเรื้อรัง ดังนี้

1. การสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลาสั้น (Short-term exposure to PM 2.5)

การได้รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลาสั้น เป็นระยะเวลาหลักวันถึงสัปดาห์ ส่งผลต่อการทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตจนทำให้ระดับการทำงานของไตลดลง และนำไปสู่ภาวะไตเรื้อรังได้ในอนาคต จากการศึกษาในหนูทดลองที่รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 7-14 วัน พบการเพิ่มขึ้นของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarkers) ในเนื้อเยื่อของหนูทดลอง ได้แก่ สารอนุมูลอิสระ คือ MDA, SOD-1, and HO-1, และสารบ่งชี้การอักเสบ คือ NF- κ B, TNF- α เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลอง และพบการเพิ่มขึ้นของ Angiotensin converting enzyme protein (ACE protein) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการกระตุ้น renin-angiotensin system (RAS) ตามมา⁴

ส่วนการศึกษาในมนุษย์ ได้มีการศึกษาในสหราชอาณาจักร โดยได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยที่สัญจรในกรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ เป็นระยะทางอย่างน้อย 6 กิโลเมตร หรือเดินเท้าเป็นระยะเวลายาวอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ 54 ไมโครอาร์เอ็นเอ (miRNA) จากการรับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลาสั้น ซึ่งส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพต่อปอด หัวใจ และไตในระยะยาวต่อไป²¹ โดยพบว่าการรับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ส่งผลทำให้เกิดภาวะความเครียดออกซิเดชัน ทำให้เกิดการสร้างสารอนุมูลอิสระมากขึ้น ส่งผลทำให้เกิดการอักเสบในไตและทำให้เกิดภาวะผิดปกติของไมโครอาร์เอ็นเอ ซึ่งส่งผลต่อการลดลงของอัตราการกรองของไตและเกิดภาวะไตเรื้อรังในระยะยาวได้

2. การสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลายาว (Medium-term exposure to PM2.5)

การได้รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลามากกว่าสัปดาห์ถึงเป็นเดือน ส่งผลต่อการทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตได้จากหลายกลไก การศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 เป็นระยะเวลา 5 ชั่วโมงต่อวันเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบการเพิ่มขึ้นของระดับ Cystatin C และ β -2-microglobulin ในเลือดตามระยะเวลาการสัมผัสที่นานขึ้น และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต พบการก่อตัวในลักษณะเป็นพังผืดในเนื้อเยื่อไต (Fibrotic Stage) เพิ่มมากขึ้น²²

การศึกษาในมนุษย์ในประเทศโปแลนด์ แสดงให้เห็นว่าการรับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในรอบ 1 ปีพบว่าระดับของพีเอ็ม 2.5 เพิ่มขึ้นในแต่ละสัปดาห์ส่งผลต่อการลดลงของค่าอัตราการกรองของไตร้อยละ 2 ซึ่งการรับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลาสั้นถึงระยะกลางนอกจากจะส่งผลต่อการทำงานของไตโดยตรงแล้วยังส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง และเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ส่งผลกระทบต่อระบบการไหลเวียนโลหิตในไต ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง จนนำไปสู่ภาวะไตเรื้อรังในที่สุด²³

3. การสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลายาว (Long-term exposure to PM2.5)

การได้รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในระยะเวลายาวหลายปี ส่งผลต่อการทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไต ก่อให้เกิดภาวะไตเรื้อรังได้ในหลายสาเหตุ ดังแสดงในหัวข้อต่อไป

ระบาดวิทยาพีเอ็ม 2.5 และภาวะโรคไตเรื้อรัง

มีการศึกษาเกี่ยวกับระบาดวิทยาของปริมาณมลพิษทางอากาศที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตชนิดต่าง ๆ รวมถึงความรุนแรงของโรคไตเพิ่มขึ้นดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาทางระบาดวิทยาของพีเอ็ม 2.5 ที่เกี่ยวข้องกับภาวะไตเรื้อรังชนิดต่าง ๆ

ภูมิภาค	ขนาดประชากร (คน)	แหล่งกำเนิดพีเอ็ม 2.5	ระยะเวลาศึกษา(ปี)	ผลลัพธ์ทางการศึกษา	อ้างอิง
จีน	71,151	ทุกแหล่ง	11	ทุก ๆ ความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไต membranous nephropathy 1.14 เท่า	24
สหรัฐอเมริกา	2,482,737	ทุกแหล่ง	8.52	ทุก ๆ ความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเรื้อรัง	25
จีน	2,546,047	ทุกแหล่ง	1	การรับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเรื้อรังในวัยเจริญพันธุ์	26
สหรัฐอเมริกา	1,100,000	แร่หินเชื้อเพลิง	8	ทุก ๆ ความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 4 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเรื้อรัง 1.03 เท่า	27
อินเดียตอนเหนือ	94	เชื้อเพลิงจากครัว บุหรี่	9	คนทำงานในครัวที่รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 สารระเหยควันไฟ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ	28
แคนาดา	237	ทุกแหล่ง	8	ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันผิดปกติชนิดเอสแอลอี (SLE) ที่ได้รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ความเข้มข้นมากกว่า 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร นานมากกว่า 48 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการกำเริบของโรค	29
ไต้หวัน	812	ทุกแหล่ง	1	ผู้ป่วยเบาหวานที่รับสัมผัสพีเอ็ม 2.5 เป็นระยะเวลานานเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่มากขึ้น	30
จีน	1,979	ทุกแหล่ง	18	ความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะเพิ่มการเกิดโรคไตอีกเสบไอจีเอ 1.14 เท่า และเพิ่มความเสี่ยงที่จะเข้าสู่ภาวะไตวายที่ต้องเข้ารับการบำบัดทดแทนไต 1.10 เท่า	31
ไต้หวัน	163,197	ทุกแหล่ง	16	ปริมาณความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่ลดลงทุก ๆ 5 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะลดความเสี่ยงของภาวะไตเรื้อรังร้อยละ 25	32
สหรัฐอเมริกา	314,079	ทุกแหล่ง	7	ในประชากรที่เข้ารับการเริ่มบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด ปริมาณความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 1 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ 1.02 เท่า และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 1.02 เท่า	33
ไต้หวัน	6,628	ทุกแหล่ง	3	ทุก ๆ ความเข้มข้นเฉลี่ยของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 7.8 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เพิ่มความเสี่ยงต่อการบำบัดทดแทนไต 1.19 เท่า	34
สหรัฐอเมริกา	396,259	ทุกแหล่ง	7	ผู้ที่อยู่อาศัยในพื้นที่ที่มีความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่มีค่ามากกว่า 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เพิ่มอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น 1.19 เท่า	35

SLE, systemic lupus erythromatosus

โรคไตอักเสบโกลเมอรูลัส

มีการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการเกิดโรคไตอักเสบโกลเมอรูลัสหรือการกำเริบของโรคไตโกลเมอรูลัสในผู้ป่วยที่ได้สัมผัสมลพิษทางอากาศ เช่น การศึกษาของ Xin Xu และคณะ²⁴ ได้ทำการวิเคราะห์ผลทางพยาธิวิทยาจากการเจาะชิ้นเนื้อไตจำนวน 71,151 ราย ใน 938 โรงพยาบาล ใน 282 เมือง ในประเทศจีนตั้งแต่ช่วงระยะเวลา 2004 ถึง 2014 โดยศึกษาความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่ได้สัมผัสฝุ่นละอองพิษพีเอ็ม 2.5 ในเขตที่มีการสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ตั้งแต่ 6 ถึง 114 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร พบว่าในพื้นที่ที่มีพีเอ็ม 2.5 มากกว่า 70 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร โดยทุก ๆ ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะเพิ่มการเกิด membranous nephropathy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 1.14 เท่า หรือการศึกษา Luo C และคณะ³¹ ได้ทำการศึกษารวบรวมข้อมูลการสัมผัสฝุ่นละอองพิษพีเอ็ม 2.5 ในปี 1998-2016 โดยอาศัยข้อมูลประยุกต์จากการวัดสภาพอากาศจากดาวเทียมเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเป็นโรคไตชนิด IgA nephropathy จำนวน 1,979 ราย พบว่าในความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะเพิ่มการเกิดโรคไตอักเสบโกลเมอรูลัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 1.14 เท่า (HR 1.14; 95% CI 1.06-1.22) และมีความเสี่ยงที่จะเข้าสู่ภาวะไตวายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 1.10 เท่า (HR 1.10; 95% CI 1.01-1.18) หรือการศึกษาในประเทศแคนาดาในกลุ่มผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตัวเองเอสแอลอี (systemic lupus erythematosus, SLE) ที่สัมผัสพีเอ็ม 2.5 ปริมาณมากขึ้น จะมีโอกาสเกิดโรคกำเริบมากขึ้น²⁹

โรคไตเรื้อรังและการบำบัดทดแทนไต

การศึกษาพบว่าประชากรที่สัมผัสกับมลพิษทางอากาศจะสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรังและเข้าสู่การบำบัดทดแทนไตที่เร็วกว่าประชากรทั่วไป เช่น การศึกษาของ Yu Ting Lin และคณะ³⁴ ศึกษาประชากรที่เป็นโรคไตเรื้อรังอายุ 20-90 ปีในไต้หวัน ตั้งแต่ปี 2013-2015 จำนวน 6,628 ราย พบว่าทุก ๆ ความเข้มข้นเฉลี่ยของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 7.8 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการบำบัดทดแทนไต 1.19 เท่า และการศึกษาของ Yacong Bo และคณะ³² ได้ทำการศึกษาระบาดวิทยาในไต้หวัน ที่ได้รับการสัมผัสพีเอ็ม 2.5 ในช่วงระหว่างปี 2001-2016 จำนวน 163,197 ราย โดยใช้ฐานข้อมูลสภาพอากาศจากภาพถ่ายดาวเทียมพบปริมาณความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่ลดลงทุก ๆ 5 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะลดความเสี่ยงของภาวะไตเรื้อรังร้อยละ 25 (HR, 0.75; 95% CI 0.73-0.78)

อัตราการเสียชีวิต

มีการศึกษาแสดงถึงผลกระทบต่อการได้รับมลพิษทางอากาศกับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วย

โรคไตเรื้อรัง โดยพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่สัมผัสพีเอ็ม 2.5 จะมีแนวโน้มเข้าสู่การบำบัดทดแทนไตเร็วมากขึ้น ยกตัวอย่างการศึกษา เช่น การศึกษาของ Yuzhi Xi และคณะ³³ ได้ทำการศึกษาย้อนหลัง ตั้งแต่ปี 2011-2016 จากสุขภาพในประเทศสหรัฐอเมริกา ในประชากรที่เข้ารับการรักษาบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดจำนวน 314,079 ราย โดยอาศัยข้อมูลจากฐานข้อมูลสภาพอากาศวัดปริมาณพีเอ็ม 2.5 เปรียบเทียบ โดยพบว่าทุก ๆ ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้น 1 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 1.02 เท่า และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเสียชีวิตจากโรคหัวใจ 1.02 เท่า และการศึกษาของ Yijing Feng และคณะ³⁵ ศึกษาผู้ป่วยที่เริ่มทำการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีฟอกเลือดตั้งแต่ปี 2010-2016 พบว่าผู้ที่อยู่อาศัยในพื้นที่ที่มีความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่มีค่ามากกว่า 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น 1.19 เท่า และทุก ๆ ความเข้มข้นของพีเอ็ม 2.5 ที่เพิ่มขึ้น 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตรจะมีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น 1.16 เท่า

การป้องกันโรค

เนื่องจากการสัมผัสฝุ่นละอองพิษเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ผิดปกติทางไตจากหลายสาเหตุดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งในช่วงเวลาที่ผ่านมาเป็นปัญหาสำคัญในระดับโลกที่จำเป็นต้องได้รับการเฝ้าระวัง แก้ไข และการป้องกันความเสี่ยงจากการสัมผัสอย่างมีประสิทธิภาพ จึงต้องอาศัยความร่วมมือจากทุกหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ทั้งในระดับชุมชนและระดับประเทศ ทั้งภาครัฐและภาคเอกชน

การป้องกันโรกระดับปฐมภูมิ

ได้แก่ การแก้ไขตั้งแต่สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเพื่อป้องกันไม่ให้เป็นโรค หลีกเลี่ยงการสัมผัสฝุ่นละอองพีเอ็ม 2.5 ให้ได้มากที่สุด โดยการใส่หน้ากากประเภทที่สามารถกรองฝุ่นละอองขนาดเล็กกว่า 0.3 ไมครอนได้ เช่น หน้ากาก N95 ที่ได้มาตรฐาน หลีกเลี่ยงการอยู่ที่กลางแจ้งในบริเวณที่ค่ามลพิษอากาศสูง งดการออกกำลังกายนอกตัวอาคารแทน เช่น งดวิ่งในสวนสาธารณะชั่วคราว ในช่วงที่มีค่ามลพิษในอากาศสูง ให้เปลี่ยนมาออกกำลังกายในตัวอาคารแทน หมั่นตรวจตราไม่เปิดหน้าต่างในช่วงภาวะพีเอ็ม 2.5 เพื่อป้องกันฝุ่น พีเอ็ม 2.5 จากภายนอกเข้ามาในตัวอาคาร และช่วยกันงดกิจกรรมที่สร้างการเผาไหม้ที่ไม่สมบูรณ์ เช่น งดจุดเทียนในตัวอาคารและนอกอาคาร งดการเผาขยะในที่โล่ง เป็นต้น

การป้องกันโรกระดับทุติยภูมิ

การตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่แสดงอาการ เป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีความเสี่ยง หรือค่าดัชนีคุณภาพอากาศสูง มีโอกาสที่ผู้สัมผัสในระยะยาวจะอันตรายจากฝุ่นละอองพิษดังกล่าวได้ การตรวจ

คัดกรองโรคให้ได้ประสิทธิภาพนั้น มีการตรวจสุขภาพทั้งการตรวจภาพถ่ายทรวงอก ตรวจปัสสาวะ เจาะเลือด เพื่อประเมินค่าการทำงานของไต จึงควรเป็นนโยบายสาธารณสุขระดับประเทศ ให้ความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับอาการและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะไตเรื้อรัง ซึ่งจะช่วยในการป้องกันโรคได้ทั้งในระดับปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และตติยภูมิ

การป้องกันโรคระดับตติยภูมิ

การแก้ไขปัจจัยต่าง ๆ ในกรณีที่已是โรคแล้ว เพื่อชะลอการดำเนินโรค ไม่ให้เข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และลดการเสียชีวิตจากโรคไตเรื้อรัง ซึ่งนอกจากการพัฒนาการรักษาในพื้นที่ให้ได้มาตรฐานตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคไตเรื้อรังแล้วยังควรบริหารจัดการระบบบริการสาธารณสุขให้สามารถเข้าถึงได้ง่าย มีระบบสิทธิ์การรักษารองรับเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษา และมีทรัพยากรที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยในพื้นที่ สามารถรองรับตามจำนวนผู้ป่วยที่อาจเพิ่มขึ้นได้โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องเข้ารับ

การบำบัดทดแทนไต

นโยบายและแผนการป้องกันมลพิษทางอากาศ

การศึกษาเชิงระบาดวิทยาและสัตว์ทดลองในปัจจุบันต่างสนับสนุนว่า ผู้ละอองพิษพีเอ็ม 2.5 สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่เสื่อมลงอย่างเด่นชัด จึงควรตระหนักและสร้างมาตรการในการดูแลปัญหาพิษทางอากาศ เพื่อป้องกันผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นในมนุษย์ ดังนี้

การตรวจวัดคุณภาพอากาศ

เพื่อประเมินและติดตามสถานการณ์ มลพิษทางอากาศในแต่ละพื้นที่เสี่ยง ซึ่งรายงานผลเป็นค่าดัชนีคุณภาพอากาศ (Air quality index, AQI) เพื่อสร้างแบบจำลองและวางแผนสร้างแนวทางในการป้องกันผลกระทบที่อาจจะเกิดขึ้นจากปัญหามลพิษทางอากาศ โดยค่าดัชนีที่สูงขึ้นแสดงถึงสภาวะมลพิษทางอากาศที่มีผลกระทบต่อสุขภาพมากยิ่งขึ้น³⁶ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าดัชนีคุณภาพอากาศระดับต่างๆ และผลกระทบทางสุขภาพ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข³⁶

AQI	ระดับคุณภาพอากาศ	แนวทางการป้องกัน
0-50	ดี	ไม่มีผลต่อสุขภาพ เหมาะสำหรับกิจกรรมกลางแจ้งและการท่องเที่ยว
51-100	ปานกลาง	สามารถทำกิจกรรมกลางแจ้งได้ตามปกติ เด็กและผู้ป่วยโรคระบบหายใจควรจำกัด ไม่ควรทำกิจกรรมกลางแจ้งนาน
101-150	เริ่มมีผลกระทบต่อสุขภาพ	ควรเฝ้าระวังสุขภาพเด็กและผู้ป่วยโรคระบบหายใจ ไม่ควรทำกิจกรรมกลางแจ้งนาน หรือใช้อุปกรณ์ป้องกัน หากมีอาการทางสุขภาพ เช่น หายใจลำบาก ตาอักเสบ แสบหน้าอก ปวดศีรษะ หัวใจเต้นไม่เป็นปกติ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ควรปรึกษาแพทย์
151-200	มีผลกระทบต่อสุขภาพ	เด็กและผู้ป่วยโรคระบบหายใจควรหลีกเลี่ยงการทำกิจกรรมภายนอกอาคารเป็นเวลานาน หรือใช้อุปกรณ์ป้องกัน หากมีอาการทางสุขภาพ เช่น หายใจลำบาก ตาอักเสบ แสบหน้าอก ปวดศีรษะ หัวใจเต้นไม่เป็นปกติ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ควรปรึกษาแพทย์
201-300	อันตรายต่อสุขภาพเป็นอย่างมาก	ทุกคนควรหลีกเลี่ยงกิจกรรมกลางแจ้งทุกอย่างหลีกเลี่ยงพื้นที่ที่มีมลพิษทางอากาศสูง หรือใช้อุปกรณ์ป้องกันตนเองหากมีความจำเป็น หากมีอาการทางสุขภาพควรปรึกษาแพทย์
301-500	เสี่ยงอันตราย	ทุกคนควรหลีกเลี่ยงกิจกรรมกลางแจ้งทุกอย่างหลีกเลี่ยงพื้นที่ที่มีมลพิษทางอากาศสูง หรือใช้อุปกรณ์ป้องกันตนเองหากมีความจำเป็น หากมีอาการทางสุขภาพควรปรึกษาแพทย์

การป้องกันและเฝ้าระวังประชากรกลุ่มเสี่ยงในชุมชนเขตเมือง ผู้ละอองพิษในประเทศไทยก่อตัวในชั้นบรรยากาศได้นาน ประชากรกลุ่มเสี่ยง คนที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคปอด ผู้สูงอายุ และผู้ใช้แรงงานซึ่งต้องทำงาน

กลางแจ้ง สัมผัสมลพิษทางอากาศเป็นเวลานาน จึงต้องมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด รวมทั้งหลีกเลี่ยงการทำกิจกรรมกลางแจ้งเป็นระยะเวลานานในช่วงที่ค่าดัชนีคุณภาพอากาศอยู่ในระดับที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพ

การควบคุมมลพิษที่มาจากการดำรงชีวิตประจำวันและการประกอบอาชีพ

ในภาคการคมนาคมและการขนส่ง เช่น ในสังคมเมือง ที่มีการจราจรหนาแน่นในชุมชนเมือง การขนส่งที่มีการยานพาหนะ คือ รถบรรทุก รถยนต์ และรถจักรยานยนต์ เป็นต้น ซึ่งสามารถควบคุมและจัดการให้เป็นไปตามนโยบายดังต่อไปนี้

1. การเปลี่ยนแปลงมาตรฐานเครื่องยนต์และเชื้อเพลิงให้เป็นพลังงานสะอาด

การบังคับให้เครื่องยนต์ที่ใช้น้ำมันเชื้อเพลิงในการจราจรให้เป็นมาตรฐานเครื่องยนต์ยูโร 5 (European Emission Standards 5, EURO5) ซึ่งได้มีการกำหนดและเป็นแบบมาตรฐานที่มีในพระราชบัญญัติ มาตรฐานอุตสาหกรรม พ.ศ. 2562 และมีการบังคับใช้ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2567 เป็นต้นไป ในเรื่องของการกำหนดปริมาณมลพิษ ที่จะต้องไม่เกินค่าที่กฎหมายกำหนด มีการกำหนดมาตรฐานในการกำหนดการปล่อยควันเสียตามมาตรฐาน ให้มีการเผาไหม้เชื้อเพลิงอย่างสมบูรณ์ ซึ่งจะช่วยลดการปล่อยฝุ่นควันละอองพิษ ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญในการก่อให้เกิดการปล่อยมลพิษพีเอ็ม 2.5

เครื่องยนต์เบนซินยูโร 5 ที่กำหนดปริมาณการปล่อยมลพิษที่จะต้องไม่เกินค่า ดังนี้

- คาร์บอนมอนนอกไซด์ต้องไม่เกิน 1 กรัม/กม.
- สารไฮโดรคาร์บอนต้องไม่เกิน 0.1 กรัม/กม.
- สารไนโตรเจนออกไซด์ต้องไม่เกิน 0.06 กรัม/กม.
- สารมลพิษอนุภาคและฝุ่นละอองขนาดเล็ก (PM) ต้องไม่เกิน 0.005 กรัม/กม.

สำหรับเครื่องยนต์ดีเซลยูโร 5 กำหนดปริมาณการปล่อยมลพิษที่จะต้องไม่เกินค่าดังนี้

- คาร์บอนมอนนอกไซด์ต้องไม่เกิน 0.5 กรัม/กม.
- สารไฮโดรคาร์บอนและสารไนโตรเจนออกไซด์ต้องไม่เกิน 0.23 กรัม/กม.
- สารไนโตรเจนออกไซด์ต้องไม่เกิน 0.18 กรัม/กม.
- สารมลพิษอนุภาคและฝุ่นละอองขนาดเล็ก (PM) ต้องไม่เกิน 0.005 กรัม/กม.

2. ส่งเสริมให้มีการใช้ยานพาหนะที่ไม่ใช้เครื่องยนต์สันดาป (non-combustion engines)

เปลี่ยนเป็นยานพาหนะพลังงานไฟฟ้ามากขึ้น (electrical vehicles) ส่งเสริมการใช้รถโดยสารสาธารณะระบบราง รณรงค์การใช้การเดินทางโดยพาหนะที่ไม่ใช้เครื่องยนต์ (non-motorized vehicle) เพื่อลดการเกิดมลพิษดังกล่าว

3. ผลักดันนโยบายการจัดเก็บภาษีมลพิษแก่ผู้ประกอบการ

นโยบายการจัดเก็บภาษีมลพิษกับธุรกิจที่ก่อให้เกิดมลพิษดังกล่าว (polluter pays principle, PPP) เพื่อนำงบประมาณ

ส่วนดังกล่าวไปใช้ในการแก้ไขปัญหาฝุ่นมลพิษในระยะยาว และกระตุ้นให้ทุกภาคส่วนมีจิตสำนึกในการแก้ไขปัญหาดังกล่าวอย่างยั่งยืน

4. ควบคุมการเผาในพื้นที่ชนบทนอกชุมชนเมือง

ในพื้นที่ชนบทนอกชุมชนเมืองที่มีการทำเกษตรกรรมเป็นส่วนใหญ่ จะมีการเผาวัสดุทางการเกษตร เพื่อเตรียมพื้นที่ทำการเกษตร โดยเกษตรกรต้องได้รับอนุญาตก่อนการเผาวัสดุทางการเกษตรก่อน รวมทั้งมีมาตรการควบคุมไฟและควันไฟ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอัคคีภัยและมลพิษทางอากาศ ควบคุมพื้นที่การเผาเฉพาะบางจุดอย่างเคร่งครัด ให้ห่างไกลจากชุมชน และกำหนดระยะเวลาในการเผา ในช่วงที่สภาพอากาศปกติ เพื่อลดปริมาณฝุ่นควันเหล่านั้นจะได้ให้น้อยที่สุด

5. เพิ่มการพัฒนาพื้นที่สีเขียวในเขตเมือง (urban forest)

เพิ่มการปลูกต้นไม้ทดแทนเพื่อลดปริมาณมลพิษทางอากาศ จัดสร้างเขตพื้นที่สวนสาธารณะมากขึ้นในเขตชุมชนเมือง การปลูกพืชไม้ยืนต้น เช่น มะขาม มะม่วง ขนุน กระถิน ฝรั่ง เป็นต้น ซึ่งพืชเหล่านี้มีคุณสมบัติในการดูดซับมลพิษที่เป็นแก๊สติดจับพีเอ็ม 2.5 ไวที่ต้นและใบ รวมทั้งย่อยสลายสารประกอบในกลุ่มไฮโดรคาร์บอนได้อีกด้วย³⁷

สรุป

ปัญหาฝุ่นละอองพิษพีเอ็มส่งผลกระทบต่อปัญหาสุขภาพสัมพันธ์กับการเกิดโรคและก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่ออวัยวะต่าง ๆ รวมไปถึงการเกิดโรคในไต การศึกษาที่ผ่านมาสนับสนุนว่า มลพิษทางอากาศสัมพันธ์การทำงานของไตที่ลดลงผ่านทางกลไกต่าง ๆ และนำไปสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังในที่สุด เป็นปัญหาสำคัญที่ทุกภาคส่วนในประเทศไทยต้องร่วมกันวางมาตรการป้องกัน และแก้ไขปัญหา มลพิษดังกล่าวอย่างยั่งยืนต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Afsar B, Elsurur Afsar R, Kanbay A, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence. Clin Kidney J. 2019;12(1):19-32.
2. Zhang Y, Liu D, Liu Z. Fine Particulate Matter (PM_{2.5}) and Chronic Kidney Disease. Rev Environ Contam Toxicol. 2021;254:183-215.
3. Combes A, Franchineau G. Fine particle environmental pollution and cardiovascular diseases. Metabolism. 2019;100S:153944.
4. Zhang Y, Li Q, Fang M, Ma Y, Liu N, Yan X, et al. The Kidney Injury Induced by Short-Term PM_{2.5} Exposure and the Prophylactic Treatment of Essential Oils in BALB/c Mice. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:9098627.

5. Liu S, Ye L, Tao J, Ge C, Huang L, Yu J. Total flavones of *Abelmoschus manihot* improve diabetic nephropathy by inhibiting the iRhom2/TACE signalling pathway activity in rats. *Pharm Biol.* 2017;56(1):1-11.
6. Sun L, Liu C, Xu X, Ying Z, Maiseyeu A, Wang A, et al. Ambient fine particulate matter and ozone exposures induce inflammation in epicardial and perirenal adipose tissues in rats fed a high fructose diet. *Part Fibre Toxicol.* 2013; 10:43.
7. Xu MX, Qin YT, Ge CX, Gu TT, Lou DS, Li Q, et al. Activated iRhom2 drives prolonged PM(2.5) exposure-triggered renal injury in Nrf2-defective mice. *Nanotoxicology.* 2018;12(9):1045-67.
8. Pérez N, Pey J, Querol X, Alastuey A, López JM, Viana M. Partitioning of major and trace components in PM10–PM2.5–PM1 at an urban site in Southern Europe. *Atmospheric Environment.* 2008;42(8):1677-91.
9. Nemmar A, Al-Salam S, Zia S, Yasin J, Al Husseni I, Ali BH. Diesel exhaust particles in the lung aggravate experimental acute renal failure. *Toxicol Sci.* 2010;113(1):267-77.
10. Zang X, Zhao J, Lu C. PM2.5 inducing myocardial fibrosis mediated by Ang II/ERK1/2/TGF- β (1) signaling pathway in mice model. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2021;22(1):14703203211003786.
11. Brown JM, Pfau JC, Holian A. Immunoglobulin and lymphocyte responses following silica exposure in New Zealand mixed mice. *Inhal Toxicol.* 2004;16(3):133-9.
12. Pfau JC, Sentissi JJ, Li S, Calderon-Garciduenas L, Brown JM, Blake DJ. Asbestos-induced autoimmunity in C57BL/6 mice. *J Immunotoxicol.* 2008;5(2):129-37.
13. Zhou X, Dai H, Jiang H, Rui H, Liu W, Dong Z, et al. MicroRNAs: Potential mediators between particulate matter 2.5 and Th17/Treg immune disorder in primary membranous nephropathy. *Front Pharmacol.* 2022;13:968256.
14. Wang W, Deng Z, Feng Y, Liao F, Zhou F, Feng S, et al. PM(2.5) induced apoptosis in endothelial cell through the activation of the p53-bax-caspase pathway. *Chemosphere.* 2017;177:135-43.
15. Ji PY, Li ZY, Wang H, Dong JT, Li XJ, Yi HL. Arsenic and sulfur dioxide co-exposure induce renal injury via activation of the NF- κ B and caspase signaling pathway. *Chemosphere.* 2019;224:280-8.
16. Zheng L, Liu S, Zhuang G, Xu J, Liu Q, Zhang X, et al. Signal Transductions of BEAS-2B Cells in Response to Carcinogenic PM(2.5) Exposure Based on a Microfluidic System. *Anal Chem.* 2017;89(10):5413-21.
17. Jung KT, Oh SH. The role of autophagy in cadmium-induced acute toxicity in glomerular mesangial cells and tracking polyubiquitination of cytoplasmic p53 as a biomarker. *Exp Mol Med.* 2022;54(5):685-96.
18. Lee WK, Probst S, Santoyo-Sanchez MP, Al-Hamdani W, Diebels I, von Sivers JK, et al. Initial autophagic protection switches to disruption of autophagic flux by lysosomal instability during cadmium stress accrual in renal NRK-52E cells. *Arch Toxicol.* 2017;91(10):3225-45.
19. Yang YR, Chen YM, Chen SY, Chan CC. Associations between Long-Term Particulate Matter Exposure and Adult Renal Function in the Taipei Metropolis. *Environ Health Perspect.* 2017;125(4):602-7.
20. Zhang Y, Liu D, Liu Z. The benzo[b]fluoranthene in the atmospheric fine particulate matter induces mouse glomerular podocytes injury via inhibition of autophagy. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;195:110403.
21. Krauskopf J, Caiment F, van Veldhoven K, Chadeau-Hyam M, Sinharay R, Chung KF, et al. The human circulating miRNome reflects multiple organ disease risks in association with short-term exposure to traffic-related air pollution. *Environ Int.* 2018;113:26-34.
22. Aztatzi-Aguilar OG, Uribe-Ramirez M, Narvaez-Morales J, De Vizcaya-Ruiz A, Barbier O. Early kidney damage induced by subchronic exposure to PM(2.5) in rats. *Part Fibre Toxicol.* 2016;13(1):68.
23. Kuzma L, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Kralisz P, Dobrzycki S. Exposure to air pollution and renal function. *Sci Rep.* 2021;11(1):11419.
24. Xu X, Wang G, Chen N, Lu T, Nie S, Xu G, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(12):3739-46.
25. Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. Particulate Matter Air Pollution and the Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):218-30.
26. Li Q, Wang YY, Guo Y, Zhou H, Wang QM, Shen HP, et al. Association between airborne particulate matter and renal

- function: An analysis of 2.5 million young adults. *Environ Int.* 2021;147:106348.
27. Bragg-Gresham J, Morgenstern H, McClellan W, Saydah S, Pavkov M, Williams D, et al. County-level air quality and the prevalence of diagnosed chronic kidney disease in the US Medicare population. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200612.
 28. Singh A, Kamal R, Mudiam MK, Gupta MK, Satyanarayana GN, Bihari V, et al. Heat and PAHs Emissions in Indoor Kitchen Air and Its Impact on Kidney Dysfunctions among Kitchen Workers in Lucknow, North India. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148641.
 29. Bernatsky S, Fournier M, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Smargiassi A. Associations between ambient fine particulate levels and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Environ Health Perspect.* 2011;119(1): 45-9.
 30. Chin WS, Chang YK, Huang LF, Tsui HC, Hsu CC, Guo YL. Effects of long-term exposure to CO and PM(2.5) on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(4):602-8.
 31. Luo C, Ouyang Y, Shi S, Li G, Zhao Z, Luo H, et al. Particulate matter of air pollution may increase risk of kidney failure in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2022;102(6):1382-91.
 32. Bo Y, Brook JR, Lin C, Chang LY, Guo C, Zeng Y, et al. Reduced Ambient PM(2.5) Was Associated with a Decreased Risk of Chronic Kidney Disease: A Longitudinal Cohort Study. *Environ Sci Technol.* 2021;55(10):6876-83.
 33. Xi Y, Richardson DB, Kshirsagar AV, Wade TJ, Flythe JE, Whitsel EA, et al. Association Between Long-term Ambient PM(2.5) Exposure and Cardiovascular Outcomes Among US Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(5):648-57 e1.
 34. Lin YT, Lo YC, Chiang HY, Jung CR, Wang CM, Chan TC, et al. Particulate Air Pollution and Progression to Kidney Failure With Replacement Therapy: An Advanced CKD Registry-Based Cohort Study in Taiwan. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):645-57 e1.
 35. Feng Y, Jones MR, Chu NM, Segev DL, McAdams-DeMarco M. Ambient Air Pollution and Mortality among Older Patients Initiating Maintenance Dialysis. *Am J Nephrol.* 2021;52(3): 217-27.
 36. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect.* 2001;109 Suppl 3(Suppl 3): 405-9.
 37. Panyametheekul S, Rattanapun T, Ongwandee M. Ability of artificial and live houseplants to capture indoor particulate matter. *Indoor and Built Environment.* 2016;27(1):121-8.

Proteinuria in Kidney Transplant Recipients

Chanyanuch Rakpithayanon, Natavudh Townamchai

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Proteinuria is a common complication following kidney transplantation and is a strong predictor of transplant rejection, allograft loss, and mortality. It can arise from several causes, including immune rejection of the transplanted kidney, underlying glomerular diseases, or tubular damage caused by immunosuppressive medications. The key to managing proteinuria in transplant recipients is identifying and directly addressing the underlying cause. Additionally, lifestyle modifications—such as quitting smoking and reducing salt and protein intake—are recommended. Blocking the renin-angiotensin system shows promise in reducing proteinuria, although its long-term effects on graft and patient survival remain uncertain. Research into new therapies for post-transplant proteinuria continues, with drugs like sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors showing promising results in reducing proteinuria and slowing the decline in allograft function. However, more studies are needed to confirm their efficacy and safety in kidney transplant recipients.

Keywords: albuminuria; KT; recurrent GN; renal transplant; immunosuppression; transplant glomerulopathy; chronic rejection

Corresponding author: Chanyanuch Rakpithayanon

Email: chanyanuch.ra@gmail.com

Received: 3 September 2024; Revised: 17 October 2024; Accepted: 20 October 2024



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

ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ชญานุช รัชช์พิทยานนธ์ และ ณัฐภูมิ ไทวนำชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การเกิดโปรตีนรั่วทางปัสสาวะหลังการปลูกถ่ายไตนั้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสลัดไต การสูญเสียไต และการเสียชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะนั้นเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงพยาธิสภาพในไต เช่น ภาวะการสลัดไต ภาวะไตอักเสบกลับเป็นซ้ำ หรือ ผลจากยากดภูมิคุ้มกัน วิธีการรักษาภาวะโปรตีนรั่วทางปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ดีที่สุดคือการรักษาสาเหตุของที่ทำให้เกิดโปรตีนที่รั่ว นอกจากนี้ผู้ป่วยยังควรได้รับคำแนะนำในการปรับพฤติกรรม เช่น หยุดสูบบุหรี่และจำกัดปริมาณเกลือและโปรตีนในอาหาร การรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ renin-angiotensin system พบว่าอาจสามารถช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนของความสามารถในการป้องกันการสูญเสียไต หรือลดอัตราการเสียชีวิต ยาอื่น ๆ ที่อาจช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้ เช่น ยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ยังมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

คำสำคัญ: โปรตีนรั่ว; เปลี่ยนไต; สลัดไต; ยากดภูมิ; ไตอักเสบ

บทนำ

ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะมีความสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะนั้นมีความสัมพันธ์กับความเสื่อมของการทำงานของไตที่เร็วกว่าผู้ป่วยโรคไตที่ตรวจไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ การเข้าสู่ภาวะที่ต้องรับบำบัดทดแทนทางไต และนอกจากนี้ยังพบว่าภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด¹ ที่เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอีกด้วย โดยทาง kidney disease-improving global outcomes (KDIGO) ได้แนะนำให้มีการตรวจวัดระดับโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเพื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคไตที่มีความเสี่ยงของการดำเนินของโรคไตวายเรื้อรังและให้ติดตามผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิด²

มีการรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะโปรตีนรั่วในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอยู่ที่ร้อยละ 7.5 ถึง 45 โดยแตกต่างกันไป

ในแต่ละรายงานขึ้นอยู่กับระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไตและตัวชี้วัดของระดับโปรตีนในปัสสาวะ³ แต่จะเห็นได้ว่ามีผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นจำนวนมากที่มีภาวะโปรตีนรั่วนี้ ข้อมูลจากหลายการศึกษาวิจัย⁴ พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ตรวจพบว่ามีโปรตีนรั่วในปัสสาวะนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดความเสี่ยงของไตที่ปลูกถ่าย (graft failure) และอัตราการตายอย่างชัดเจน ซึ่งความเสี่ยงนั้นมีระดับที่สูงมากขึ้นตามระดับของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ เช่น การศึกษาของ Fernández-Fresnedo G. และคณะ⁵ ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วตั้งแต่ 0.5 ถึง 1 กรัมต่อวัน จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด graft failure เพิ่มขึ้น 2.33 เท่า และมีอัตราการเสียชีวิตมากขึ้น 2.05 เท่า และถ้าหากมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด graft failure เป็น 3.46 เท่า และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเป็น 2.3 เท่า ดังแสดงใน **รูปที่ 1**

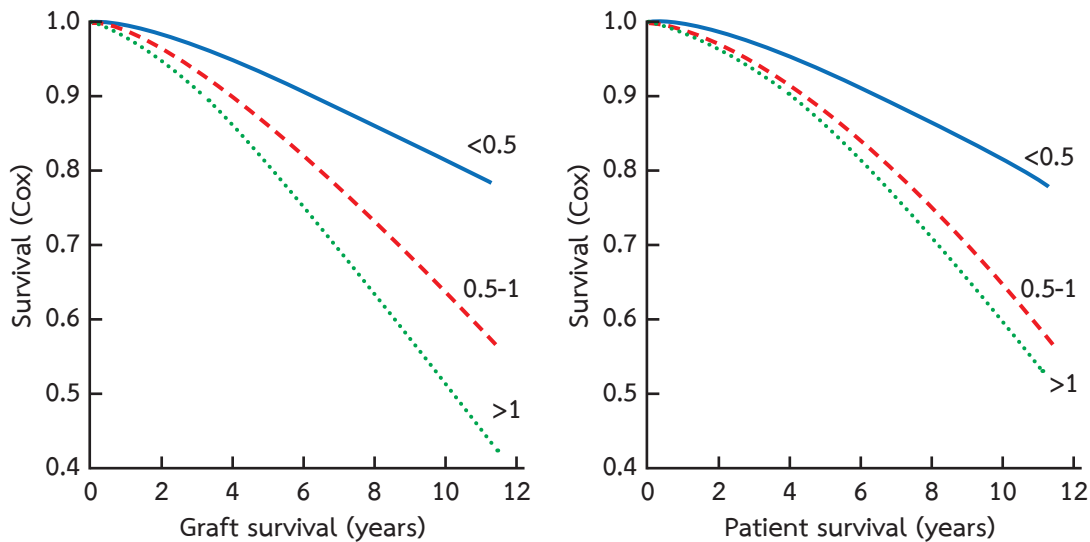
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ชญานุช รัชช์พิทยานนธ์

อีเมล: chanyanuch.ra@gmail.com

รับบทความ: 3 กันยายน 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 17 ตุลาคม 2567; **รับตีพิมพ์:** 20 ตุลาคม 2567



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



รูปที่ 1 แสดงความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตเสื่อมหลังจากการปลูกถ่ายและอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (ดัดแปลงจาก Fernández-Fresnedo G. และคณะ⁵)

นอกจากอัตราตายและความเสื่อมของไตหลังปลูกถ่ายแล้วยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ⁶ ในประเทศไทยโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตอันดับที่ 2 ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 20.4 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เสียชีวิตทั้งหมด⁷ จึงอาจจะสรุปได้ว่าการตรวจพบโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นปัญหาที่ควรได้รับการรักษาเพื่อป้องกันผลที่จะเกิดขึ้นตามมาได้

สาเหตุของโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

โดยทั่วไปแล้วจะมีการแบ่งสาเหตุที่ทำให้ตรวจพบโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะออกเป็น 4 สาเหตุ ดังนี้

1. ภาวะโปรตีนที่รั่วจากไตเดิมของผู้ป่วย (native residual proteinuria)
2. ภาวะสลายไต (rejection)
3. ภาวะไตอักเสบโกลเมอรูลัส (glomerular disease)
4. ภาวะเป็นพิษจากยากกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug toxicity)

ซึ่งแต่ละสาเหตุนี้มีความเสี่ยงของการเกิดโรค อาการแสดง การดำเนินโรค และพยากรณ์ของโรคที่แตกต่างกันโดยจะกล่าวโดยรายละเอียดต่อไป

ภาวะโปรตีนที่รั่วจากไตเดิมของผู้ป่วย (native residual proteinuria)

ในปัจจุบันที่มีการเข้าถึงการปลูกถ่ายไตได้มากขึ้นรวมถึงมีการปลูกถ่ายไตในลักษณะก่อนเริ่มการบำบัดทดแทนไต (pre-

emptive kidney transplantation) ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหลายคนยังมีปัสสาวะเหลืออยู่ในปริมาณหนึ่งก่อนปลูกถ่ายไต จึงเกิดเป็นคำถามตามมาว่า เมื่อมีการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะหลังจากปลูกถ่ายไต โปรตีนนั้นเกิดจากการรั่วออกทางไตเดิมของผู้ป่วย (native kidney) หรือจากทางไตใหม่ที่ได้รับการปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วย (allograft)

Myslak M. และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษารวบรวมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะที่ยังเหลืออยู่ทั้งหมด 115 คน เป็นผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 52 ปี (± 14 ปี) เพศชายร้อยละ 63 ได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่ายไตคิดเป็นร้อยละ 26 ของทั้งหมด ในการศึกษานี้ได้ทำการติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตจนครบอย่างน้อย 1 ปี โดยตรวจติดตามปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังปลูกถ่ายไต พบว่าปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมาทางปัสสาวะนั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากค่าเฉลี่ยก่อนปลูกถ่ายไตที่ 3,650 มิลลิกรัมต่อวัน เหลือเพียง 550 มิลลิกรัมต่อวันที่ 3 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต และเหลือเพียง 472 มิลลิกรัมต่อวันที่ 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยที่ยังตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะปริมาณมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวันนั้นพบว่ามีภาวะผิดปกติทางพยาธิวิทยาของ allograft ทั้งหมดไม่ว่าจะเป็นภาวะสลายไต (acute rejection) โรคไตโกลเมอรูลัส (glomerular disease) หรือจากภาวะความเสื่อมของไตหลังปลูกถ่าย (chronic allograft nephropathy)

จากการศึกษาข้างต้นจึงสรุปได้ว่าโปรตีนที่รั่วทางปัสสาวะที่ตรวจพบได้นั้นอาจจะเกิดจากภาวะโปรตีนที่รั่วจากไตเดิมของผู้ป่วย แต่มักจะลดลงอย่างรวดเร็วเหลือปริมาณไม่เกิน 500 มิลลิกรัม

ในระยะเวลาไม่เกิน 1 ปีหลังจากปลูกถ่ายไต หากยังคงตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวันนั้นไม่ควรเกิดจาก native kidney และควรทำการตรวจค้นความผิดปกติของไตที่ปลูกถ่ายเพื่อหาสาเหตุของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ

ภาวะสลายไต (rejection)

ภาวะสลายไตนั้นเกิดได้จากหลายกลไก แบ่งออกเป็น 2 กลไกหลักได้แก่ การสลายไตที่เกิดเนื่องจากแอนติบอดี (antibody-mediated rejection, ABMR) และการสลายไตที่เกิดเนื่องจากภูมิคุ้มกันชนิดทีเซลล์ (T-cell mediated rejection, TCMR) ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดการสลายไตนั้นมีอาการทางคลินิกได้หลากหลายรูปแบบไม่ว่าจะเป็นปริมาณปัสสาวะออกน้อยลง ตรวจพบการทำงานของไตแย่ลง ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ หรือแม้กระทั่งไม่มีความผิดปกติของผลเลือดและผลปัสสาวะแต่พบภาวะสลายไตจากการตรวจทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า subclinical rejection ก็ได้

การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะเป็นอาการแสดงหนึ่งของภาวะสลายไตได้ มีการศึกษาชนิดไปข้างหน้าเชิงสังเกตในประเทศสวีเดน⁹ แสดงให้เห็นว่าการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein to creatinine ratio; UPCR) ที่ 1 ปีหลังปลูกถ่ายไตนั้นสามารถพยากรณ์ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตที่เป็น ABMR ได้ โดยมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC มากถึง 0.95 (95% CI 0.90–0.99; $p < 0.001$) และระดับโปรตีนในปัสสาวะที่มากกว่า 550 มิลลิกรัมต่อวันต่อ 1.73 ตารางเมตรมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ร้อยละ 81 และร้อยละ 80 ตามลำดับ แต่ทว่าการนำค่าโปรตีนรั่วในปัสสาวะนี้มาใช้ในการวินิจฉัย TCMR

นั้นมีความแม่นยำน้อยกว่ามาก โดยมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC เพียง 0.68 (95% CI 0.59–0.79; $p = 0.002$) และสำหรับ vascular TCMR มีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ที่ 0.77 (95% CI 0.66–0.89; $p = 0.007$)

ในอีกการศึกษาหนึ่งโดย Zhang Q. และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะกับพยาธิสภาพของเนื้อไต พบว่าปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะนั้นสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของ glomerular basement membrane double contours หรือคะแนน cg score ตามการจัดประเภทของ Banff 2018 มากที่สุด (spearman's $p = 0.231$, $p = 0.003$) ซึ่งเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะสลายไตที่เกิดจากแอนติบอดีแบบเรื้อรัง (chronic active ABMR) หรือเกิดจากโรคไตกลเมอรูลัสอื่น ๆ ก็ได้เช่นกัน ดังนั้นการตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะเพียงอย่างเดียวนั้นยังไม่สามารถนำมาใช้วินิจฉัยภาวะสลายไตได้ แต่สามารถนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาภาวะสลายไต เช่น การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต (donor specific antibody, DSA) หรือ การตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาต่อไป

ภาวะไตอักเสบกลเมอรูลัส (glomerular disease)

การตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นอาการแสดงหนึ่งของโรคไตกลเมอรูลัส ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้นอาจเกิดได้จากโรคไตกลเมอรูลัสเดิมที่เคยเป็นก่อนการปลูกถ่ายไตกลับเป็นซ้ำ (recurrent glomerular disease) หรืออาจจะเป็นการเกิดโรคไตกลเมอรูลัสใหม่ (de novo glomerular disease) ก็ได้เช่นกัน โดยโรคที่ตรวจพบได้ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 โรคไตกลเมอรูลัสที่พบการเกิดซ้ำหรือเกิดใหม่หลังปลูกถ่ายไต

Recurrent/de novo glomerular disease	
- Minimal change disease - Focal segmental glomerulosclerosis - Immunoglobulin A nephropathy - Membranous nephropathy - Membranoproliferative glomerulonephritis - Postinfectious glomerulonephritis - Thrombotic thrombocytopenic purpura	- Hemolytic uremic syndrome - Vasculitis - Diabetic nephropathy - Systemic lupus erythematosus - Amyloidosis - Light- and heavy-chain deposition diseases

โรคไตกลเมอรูลัสที่กลับเป็นซ้ำหลังจากปลูกถ่ายไตสามารถตรวจพบได้จากการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตปลูกถ่าย ผู้ป่วยอาจจะมีประวัติหรือไม่มีประวัติโรคไตกลเมอรูลัสมาก่อนก็ได้

อัตราการเกิดโรคไตกลเมอรูลัสที่กลับเป็นซ้ำนั้นขึ้นอยู่กับลักษณะเฉพาะ การดำเนินโรคก่อนปลูกถ่ายไต และความเสี่ยงของผู้ป่วย

ในบทความนี้จะขอยกตัวอย่างโรคไตโกลเมอรูลัสที่พบการเกิดซ้ำหรือเกิดใหม่หลังปลูกถ่ายไตได้บ่อยดังนี้

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

พบการเกิดซ้ำของโรค FSGS หลังปลูกถ่ายไตได้บ่อยถึงร้อยละ 30 ถึง 60 ของผู้ป่วยที่เคยได้รับวินิจฉัย FSGS ซึ่งพบเกิดซ้ำใน primary FSGS มากกว่า FSGS ที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมหรือ secondary FSGS โดยที่ยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดจาก circulating factor ที่ยังไม่ทราบชนิดที่ทำให้ podocytes ทำงานผิดปกติไป ปัจจัยที่พบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค FSGS กลับเป็นซ้ำ ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุน้อย เชื่อชาติผิวขาว ภาวะไตวายอย่างรวดเร็ว โปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณมาก การผ่าตัดไตเดิมออกก่อนปลูกถ่ายไต และการปลูกถ่ายไตจาก living related donation^{11, 12} การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จากข้อมูลของรายงานผู้ป่วย (case report) และรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) พบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของ FSGS ร้อยละ 71 จะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา และสามารถลดการสูญเสียไตจากโรคนี้ได้¹³

Membranous nephropathy (MN)

Membranous nephropathy เป็นโรคไตโกลเมอรูลัสที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยเกิดการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เป็น MN ทั้งหมด แบ่งออกเป็น primary MN และ secondary MN ในปัจจุบันมีการตรวจพบสาเหตุของการเกิดโรค primary MN คือแอนติบอดีชนิดต่าง ๆ เช่น antibody to the phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R), thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A), neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) เป็นต้น ใน anti-PLA2R associated primary MN นั้นมีความเสี่ยงของการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำที่แตกต่างกัน โดยถ้าหากยังตรวจพบ anti-PLA2R ในเลือดจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำสูงได้ถึงร้อยละ 50 และลดลงเป็นร้อยละ 30 ถ้าหากตรวจพบ anti-PLA2R ในการตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อไตแต่ตรวจไม่พบในเลือด¹⁴ การรักษาโรคกลุ่มนี้แนะนำให้ใช้ยา rituximab 1 กรัมทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้งร่วมกับการให้การรักษาประคับประคองอื่น ๆ เช่น การให้ยา กลุ่ม renin-angiotensin system (RAS) blockade ยาขับปัสสาวะ และยาลดระดับไขมันในเลือด¹⁵

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN)

การเกิดซ้ำในโรค IgAN นั้นพบได้บ่อยประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็น IgAN เดิม ซึ่งการเกิด recurrent IgAN มักส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตในระยะยาว ก่อให้เกิดการสูญเสียไตได้ถึงร้อยละ 1.3 ถึง 18.8¹⁶ ความเสี่ยงการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำใน IgAN ได้แก่ อายุยังน้อยขณะได้รับการปลูกถ่ายไต เพศชาย และ

การดำเนินโรคอย่างรวดเร็วใน native kidney การรักษาโรค IgAN ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังมีข้อมูลไม่มากนัก แต่พบว่าการใช้ steroid (steroid withdrawal) มีความเสี่ยงของ recurrent IgAN มากกว่ากลุ่มที่ไม่หยุดยา steroid (OR 7.7, $p=0.03$) โดยมีระยะเวลา median time to recurrence หลังจากหยุดยา steroid อยู่ที่ประมาณ 59 (4.18-113.2) เดือน¹⁷ การเกิดโรคไตอักเสบ IgAN กลับเป็นซ้ำหลังจากการหยุดยา steroid ในฐานข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาที่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน¹⁸

ภาวะเป็นพิษจากยากดภูมิคุ้มกัน

(Immunosuppressive drug toxicity)

เนื่องจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีการพบผลข้างเคียงจากยามากขึ้น ยาที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน คือ tacrolimus, mycophenolate mofetil และ prednisolone แต่ก็มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น ๆ เช่น cyclosporin A, mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi), azathioprine, belatacept เป็นต้น

Calcineurin inhibitor (CNI) ได้แก่ tacrolimus หรือ cyclosporin A เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันและมีข้อมูลเรื่องผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน การเกิดภาวะเป็นพิษจากยา calcineurin inhibitor แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ 1. ภาวะเป็นพิษแบบเฉียบพลัน ซึ่งผู้ป่วยมักมาด้วยอาการมือสั่น ความดันโลหิตสูง ผลการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) พบมีโลหิตจางและเกล็ดเลือดต่ำจาก thrombotic microangiopathy (TMA) 2. ภาวะเป็นพิษแบบเรื้อรังจากยา calcineurin inhibitor ว่า chronic allograft injury (CAI) โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตจะพบลักษณะความผิดปกติ ได้แก่ arteriolar hyalinosis, tubulointerstitial striped fibrosis, glomerulosclerosis¹⁹ ถ้าหากผู้ป่วยตรวจพบ CAI ที่เกิดจากยา CNI แล้วนั้น KDIGO แนะนำให้ปรับลดระดับยาของ CNI หรือเปลี่ยนไปใช้ยากดภูมิคุ้มกันแทนการใช้ CNI²⁰

Mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีการนำมาใช้มากขึ้น การใช้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับ tacrolimus ขนาดต่ำและ prednisolone พบว่าได้ผลดีไม่ต่างกับสูตรยากดภูมิคุ้มกันมาตรฐาน แต่พบว่ามีปัญหาเรื่องของโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากขึ้นได้ โดยกลไกที่ทำให้เกิดขึ้นนั้นเชื่อว่ายา mTORi มีผลต่อโปรตีน megalin และทำให้ประสิทธิภาพ

ในการดูกลับโปรตีนที่ท่อไตส่วนต้นลดลงและเกิดเป็นโปรตีนรั่วทางปัสสาวะเมื่อใช้ยากกลุ่มนี้ได้²¹

แนวทางปฏิบัติ KDIGO²⁰ แนะนำว่าการใช้ยา mTOR inhibitor อาจจะเป็นสาเหตุหรือทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะแย่งได้ ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีการตรวจพบโปรตีนมากกว่า 500-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน

การรักษาภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การรักษาโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะนั้นควรมุ่งไปในแง่ของการคัดกรองและตรวจติดตามระดับของโปรตีนในปัสสาวะอย่างสม่ำเสมอ ใน KDIGO²⁰ ระบุว่าควรคัดกรองโปรตีนที่รั่วทางปัสสาวะในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตโดยการตรวจวัดระดับโปรตีนหรืออัลบูมินในปัสสาวะก็ได้

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดย Ayub Akbari และคณะ²² ที่รวบรวม 8 การศึกษา พบความสัมพันธ์ของอัตรา

ส่วนระหว่างโปรตีนต่อครีเอตินีน (urine protein creatinine ratio, UPCR) อัลบูมินต่อครีเอตินีน (urine albumin creatinine ratio, UACR) และโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ในคนไข้ปลูกถ่ายไตทั้งหมด 1,871 รายพบวาระดับ UPCR และ UACR มีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงดังแสดงในตารางที่ 2 จากการศึกษาชิ้นนี้ผู้เขียนจึงแนะนำสามารถตรวจคัดกรองโปรตีนในปัสสาวะด้วยการตรวจ UPCR หรือ UACR ก็ได้ แต่ถ้าหากตรวจพบแล้วก็ควรจะมีการตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อยืนยันปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะก่อนที่จะส่งผู้ป่วยไปตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม และหากพบผลการตรวจที่ผิดปกติ ผู้ป่วยรายนั้นควรได้รับการตรวจค้นเพื่อสืบหาสาเหตุของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น โดยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อที่จะสามารถให้การวินิจฉัยที่แม่นยำ การรักษาตามสาเหตุของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่ตรวจพบได้อย่างรวดเร็วจะช่วยป้องกันการสูญเสียไตหลังปลูกถ่ายไตได้

ตารางที่ 2 ความไวและความจำเพาะของการตรวจ UPCR และ UACR ต่อระดับโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

	Sensitivity (ความไว) ร้อยละ	Specificity (ความจำเพาะ) ร้อยละ
Urine protein creatinine ratio (UPCR)	69-99	73-99
Urine albumin creatinine ratio (UACR)	79-100	81-98

นอกเหนือไปจากการรักษาตามสาเหตุ เช่น การรักษาภาวะสลายไต การรักษาโรคโกลเมอรูลัสที่ไม่ได้กล่าว ณ ที่นี้แล้วนั้นยังมีการรักษาอื่น ๆ ที่อาจจะยังมีข้อมูลในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำกัด

แต่โดยภาพรวมแล้วมีข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและน่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเช่นกัน ดังแสดงในรูปที่ 2

แนวทางการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

1. Screening	2. Investigation	3. Treatment	4. Other supportive treatments
- ประวัติและการตรวจร่างกาย - อาการปัสสาวะเป็นฟอง - ปริมาณปัสสาวะต่อวัน - อาการชาบวม หน้าตาบวม - แน่นท้อง - ระดับความดันโลหิต - การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ - Urinalysis - UPCR, UACR 24-hour urine protein	- Allograft biopsy - Differential diagnosis - Rejection - Transplant glomerulopathy - Recurrent/de novo glomerular disease - Immunosuppressive drug toxicity - Chronic allograft injury	ให้การรักษาตามสาเหตุที่ตรวจพบจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาในข้อที่ 2	- Non-pharmacological treatment - Salt restriction <2g/d - Protein restriction 0.5-0.8 g/kg/d - Smoking cessation - Pharmacological treatment - ACEi/ARB - Spironolactone - SGLT2 inhibitor

รูปที่ 2 แนวทางการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

การรักษาอื่น ๆ เพิ่มเติมจากการรักษาตามสาเหตุ (other supportive treatments)

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic management)

การเลิกบุหรี่ (smoking cessation)

การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยหนึ่งที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²³⁻²⁶ และสัมพันธ์กับการเกิดการสูญเสียไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 1.46 ถึง 1.74 เท่า^{27, 28} จึงเป็นที่มาของคำแนะนำของ KDIGO² ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังให้หยุดสูบบุหรี่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งก่อนที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายไต และประเมินซ้ำทุกปีหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต²⁰

ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีความเสื่อมของไตหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่มากขึ้น ควรได้รับการประเมินเรื่องการสูบบุหรี่อีกครั้งถึงแม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาถึงประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตโดยตรง แต่การสอบถามและให้คำแนะนำเกี่ยวกับการเลิกบุหรี่ก็อาจจะยังได้ประโยชน์ในแง่การลดความเสี่ยงทางโรคหลอดเลือดหัวใจ ความเสี่ยงต่อโรคมะเร็ง และอัตราการเสียชีวิตในระยะยาว

การจำกัดเกลือ (salt restriction)

การรับประทานเกลือส่งผลต่อความเสื่อมของไตและการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม²⁹ โดยรับประทานเกลือจะทำให้เกิดการกระตุ้น renin-angiotensin system (RAS) ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น เพิ่ม glomerular filtration fraction และ glomerular pressure ทำให้เกิดโปรตีนรั่วออกทางปัสสาวะมากขึ้น นอกจากนี้การสะสมของโซเดียมใน interstitium ของไตจะไปกระตุ้น T-cells และ immune cell ให้เกิด infiltration เข้าสู่เนื้อไตบริเวณรอบหลอดเลือด ส่งผลต่อการทำงานของหลอดเลือดในไตและการทำงานของไตที่แย่ลงตามมา

ใน multivariable logistic regression พบว่าการรับประทานโซเดียมสูงอนุมานจากการตรวจโซเดียมในปัสสาวะ (urine sodium-creatinine ratio) มีความสัมพันธ์กับค่าโปรตีนในปัสสาวะ โดยมี odds ratio 1.81 (95% CI = 1.55-2.12, $p < 0.001$)³⁰ และการจำกัดปริมาณโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน จะสามารถชะลอความเสื่อมของไตและลดการบำบัดทดแทนไตได้³¹

De Vries LV และคณะ³² ได้ทำการศึกษาผลของการจำกัดปริมาณเกลือในอาหารที่น้อยกว่า 2 กรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าสามารถลดระดับความดันโลหิต systolic blood pressure ได้ 11 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิต diastolic

blood pressure ได้ 7 มิลลิเมตรปรอท แต่ทว่าจากการศึกษาขนาดเล็กนี้ยังไม่สามารถแสดงผลต่อการลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้

การจำกัดปริมาณโปรตีนในอาหาร (dietary protein restriction)

การกินอาหารประเภทโปรตีนจะนำมาซึ่งการเกิด hyperfiltration ของหน่วยไต (nephron) ทำให้เกิดโปรตีนรั่วทางปัสสาวะและความเสื่อมของไตได้ มีการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าการจำกัดปริมาณโปรตีนในอาหารที่ในระดับ 0.55-0.7 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สามารถช่วยลดการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะและชะลอความเสื่อมของไตปลูกถ่ายได้^{33, 34} การศึกษาเชิงสังเกตโดย Bernardi A. และคณะ³⁵ ได้ติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 48 คนเป็นระยะเวลาประมาณ 12 ปี โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้แบ่งออกเป็นสองกลุ่มตามปริมาณของโปรตีนที่รับประทาน พบว่าในกลุ่มที่รับประทานโปรตีน 0.8 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวันมีการรั่วของโปรตีนและความเสื่อมของไตที่ปลูกถ่ายน้อยกว่ากลุ่มที่รับประทานโปรตีนมากกว่า 1.4 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นอกจากนี้การจำกัดปริมาณโปรตีนในอาหารยังช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย

การรักษาโดยใช้ยา (pharmacologic management)

Renin-angiotensin system (RAS) blockade

Renin-angiotensin system (RAS) blockade เป็นกลุ่มของยาลดความดันโลหิต angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) เช่นยา lisinopril และ ramipril และ angiotensin receptor blocker (ARB) เช่น ยา telmisartan losartan และ candesartan โดยการใช้ยาเหล่านี้ในการรักษาโรคไตเสื่อมเรื้อรังนั้นมีการศึกษาพบว่าสามารถช่วยชะลอภาวะโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะได้ ยา ACEi/ARB สามารถช่วยชะลอความเสื่อมของไตลดการบำบัดทดแทนทางไต ลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคไตได้ แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงจาก KDIGO³⁶ จึงได้มีการแนะนำให้ใช้ยา RAS blockade เป็นยาลดความดันโลหิตตัวแรกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม RAS blockade ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้นมีความใกล้เคียงกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอื่น ๆ คือสามารถลดระดับโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะได้ดี Hiremath S. และคณะ³⁷ ทำการรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 21 การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 1,549 คนที่ได้ยาในกลุ่ม ACEi หรือ ARB ไปนานโดยเฉลี่ยประมาณ 27 เดือน พบว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้เฉลี่ย 470 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ทว่าใน meta-analysis³⁸ ที่รวบรวมการศึกษา randomized controlled trial ทั้งหมด

8 การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งหมด 1,503 คน ทุกการศึกษาได้ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี มี 1 การศึกษาที่ติดตามไปจนถึง 10 ปี พบว่าการใช้ยา RAS blockade ไม่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต (risk ratio (RR) 0.96; 95% CI 0.62-1.51) การสูญเสียไตหลังปลูกถ่าย (RR 0.76; 95% CI 0.49-1.18) หรือการเพิ่มของระดับครีเอตินีนเป็นสองเท่า (RR 0.84; 95% CI 0.51-1.39) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ไม่ได้รับยาในกลุ่มนี้

แนวทางปฏิบัติ KDIGO²⁰ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม RAS blockade เป็นยาลดความดันโลหิตตัวแรกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ซึ่งสามารถช่วยลดระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ เพียงแต่ควรระมัดระวังและมองหาสาเหตุที่ทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะอื่น ๆ เช่นภาวะสลายไต หรือโรคไตกลomerulus ซึ่งต้องการการรักษาที่จำเพาะนอกเหนือจากการให้ยา ACEi หรือ ARB

Spironolactone

มีการศึกษานำร่องในการใช้ยา spironolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งหมด 11 รายที่ยังมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณมากหลังจากได้ยา ACEi หรือ ARB แล้ว พบว่าการให้ยา spironolactone จนครบ 6 เดือนสามารถช่วยลดโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าร้อยละ 50 ของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะตั้งต้น โดยโปรตีนในปัสสาวะนั้นลดลงจาก 4.4 ± 1.4 กรัมต่อวัน เหลือ 2.3 ± 1.1 กรัมต่อวัน ที่ 6 เดือน³⁹ อีกการศึกษา retrospective cohort ในประเทศบราซิล⁴⁰ พบว่าการใช้ยา spironolactone ช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วมากกว่า 1 กรัมต่อวันได้อย่างมีนัยสำคัญโดยไม่ทำให้ค่าการทำงานของไตลดลงและไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

เนื่องจากยังเป็นเพียงข้อมูลจากการศึกษาขนาดเล็กจึงยังไม่มีความแนะนำในการใช้ยา spironolactone ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ชัดเจน แต่ถ้าหากผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐานแล้วยังมีโปรตีนในปัสสาวะหลงเหลือปริมาณมาก spironolactone ก็อาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาได้

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor

Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitor เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ออกฤทธิ์ที่ไตโดยยับยั้งช่องทาง SGLT-2 ที่ท่อไตส่วนต้น ส่งผลให้ไตไม่สามารถดูดกลับโซเดียมและกลูโคสส่วนเกินจากปัสสาวะได้ ทำให้มีปริมาณของโซเดียมและกลูโคสไปบริเวณส่วนปลายของท่อไตเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นตำแหน่งของ macula densa ที่ทำหน้าที่ดูดกลับโซเดียมเข้าเซลล์และเพิ่มการเปลี่ยนจาก ATP เป็น adenosine เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดฝอยไตขาเข้าโกลเมอรูลัส (afferent

arteriole) และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดฝอยไตขาออกจากโกลเมอรูลัส (efferent arteriole) กลไกนี้เรียกว่า tubulo-glomerular feedback (TGF)⁴¹ กระบวนการ TGF นี้เป็นสิ่งที่สำคัญที่ทำให้มีเลือดที่ผ่านเข้าสู่โกลเมอรูลัสน้อยลง ลดภาวะ glomerular hyperfiltration, ลดความดันภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular pressure), ลดการเกิดการบาดเจ็บภายในไต และทำให้โปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลง ซึ่งทำให้เกิดการชะลอการเสื่อมของไตได้

จากกลไกที่กล่าวมาทำให้มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2-inhibitor ในแง่ของผลลัพธ์ทางไต ได้แก่ ยา canagliflozin (CREDESCENCE⁴²), dapagliflozin (DAPA-CKD⁴³) และ empagliflozin (EMPA-KIDNEY⁴⁴) ซึ่งพบว่าการใช้ทั้ง 3 ชนิดได้ผลลัพธ์ทางไตที่ดี คือลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ชะลอความเสื่อมของไต ลดการบำบัดทดแทนไต และลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่ทว่าทั้ง 3 การศึกษานี้ล้วนเป็นการศึกษาที่คัดผู้ป่วยปลูกถ่ายไตออก ทำให้ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหลังปลูกถ่ายไตนั้นยังมีจำกัด

ในปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มนี้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นเบาหวานมากขึ้น และมีรายงานในลักษณะของ RCT ขนาดเล็ก case series และ case report ถึงผลของการใช้ยาได้อย่างปลอดภัย⁴⁵ การศึกษาชนิดย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นเบาหวาน 57 คนที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor มานานกว่า 1 ปี พบว่ายาสามารถลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญจาก 321 มิลลิกรัมต่อวันเป็น 195 มิลลิกรัมต่อวัน ($p = 0.008$) แตกต่างจากผู้ปลูกถ่ายไตที่ไม่ได้ยา SGLT2 inhibitor ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor ไม่เกิดผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรด การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและอวัยวะเพศ และภาวะการลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเลยจากการศึกษา⁴⁶

โดยสรุปผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นเบาหวานน่าจะสามารถใช้ยา SGLT2 inhibitor ได้อย่างปลอดภัยและได้ประโยชน์ในการลดระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ในส่วนของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ไม่ได้เป็นเบาหวานอาจจะต้องมีการศึกษาที่มากขึ้นเพื่อดูประโยชน์ของยาในแง่ของผลลัพธ์ทางไตต่อไป

สรุป

การปลูกถ่ายไตเป็นทางเลือกของการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุด ในปัจจุบันทั้งในแง่ของอัตราการเสียชีวิต และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นสัญญาณหนึ่งของพยาธิสภาพในไตหลังปลูกถ่ายที่จะนำมาสู่การสูญเสียไตหลังปลูกถ่าย (graft loss) โรคหัวใจและหลอดเลือด และการ

เสียชีวิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหาสาเหตุที่ทำให้เกิดโปรตีนรั่วทางปัสสาวะไม่ว่าจะเป็นภาวะการสลายไต ภาวะไตไกลเมอรูลัสอักเสบกลับเป็นซ้ำ หรือผลจากยากดภูมิคุ้มกัน และให้การรักษาย่างเหมาะสมตามแต่ละสาเหตุที่ตรวจพบ

นอกจากการรักษาโรคที่เป็นสาเหตุแล้ว แนวทางการรักษาโปรตีนรั่วทางปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตควรพิจารณาการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการเลือกยาที่เหมาะสม อาจจะได้ประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตและทำให้ไตที่ปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยมีอายุยืนยาวที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100552.
- Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85(1):49-61.
- Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1131-44.
- Ponticelli C, Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2012;25(9):909-17.
- Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:iii47-51.
- Molcho M, Rozen-Zvi B, Shteinmats T, Ben Dor N, Vahav I, Nesher E, et al. Temporal changes of proteinuria after kidney transplantation: association with cardiovascular morbidity and mortality. *J Nephrol*. 2020;33(5):1059-66.
- รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี 2565 [Internet]. บริษัท ปรีนท์แอนด์มอร์ จำกัด. 2022 [cited December 4, 2022]. Available from: <https://www.transplantthai.org/?page=annual-report-old>.
- Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1660-5.
- Oblak M, Mlinsek G, Kojc N, Frelj M, Buturovic-Ponikvar J, Arnol M. Spot Urine Protein Excretion in the First Year Following Kidney Transplantation Associates With Allograft Rejection Phenotype at 1-Year Surveillance Biopsies: An Observational National-Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:781195.
- Zhang Q, Budde K, Schmidt D, Halleck F, Duerr M, Naik MG, et al. Clinicopathologic Features and Risk Factors of Proteinuria in Transplant Glomerulopathy. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:666319.
- Canaud G, Dion D, Zuber J, Gubler MC, Sberro R, Thervet E, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1321-8.
- Uffing A, Perez-Saez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):247-56.
- Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, et al. The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):104.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276.
- Leon J, Perez-Saez MJ, Batal I, Beck LH, Jr., Rennke HG, Canaud G, et al. Membranous Nephropathy Posttransplantation: An Update of the Pathophysiology and Management. *Transplantation*. 2019;103(10):1990-2002.
- Moroni G, Belingeri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:1332.
- Di Vico MC, Messina M, Fop F, Barreca A, Segoloni GP, Biancone L. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation and steroid withdrawal. *Clin Transplant*. 2018;32(4):e13207.
- Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens:

- a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int*. 2018;31(2):175-86.
19. Leal R, Tsapepas D, Crew RJ, Dube GK, Ratner L, Batal I. Pathology of Calcineurin and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep*. 2018;3(2):281-90.
 20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
 21. Gleixner EM, Canaud G, Hermle T, Guida MC, Kretz O, Helmstadter M, et al. V-ATPase/mTOR signaling regulates megalin-mediated apical endocytosis. *Cell Rep*. 2014;8(1):10-9.
 22. Akbari A, Fergusson D, Kokolo MB, Ramsay T, Beck A, Ducharme R, et al. Spot urine protein measurements in kidney transplantation: a systematic review of diagnostic accuracy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):919-26.
 23. Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamada Y, Honda R, Yokoyama H, Miyao M, et al. The effects of continuing and discontinuing smoking on the development of chronic kidney disease (CKD) in the healthy middle-aged working population in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2013;18(1):24-32.
 24. Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, Ide H, Fujii H, Jodai T, et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Hypertens Res*. 2016;39(10):744-51.
 25. Lee S, Kang S, Joo YS, Lee C, Nam KH, Yun HR, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(1):92-8.
 26. Fu YC, Xu ZL, Zhao MY, Xu K. The Association Between Smoking and Renal Function in People Over 20 Years Old. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:870278.
 27. Lopez V, Martin M, Cobelo C, Aranda P, Cabello M, Sola E, et al. Renin-angiotensin system dual blockade using angiotensin receptor plus aliskiren decreases severe proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2883-5.
 28. Underwood PW, Sheetz KH, Cron DC, Terjimanian MN, Englesbe MJ, Waits SA. Cigarette smoking in living kidney donors: donor and recipient outcomes. *Clin Transplant*. 2014;28(4):419-22.
 29. Verma A, Popa C. The Interplay Between Dietary Sodium Intake and Proteinuria in CKD. *Kidney Int Rep*. 2023;8(6):1133-6.
 30. Cirillo M, Cavallo P, Zulli E, Villa R, Veneziano R, Costanzo S, et al. Sodium Intake and Proteinuria/Albuminuria in the Population-Observational, Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2021;13(4).
 31. Kim HJ, Jung CY, Kim HW, Park JT, Yoo TH, Kang SW, et al. Proteinuria Modifies the Relationship Between Urinary Sodium Excretion and Adverse Kidney Outcomes: Findings From KNOW-CKD. *Kidney Int Rep*. 2023;8(5):1022-33.
 32. de Vries LV, Dobrowolski LC, van den Bosch JJ, Riphagen IJ, Krediet CT, Bemelman FJ, et al. Effects of Dietary Sodium Restriction in Kidney Transplant Recipients Treated With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade: A Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):936-44.
 33. Rosenberg ME, Salahudeen AK, Hostetter TH. Dietary protein and the renin-angiotensin system in chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Suppl*. 1995;52:S102-6.
 34. Biesenbach G, Zazgornik J, Janko O, Hubmann R, Syre G. Effect of mild dietary protein restriction on urinary protein excretion in patients with renal transplant fibrosis. *Wien Med Wochenschr*. 1996;146(4):75-8.
 35. Bernardi A, Biasia F, Pati T, Piva M, D'Angelo A, Bucciantie G. Long-term protein intake control in kidney transplant recipients: effect in kidney graft function and in nutritional status. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3 Suppl 1):S146-52.
 36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87.
 37. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007;7(10):2350-60.
 38. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(1):78-86.

39. Gonzalez Monte E, Andres A, Polanco N, Toribio MJ, Santana R, Gutierrez Martinez E, et al. Addition of spironolactone to dual blockade of renin angiotensin system dramatically reduces severe proteinuria in renal transplant patients: an uncontrolled pilot study at 6 months. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2899-901.
40. de Sousa MV, Guida JP, do Valle CF, Camargo LF, Rivelli GG, Mazzali M. Spironolactone in Post-Transplant Proteinuria: A Safe Alternative Therapy. *Transplant Proc.* 2017;49(4): 813-6.
41. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, Cannistraci R, Perseghin G, Margonato A, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. *Heart Fail Rev.* 2021;26(2):337-45.
42. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
43. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
44. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
45. Oliveras L, Montero N, Cruzado JM. Searching in the maze: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant recipients to improve survival. *Clin Kidney J.* 2023;16(6):909-13.
46. Demir ME, Ozler TE, Merhametsiz O, Sozener U, Uyar M, Ercan Z, et al. The results of SGLT-2 inhibitors use in kidney transplantation: 1-year experiences from two centers. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(11):2989-99.

The Effect of GLP-1 Receptor Agonist as Add-on Therapy to SGLT-2 Inhibitor on Albuminuria in Type 2 Diabetes with Chronic Kidney Disease

Pollawut Jamfa, Atthapol Vanadaj

Division of Nephrology, Internal Medicine Unit, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: The effectiveness GLP-1 receptor agonist as an add-on therapy to SGLT-2 inhibitor in reducing albuminuria in diabetic kidney disease remains largely underexplored. This trial aims to evaluate the impact of this dual therapy compared to SGLT-2 inhibitor alone on albuminuria reduction over 6 months in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease

Methods: This retrospective cohort study included patients with type 2 diabetes and albuminuria between January 2018 and December 2023. A total of 122 patients who received either SGLT-2 inhibitors alone or in combination with GLP-1 receptor agonists were included. The primary outcome was the difference in the mean percent change in the urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) at 6 months. Secondary outcomes included changes in HbA1c, blood pressure, body weight, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and adverse events.

Results: The mean percent change in UACR from baseline was 7.26% (-21.84, 36.36) in the SGLT-2 inhibitor group and -5.43% (-28.1, 17.25) in the combination therapy group. The between-group difference was -12.7% (-48.8, 23.4) ($P=0.491$). While the combination group showed a trend toward HbA1c and blood pressure reductions, these differences did not reach statistical significance. Neither group had significant changes in body weight, serum creatinine, or eGFR. Adverse events were similar between the two groups.

Conclusion: Adding GLP-1 receptor agonist to SGLT-2 inhibitor did not significantly reduce albuminuria, blood pressure, or HbA1C after 6 months of follow-up in patients with diabetic kidney disease.

Keywords: DM; renal function; proteinuria; diabetic nephropathy; SGLT2i; GLP-1RA; CKD; DKD

Corresponding author: Atthapol Vanadaj

Email: atthapol2002@yahoo.com

Received: 4 September 2024; *Revised:* 31 October 2024; *Accepted:* 1 November 2024



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

ผลของการได้รับยากลุ่ม GLP-1 Receptor Agonist เสริมกับยา SGLT-2 Inhibitor ต่อปริมาณอัลบูมิน ในปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

พลวุฒิ แจ่มฟ้า และ อรรถพล วนาเดช

หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

บทนำ: ปัจจุบันการศึกษาผลของการเพิ่มยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และเป็นโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitor อยู่แล้ว ในการลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะยังมีไม่เพียงพอ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการเพิ่มยา GLP-1 receptor agonist ให้กับผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitor อยู่แล้วในการลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะ เปรียบเทียบกับการได้รับยา SGLT-2 inhibitor แต่เพียงชนิดเดียว

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยนอกที่เป็นโรคเบาหวานชนิด 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังและมีการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะระหว่าง เดือนมกราคม 2561 ถึง เดือนธันวาคม 2566 จำนวนทั้งหมด 122 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitor เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitor ร่วมกับยา GLP-1 receptor agonist โดยมีผลลัพธ์หลักคือ ความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะภายหลังจากการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลลัพธ์รองคือการเปลี่ยนแปลงของระดับ HbA1c, ความดันโลหิต น้ำหนักตัว ซีรัมครีเอตินิน อัตราการกรองของไต และการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์

ผลการวิจัย: กลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitor เพียงอย่างเดียวมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะหลังจาก 6 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาที่ร้อยละ 7.26 (-21.84, 36.36) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitor ร่วมกับ GLP-1 receptor agonist มีการเปลี่ยนแปลงที่ร้อยละ -5.43 (-28.1, 17.25) โดยมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอยู่ที่ร้อยละ -12.7 (-48.8, 23.4) ($P=0.491$) กลุ่มที่ได้รับยาผสมมีแนวโน้มของการลดลงของความดันโลหิต และ ระดับของ HbA1C แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ซีรัมครีเอตินิน อัตราการกรองของไต และภาวะไม่พึงประสงค์

สรุป: ในการศึกษาการเพิ่มยากลุ่ม GLP-1 receptor agonist ให้กับผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานและได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitor มาก่อนแล้ว ไม่สามารถช่วยลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ความดันโลหิต หรือ ระดับ HbA1C ได้

คำสำคัญ: เบาหวานลงไต; โปรีตินรั่วในปัสสาวะ; ไตวาย; ยาเบาหวาน; ไตเสื่อม

Introduction

Diabetic kidney disease (DKD) is a common complication of diabetes. Despite the newer and more effective therapies, DKD frequently progresses to chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESKD). Additionally, DKD substantially increases the risk of death

from cardiovascular diseases such as ischemic heart disease and stroke.¹

Albuminuria is commonly used to estimate the risk of CKD progression. Increased albuminuria is an indicator of the severity of DKD. A meta-analysis suggested that a 30% reduction in the urine albumin-creatinine

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: อรรถพล วนาเดช

อีเมล: atthapol2002@yahoo.com

รับบทความ: 4 กันยายน 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 31 ตุลาคม 2567; **รับตีพิมพ์:** 1 พฤศจิกายน 2567



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

ratio (UACR) is associated with a decreased risk of CKD progression, ESKD, and major adverse cardiovascular events.² Furthermore, elevated levels of albuminuria coupled with reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) are associated with a higher risk of cardiovascular disease and mortality.³

In recent years, several drugs, including sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), have shown efficacy not only in reducing blood glucose levels but also in decreasing albuminuria through distinct mechanisms. These medications offer new avenues for managing DKD.³

SGLT-2i can effectively reduce blood glucose levels by inhibiting the reabsorption of both sodium and glucose via SGLT-2 co-transporters in the proximal renal tubules. This action results in an increase in glucose concentration in the urine. The higher urine glucose concentration stimulates the macula densa to induce afferent arteriole vasoconstriction, thereby reducing pressure in the kidney glomeruli. Consequently, this mechanism leads to a decrease in albuminuria. Additionally, the increased supply of oxygen to the kidney tubular cells enhances fuel utilization and modifies the balance of renal metabolism.^{1,4}

GLP-1 RA is another class of drugs that can effectively reduce blood glucose levels. GLP-1, an incretin hormone, is secreted from L-cells lining the small intestine, stimulated by oral fat and sugar intake. GLP-1 stimulates neogenesis and inhibits apoptosis of beta cells in the pancreas, leading to increased insulin secretion without causing hypoglycemia. In the kidneys, GLP-1 inhibits the sodium-hydrogen exchanger 3 in the proximal renal tubules, resulting in natriuresis and diuresis, which reduces intraglomerular pressure. Additionally, GLP-1 helps reduce oxidative stress, inflammation, and glucose toxicity in the proximal renal tubules, ultimately reducing albuminuria.^{1,5,6}

There is insufficient information and evidence to support that using SGLT-2i in combination with GLP-1 RA can further reduce albuminuria. This study aims to determine the efficacy of adding GLP-1 RA to SGLT-2i in

reducing albuminuria in patients with DKD.

Methods

Study design

This retrospective cohort study was conducted at Police General Hospital, Bangkok, Thailand. The study conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Police General Hospital with a waiver of signed informed consent.

Population

The present study used the data from the electronic medical record system between January 2018 and December 2023. The inclusion criteria were: age ≥ 18 years, type 2 diabetes with albuminuria ≥ 30 mg/g, eGFR ≥ 20 mL/min/1.73 m², treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers at the maximum tolerated doses, and use of SGLT2 inhibitors for at least 2 months. Exclusion criteria included the presence of other conditions known to cause albuminuria (e.g., type 1 diabetes, pregnancy, or active malignancy), prior treatment with GLP-1 RA before SGLT-2i, and missing or incomplete data.

Exposure

All diabetic patients who met the inclusion criteria were divided into two groups. Group 1 consisted of patients receiving only SGLT-2i (dapagliflozin 10 mg, empagliflozin 10 mg, or luseogliflozin 2.5 mg daily). Group 2 included patients who had been treated with SGLT-2i for at least 2 months before the addition of a GLP-1 RA (dulaglutide 0.75 mg, semaglutide 0.5 mg, liraglutide 1.2 mg subcutaneously once a week, or semaglutide 7 mg orally once daily). The follow-up period after the introduction of the GLP-1 receptor agonist was 6 months.

Outcomes

The primary outcome was the difference in the change in UACR between the two groups. Secondary outcomes included differences in the changes in HbA1c, systolic and diastolic blood pressure, body weight (BW), and eGFR. Differences in adverse events, such as dehydration, renal events, hypoglycemia, bone fractures, limb amputations, and diabetic ketoacidosis, were also investigated.

Data collection

Demographic and laboratory data were obtained from the electronic medical record system. Drug prescribing information was sourced from the Drug Information Services. The stages of CKD were determined based on eGFR and albuminuria levels, following the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria. Adverse events, including acute kidney injury, dehydration, and hypoglycemia, were identified using ICD-10 CM codes. All data were de-identified to protect patient privacy and confidentiality.

Sample size calculation

A survey of data on changes in UACR among diabetic patients from Police Hospital was conducted. Random samples of 10 individuals per group were selected based on the inclusion criteria. The results showed that the mean percentage change in UACR was $-36.4\% \pm 6.52\%$ for the group receiving SGLT-2i alone, while the group receiving SGLT-2i combined with GLP-1 RA had a mean percentage change in UACR of $-43.4\% \pm 17.23\%$. The study used an alpha error (α) of 0.05 and a beta error (β) of 0.20 (power of 80%). The calculated sample size was 55 patients per group. Accounting for a 10% data loss rate, the required sample size increased to 61 patients per group, resulting in a total of 122 patients for the study.

Statistical analysis

Pairing between the two groups was conducted to control for confounding variables. The criteria for

the pairing process involved strict matching to ensure comparability. A one-to-one pairing strategy was employed, using the following variables for matching: sex, levels of albuminuria (A2 and A3), age difference (≤ 1 year), body mass index (BMI) difference (≤ 1 kg/m²), and systolic blood pressure difference (≤ 10 mmHg).

Categorical variables were presented as numbers and percentages, while continuous variables were expressed as mean with standard deviation or median with interquartile range. Between-group comparisons were performed using the Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables.

A linear marginal model with mixed effects was employed, using restricted maximum likelihood regression to analyze repeated measures. Within-patient correlations were accounted for using an unstructured covariance pattern. Two-tailed P-values < 0.05 were considered statistically significant. All data analyses were performed using Stata 18.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

Results

Study population and patient characteristics

The study flow diagram is shown in Figure 1. Among 758 patients diagnosed with type 2 diabetes and received SGLT-2i, a total of 139 patients met the inclusion and exclusion criteria. After a pair matching, 122 patients were included in the final analysis.

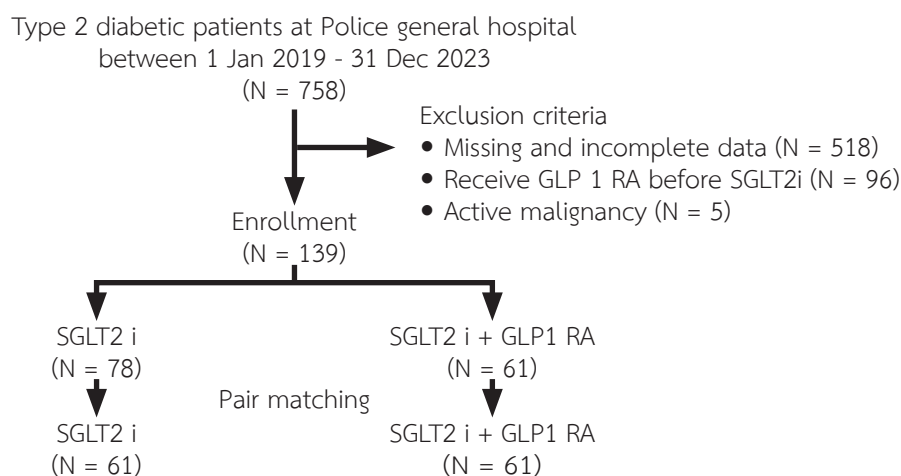


Figure 1 Study flow diagram

SGLT2i, SGLT-2 inhibitors; GLP1 RA, GLP1 receptor agonists

Table 1 presents the baseline characteristics of all patients according to the interventions. There were no significant differences between the two groups in terms of sex, BW and BMI, blood pressure, HbA1c, eGFR, or underlying diseases. The group receiving combined SGLT-2i and GLP-1 RA showed a trend toward a higher percentage of male patients and greater BW, but these differences were not statistically significant.

Table 1 Baseline characteristics of all participants by intervention group

Parameters	All (N=122)	SGLT-2i (N=61)	SGLT-2i + GLP-1 RA (N=61)	P-value
Male sex (N/%)	74 (61)	32 (53)	42 (70)	0.095
Age, years	66.2±11.2	68.1±11.3	64.2±10.9	0.055
Body Weight, kg	74.9±14.9	72.5±14.1	77.4±15.5	0.067
Body mass index, kg/m ²	28.2±4.2	27.6±4.3	28.8±4.1	0.108
Blood pressure, mmHg				
Systolic blood pressure	136.1±14.6	136.9±14.5	135.1±14.2	0.401
Diastolic blood pressure	72.9±11.6	71.6±11.1	74.1±12.0	0.233
HbA1c, %	7.83±1.55	7.60±1.6	8.1±1.5	0.138
eGFR (mL/min/1.73 m ²) (N/%)	65.3±21.8	64.3±20.5	66.4±23.2	0.601
≥90	66 (54)	33 (54)	33 (54)	0.212
60 - 89	30 (25)	14 (23)	16 (26)	-
45 - 59	22 (18)	14 (23)	8 (13)	-
30 - 44	3 (2)	0	3 (5)	-
15 - 29	1 (1)	0	1 (2)	-
UACR (mg/g) (N/%)	195.8 (66.7-636)	165.3 (53.8-533.5)	288.9 (89.0-1076.0)	0.095
30-299	73 (60)	42 (70)	31 (51)	0.064
300-3000	49 (40)	19 (30)	30 (49)	-
Underlying diseases (N/%)				
Hypertension	122 (100)	61 (100)	61 (100)	1.000
Cardiovascular disease	33 (27.0)	14 (22.9)	19 (31.2)	0.415
Dyslipidemia	98 (80.3)	53 (86.9)	45 (73.8)	0.110
Hypothyroidism	5 (4.1)	4 (6.6)	1 (1.6)	0.365
Benign prostatic hyperplasia	3 (2.5)	1 (1.6)	2 (3.3)	1.000
Medications (N/%)				
Alpha-blockers	32 (26.2)	16 (26.2)	16 (26.2)	1.000
Beta blockers	38 (31.1)	14 (22.9)	24 (39.3)	0.078
Mineralocorticoid RA	7 (57.4)	3 (4.9)	4 (6.6)	1.000
Calcium channel blockers	68 (55.7)	34 (55.7)	34 (55.7)	1.000
Thiazides	7 (5.74)	2 (3.28)	5 (8.20)	0.439
Vasodilators	14 (11.5)	4 (6.6)	10 (16.4)	0.154
Statin	107 (87.7)	55 (90.2)	52 (85.3)	0.583
Ezetimibe	25 (20.5)	13 (21.3)	12 (19.7)	0.980

Table 1 Baseline characteristics of all participants by intervention group (continued)

Parameters	All (N=122)	SGLT-2i (N=61)	SGLT-2i + GLP-1 RA (N=61)	P-value
Levothyroxine	5 (4.1)	4 (6.6)	1 (1.6)	0.365
Insulin	59 (48.4)	27 (44.3)	32 (52.5)	0.469
Metformin	90 (73.8)	46 (75.4)	44 (72.1)	0.837
Sulfonylureas	43 (35.2)	17 (27.9)	26 (42.6)	0.129
DPP4i	45 (36.9)	26 (42.6)	19 (31.2)	0.260
Thiazolidinediones	19 (15.6)	12 (19.7)	7 (11.5)	0.318

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range)

SGLT-2i, SGLT-2 inhibitor; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-creatinine ratio; RA, receptor antagonists; DPP4i, Dipeptidyl Peptidase IV inhibitors

The changes in UACR, blood pressure, and other laboratory data at 6 months are presented in **Table 2**. A reduction in UACR was observed in the group receiving combined SGLT-2i and GLP-1 RA; however, the changes within and between groups did not reach statistical

significance (**Figure 2**). Similarly, the reduction in HbA1c and blood pressure appeared more pronounced in the combination group, but these differences were also not significant. Neither group exhibited significant changes in BW, BMI, serum creatinine, or eGFR.

Table 2 Changes in albuminuria, blood pressure, and laboratory data

Parameters	Group	Time	Mean (95% CI)	Within-group changes Mean % changes from baseline (95% CI)	Between-group change % difference from SGLT-2i (95% CI)	P- value
UACR, mg/g	SGLT-2i	Baseline	165.3 (53.8-533.5)			
		Follow-up	89.5 (46.9-585.6)	7.26 (-21.84, 36.36)		
	GLP-1 RA+SGLT-2i	Baseline	288.9 (89-1076)			
		Follow-up	167.1 (50-771.5)	-5.43 (-28.1, 17.25)	-12.7(-48.8, 23.4)	0.327
HbA1c, %	SGLT-2i	Baseline	7.6 $\pm$ 1.6			
		Follow-up	7.7 $\pm$ 1.7	0.11 (-0.18, 0.41)		
	GLP-1 RA+SGLT-2i	Baseline	8.1 $\pm$ 1.5			
		Follow-up	7.7 $\pm$ 1.5	-0.37 (-0.81, 0.06)	-0.49 (-0.99, 0.03)	0.064
SBP, mmHg	SGLT-2i	Baseline	136.9 $\pm$ 14.5			
		Follow-up	138.3 $\pm$ 15.6	1.3 (-2.7, 5.4)		
	GLP-1 RA+SGLT-2i	Baseline	135.1 $\pm$ 14.2			
		Follow-up	133.4 $\pm$ 12.7	-1.7 (-5.5, 2.2)	-3.1 (-8.5, 2.4)	0.276

Table 2 Changes in albuminuria, blood pressure, and laboratory data

Parameters	Group	Time	Mean (95% CI)	Within-group changes Mean % changes from baseline (95% CI)	Between-group change % difference from SGLT-2i (95% CI)	P- value
DBP, mmHg	SGLT-2i	Baseline	71.6±11.1			
		Follow-up	70.7±12.4	-1.04 (-4.21, 2.11)		
	GLP-1 RA+SGLT-2i	Baseline	74.1±12.0			
		Follow-up	74.1±12.4	0 (-3.16, 3.16)	1.05 (-3.33, 5.43)	0.638
BW, kg	SGLT-2i	Baseline	72.5±14.1			
		Follow-up	71.9±13.9	-0.6 (-1.3, 0.2)		
	GLP-1 RA+SGLT-2i	Baseline	77.4±15.5			
		Follow-up	77.3±15.7	-0.6 (-1.4, 0.3)	0.03 (-1.07, 1.13)	0.953
eGFR, mL/min/1.73m ²	SGLT-2i	Baseline	64.3±20.5			
		Follow-up	60.9±20.4	-3.4 (-6.4, -0.5)		
	GLP-1 RA+SGLT-2i	Baseline	66.4±23.2			
		Follow-up	64.2±22.8	-2.2 (-5.1, 0.6)	1.2 (-2.8, 5.2)	0.555
Cr, mg/dL	SGLT-2i	Baseline	1.13±0.35			
		Follow-up	1.17±0.38	0.04 (0.00, 0.08)		
	GLP-1 RA+SGLT-2i	Baseline	1.19±0.40			
		Follow-up	1.24±0.45	0.05 (-0.01, 0.10)	0.01 (-0.06, 0.07)	0.818

GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; SGLT-2i, SGLT-2 inhibitor; CI, confidence interval; UACR, urine albumin-creatinine ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BW, body weight; Cr, creatinine; eGFR estimated glomerular filtration rate

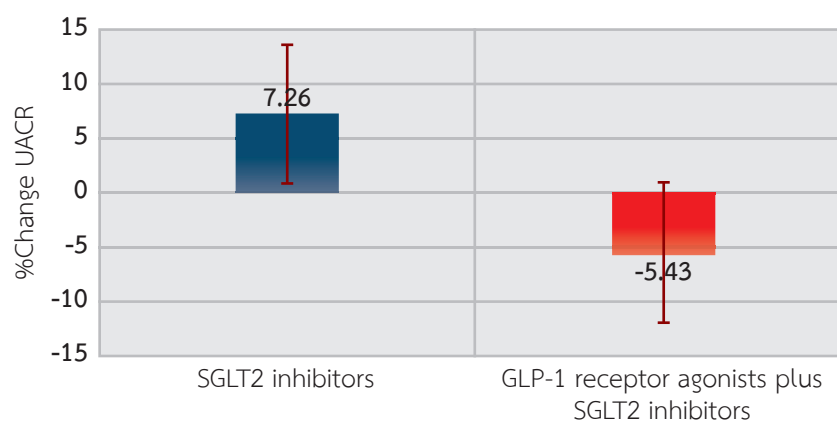


Figure 2 Box plot graph of the change in urine albumin/creatinine ratio at 6 months
UACR, urine albumin-creatinine ratio

Adverse events are summarized in **Table 3**. No serious adverse events occurred in either group. Hypoglycemia was observed more frequently in the combination group; however, the hypoglycemic symptoms were rated as mild, and no hospital admissions were required. The doses of hypoglycemic agents were adjusted, except for those of

SGLT-2i or GLP-1 RA. One patient in the SGLT-2i group developed mild dehydration, while another in the same group experienced elevated AST and ALT levels due to hepatitis B virus infection. A urinary tract infection was reported in one patient in each group.

Table 3 Adverse events during the follow-up

Adverse events	SGLT-2 inhibitors (N=61)	SGLT-2 inhibitors + GLP-1 receptor agonists (N=61)
Urinary tract infection	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Acute kidney injury	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Dehydration	1 (1.6%)	0
Ketoacidosis	0	0
Hepatitis	1 (1.6%)	0
Amputation	0	0
Fracture	0	0
Hypoglycemia	1 (1.6%)	3 (4.9%)

Discussion

In this small retrospective cohort study of patients with type 2 diabetes and albuminuria, combination therapy with GLP-1 RA and SGLT-2i resulted in a non-significant reduction in albuminuria compared to SGLT-2i alone. The combination group also showed a tendency toward improved glycemic and blood pressure control. There were no differences in BW, BMI, serum creatinine, or eGFR between the two treatment groups.

In kidney outcome trials involving diabetic patients with impaired kidney function and albuminuria, GLP-1 RA have been shown to reduce the risk of kidney disease progression by lowering albuminuria.⁷⁻¹³ Similarly, SGLT-2i have also been shown to slow CKD progression.¹⁴⁻¹⁶ Therefore, it is possible that combining these two types of medications could provide an additive benefit in reducing albuminuria and CKD progression.

The DECADE trial, a randomized, placebo-controlled crossover trial, evaluated the effect of combined dapagliflozin and once-daily exenatide in participants with type 2 diabetes and albuminuria.¹⁷ A mean reduction

in UACR of 26% was observed during the combination therapy period. Similarly, in the DECREASE trial, a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in obese patients with type 2 diabetes, a 32% reduction in UACR was observed in the group receiving combined dapagliflozin and twice-daily exenatide after 16 weeks.¹⁸ Another randomized open-label, placebo-controlled, double-blind, parallel study involving 60 individuals with type 2 diabetes and albuminuria reported a 22% reduction in UACR from baseline in the combined empagliflozin and semaglutide group.¹⁹

In the present study, the reduction in albuminuria was small and non-significant. This difference may stem from the variable efficacy of different drugs within the same class. The GLP-1 RA used in this study were dulaglutide, semaglutide, and liraglutide, whereas exenatide was used in other studies.²⁰ Additionally, the difference in dosage may also play a role. For example, in the study that used semaglutide, the prescribed dose was 1 mg weekly, while the dose in our study was 0.5 mg weekly.

The larger reduction in albuminuria observed in the combination group in our study could be attributed to the higher baseline albuminuria. The albuminuria-lowering effect of GLP-1 RA may be more pronounced in individuals with higher levels of albuminuria.^{18-19,21-23} Evidence from the ELIXA trial supports the efficacy of GLP-1 RA in reducing albuminuria, particularly in patients with higher baseline levels. For instance, lixisenatide reduced albuminuria by 2% in patients with normoalbuminuria and 39% in patients with macroalbuminuria.²¹ Conversely, the SEMPA trial, which used the combination of empagliflozin and semaglutide in patients with normal albuminuria, found no reduction in albuminuria compared to empagliflozin alone.²⁴ This lack of reduction may be due to overlapping effects on blood pressure and BW when adding GLP-1 RA to SGLT-2i.

In the present study, participants were enrolled based on a recent measurement of albuminuria (≥ 30 mg/g), with 60% having microalbuminuria. This characteristic may have contributed to the lack of albuminuria-lowering effect. Additionally, the albuminuria level was already low in the SGLT-2 inhibitor group, resulting in a less pronounced difference.

The metabolic benefits of combining GLP-1 RA and SGLT-2i are well established. For instance, the DURATION-8 and SUSTAIN-9 trials demonstrated reductions in systolic blood pressure, HbA1c, and BW in the combination group compared to SGLT-2i alone.^{25,26} In the present study, we observed reductions in HbA1c and blood pressure in the combination group, though the between-group differences did not reach statistical significance. The relatively low baseline systolic blood pressure may have limited the potential for further reductions. Additionally, the long duration of diabetes in our patients suggests the presence of calcified vascular beds and reduced vascular elasticity, which may diminish the antihypertensive effects of GLP-1 RA.

The limitations of this study include its retrospective design, which may introduce biases and confounders. The sample size was small, and the follow-up duration may have been too short to assess CKD progression. However, the strength of this study lies in its use of real-world data,

making the findings highly generalizable to the broader population.

In conclusion, the addition of GLP-1 RA to SGLT-2i did not significantly reduce albuminuria, blood pressure, or HbA1c over a 6-month follow-up period in patients with DKD. Additionally, there were no differences in the adverse events reported between the two groups.

References

1. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021;398(10296):262-76.
2. Palmer BF. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for cardiovascular and renal outcomes: A meta-analysis of 34 clinical trials involving 66,273 participants. *J Am Soc Hypertens*. 2022;16(2):116-24.
3. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2020;45(12):3075-90.
4. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72.
5. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-56.
6. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):605-28.
7. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43Suppl1:2S20-7.
8. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):605-28.
9. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
10. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes,

2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66.
11. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(2):128-39.
12. Andersen TB, Jødal L, Nielsen NS, Petersen LJ. Comparison of simultaneous plasma clearance of (99m)Tc-DTPA and (51)Cr-EDTA: can one tracer replace the other? *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(7):463-7.
13. van der Aart-van der Beek AB, Apperloo E, Jongs N, Rouw DB, Sjöström CD, Friedli I, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, exenatide, and their combination in patients with type 2 diabetes: a randomized cross-over clinical study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(6):1758-68.
14. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
16. 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.
17. van der Aart-van der Beek AB, Apperloo E, Jongs N, Rouw DB, Sjöström CD, Friedli I, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, exenatide, and their combination in patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over clinical study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(6):1758-68.
18. van Ruiten CC, van der Aart-van der Beek AB, IJzerman RG, Nieuwdorp M, Hoogenberg K, van Raalte DH, et al. Effect of exenatide twice daily and dapagliflozin, alone and in combination, on markers of kidney function in obese patients with type 2 diabetes: A prespecified secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1851-8.
19. Sivalingam S, Wasehuus VS, Curovic VR, Blond MB, Hansen TW, Persson F, et al. Albuminuria-lowering effect of adding semaglutide on top of empagliflozin in individuals with type 2 diabetes: A randomized and placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(1):54-64.
20. van der Aart-van der Beek AB, van Raalte DH, Guja C, Hoogenberg K, Suchower LJ, Hardy E, et al. Exenatide once weekly decreases urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and elevated albuminuria: pooled analysis of randomized active controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1556-66.
21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
24. Gullaksen S, Vernstrøm L, Sørensen SS, Ringgaard S, Laustsen C, Funck KL, et al. Separate and combined effects of semaglutide and empagliflozin on kidney oxygenation and perfusion in people with type 2 diabetes: a randomised trial. *Diabetologia*. 2023;66(5):813-25.
25. Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28-week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):1004-16.
26. Zinman B, Bhoosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356-67.

Factors Associated with Non-Recovery of Renal Function in Patients with Septic Acute Kidney Injury

Pongpon Suttiruk, Anan Chuasuwan

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand.

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) is a common complication in patients with infection and septicemia, contributing to increased mortality and longer hospital stays. However, factors predicting renal recovery in patients with septic AKI remain unclear. This study investigated biochemical factors associated with renal recovery in septic AKI patients.

Methods: This was a retrospective, single-center study of patients admitted with infection-associated AKI between January 1st, 2015, and December 31st, 2020. Patients were categorized into full recovery and non-recovery groups, and factors associated with non-recovery of renal function within 90 days were analyzed.

Results: A total of 4,431 patients with septic AKI were included in the final analysis. Of these, 2,429 patients (54.82%) were in the full recovery group, and 2,002 patients (45.18%) were in the non-recovery group. Independent predictors of non-recovery included older age, male gender, AKI severity, the need for dialysis and assisted ventilation, thrombocytopenia, elevated serum phosphorus and magnesium levels, and lower serum albumin. There was no association between underlying conditions or the degree of chronic kidney disease and renal outcomes.

Conclusions: Older age, male gender, infection and AKI severity, the need for dialysis, thrombocytopenia, and lower serum albumin were associated with non-recovery of renal function in patients with septic AKI.

Keywords: acute renal failure; renal failure; sepsis; ARF

Corresponding author: Anan Chuasuwan

Email: chuasuwan.md@gmail.com

Received: 15 September 2024; *Revised:* 20 October 2024; *Accepted:* 1 November 2024



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

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการไม่ฟื้นตัวของไต ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันจากภาวะติดเชื้อ

พงศ์พล สุทธิรักษ์ และ อนันต์ เชื้อสุวรรณ

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อหรือการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาล ส่งผลต่ออัตราการตายที่เพิ่มขึ้นรวมถึงอัตราการครองเตียง ปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนน้อยที่สนใจปัจจัยที่ส่งผลต่อการฟื้นตัวของไตหลังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยผู้ป่วยจะได้รับการแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีการฟื้นตัวของไตอย่างสมบูรณ์ และกลุ่มที่ไม่มีการฟื้นตัวของไต จากนั้นจะทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการไม่ฟื้นตัวของไตภายในระยะเวลา 90 วัน

ผลการวิจัย: มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและออกทั้งหมดจำนวน 4431 คน ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 2,429 ราย (ร้อยละ 54.82) มีการฟื้นตัวของไตอย่างสมบูรณ์ และ 2,002 ราย (ร้อยละ 45.18) ไม่มีการฟื้นตัวของไต จากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการไม่ฟื้นตัวของไต ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น เพศชาย ความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน การได้รับการบำบัดทดแทนไต การใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ระดับฟอสฟอรัส และ แมกนีเซียม ที่เพิ่มขึ้น และระดับอัลบูมินในเลือดที่ลดลง ทั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคประจำตัว และความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังกับผลลัพธ์ทางไต

สรุป: ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการไม่ฟื้นตัวของไตหลังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น เพศชาย ความรุนแรงของไตวายเฉียบพลัน การได้รับการบำบัดทดแทนไต การใช้เครื่องช่วยหายใจ เกร็ดเลือดและระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตบาดเจ็บ; ฟอกเลือด; ล้างไต; ติดเชื้อ; ผู้ป่วยใน

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is one of the most common complications in patients admitted to the intensive care unit. Infection and sepsis account for 10–20% of AKI cases in the ICU and are associated with increased mortality rates and longer hospital stays compared to patients without AKI^{1,2,3}. Consequently, many studies have focused on early diagnosis using various biological markers to facilitate timely management and prevention^{4,5}. However, long-term outcomes, particularly renal recovery, which

are equally important, have often been overlooked⁶.

AKI and chronic kidney disease (CKD) are now understood to be interconnected. Several factors, categorized as risk factors and disease modifiers, have been studied in relation to renal recovery⁷. Recently, the term “acute kidney disease” was introduced to emphasize that renal recovery can be anticipated if certain reversible factors are identified.

Various working groups have proposed recovery patterns to characterize renal outcomes, which are di-

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: อนันต์ เชื้อสุวรรณ

อีเมล: chuasuwan.md@gmail.com

รับบทความ: 15 กันยายน 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 20 ตุลาคม 2567; รับผิดชอบ: 1 พฤศจิกายน 2567



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

vided into three categories: full recovery, partial recovery, and non-recovery⁸. These recovery patterns are not only associated with renal outcomes but are also linked to long-term mortality and cardiovascular risks, which indirectly affect overall patient outcomes⁹⁻¹¹.

While several studies have identified risk factors for renal recovery in cases with non-specific causes of AKI, little attention has been given to specific causes¹²⁻¹⁶. This study aims to highlight the factors, including risk factors and disease modifiers, associated with non-recovery of renal function in patients with septic AKI.

Methods

This retrospective, single-center cohort study was conducted at Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand. The study was approved by the hospital's Institutional Review Board. The Ethics Committee of Bhumibol Adulyadej Hospital determined that the project qualified for exemption, as it involved the use of medical records collected for non-research purposes (e.g., routine care or diagnosis), and the data collection was completely anonymous. As a result, the requirement for informed consent was waived.

Study population

Patients with septic AKI admitted between January 1, 2015, and December 31, 2020, were identified using electronic medical records. The inclusion criteria were as follows: 1) age ≥ 18 years; 2) a diagnosis of AKI based on the KDIGO 2012 criteria⁵ which defines AKI as an increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or ≥ 1.5 times the baseline, known or presumed to have occurred within the prior 7 days; and 3) the presence of infection, identified using ICD codes for conditions such as pneumonia (J09–J18), other lung infections (J85–J86), central nervous system infections (G00–G07), cardiovascular infections (I301, I300, I400), gastrointestinal and hepatobiliary infections (K35, K57, K61, K75, K81, K83), musculoskeletal infections (M00, M01, M462–M465, M600, M726), genitourinary infections (N10, N300, N390, N41), and sepsis/septic shock (R572, R65). The exclusion criteria were: 1) a history of end-stage kidney disease prior to the infection; 2) a presence of glomerulonephritis;

3) readmission with a history of previous AKI or recurrent AKI within 90 days; and 4) kidney transplant recipients.

Definitions

AKI was defined and staged according to the KDIGO 2012 criteria⁵. The lowest serum creatinine level within 7 days before the development of AKI was used as the baseline serum creatinine in this study. Patients without a recorded baseline serum creatinine were excluded. A previous study defined sepsis-associated AKI, or septic AKI, as a sudden deterioration in kidney function associated with a documented infection¹⁷. In this study, septic AKI was defined as the presence of AKI occurring concurrently with an infection.

The ATN trial categorized renal recovery into three groups: full recovery, partial recovery, and non-recovery¹⁸. However, in the present study, renal recovery was categorized into two groups, with partial recovery grouped under non-recovery. The full recovery group included patients whose serum creatinine returned to ≤ 0.5 mg/dL above baseline within 90 days of the first AKI event. The non-recovery group consisted of patients whose serum creatinine remained > 0.5 mg/dL above baseline.

Outcomes

The primary outcome of the study was predictors of non-recovery of renal function in patients with septic AKI.

Data collection

Biochemical parameters were obtained from electronic medical records. Baseline demographic data included age, sex, and underlying conditions such as diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure or dilated cardiomyopathy, and cerebrovascular disease. Laboratory data included serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), electrolytes, albumin, total protein, calcium, phosphate, magnesium, and complete blood counts. The use of assisted ventilation, duration of assisted ventilation, and the type and duration of renal replacement therapy were also collected.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, while categorical variables were

expressed as count and percentage. The relationship between two continuous variables was analyzed using Pearson's correlation, and differences between two continuous variables were assessed using the Student's t-test. Differences between two categorical variables were analyzed using the chi-square test. To identify factors associated with renal recovery, univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted. Statistical analyses were performed using STATA version 15.1 (Stata Corp., USA). A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 10,724 cases of AKI were identified. Three hundred fifty-four patients were excluded due to a diagnosis of glomerulonephritis or kidney transplant status. Infection-associated AKI was identified in 4,708 patients. An additional 277 patients were excluded due to preexisting CKD stage 5, as defined by the KDIGO 2020 criteria¹⁹. In total, 4,431 patients were included in the final analyses. Of these, 2,429 patients (54.82%) were in the full recovery group, and 2,002 patients (45.18%) were in the non-recovery group (**Figure 1**). Demographic and laboratory data for all patients are shown in **Table 1**.

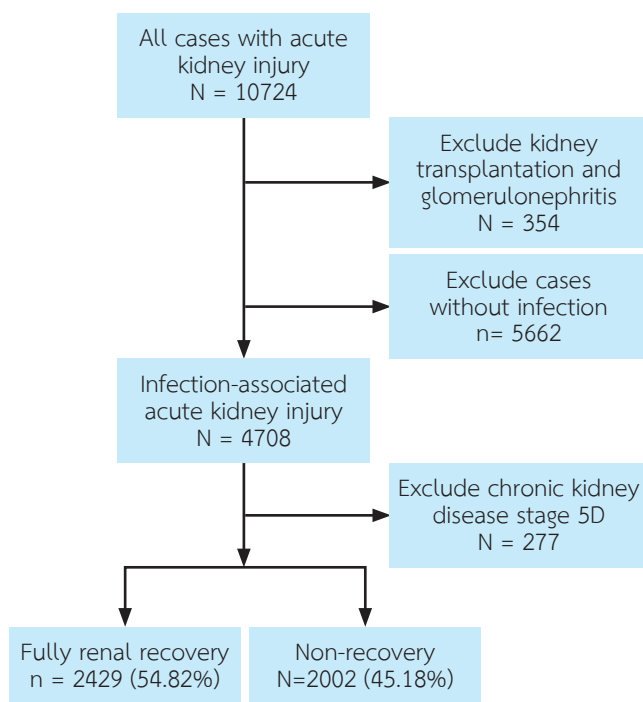


Figure 1 Study Flow Chart

Table 1 Demographic and laboratory data of all patients

Parameters	N=4,431
Male (N/%)	2,352 (53.08)
Age (years) (N/%)	66.61± 18.78
≤ 30	277 (6.25)
31-40	170 (3.84)
41-50	334 (7.54)
51-60	581 (13.11)
61-70	824 (18.6)
>70	2,245 (50.67)
Hypertension (N/%)	2,292 (51.13)
Diabetes Mellitus (N/%)	1,445 (32.61)
Cardiovascular disease (N/%)	3,567 (80.5)
eGFR (mL/min/1.73 m ²) (N/%)	
≥ 60	2,715 (61.27)
45 – 59	557 (12.57)
30 – 44	580 (13.09)
15 - 29	579 (13.07)
Acute kidney injury (N/%)	
Stage1	1,326 (29.93)
Stage2	798 (18.01)
Stage3	2,307 (52.06)
Acute hemodialysis (N/%)	
Intermittent hemodialysis	316 (7.13)
CRRT	243 (5.48)
Duration (days)	0.5 ± 1.87
Assisted Ventilation (hours) (N/%)	
≤ 96	657 (14.83)
> 96	2,630 (59.35)
Baseline laboratory data	
Hemoglobin (g/dL) (N/%)	10.28 ± 2.24
≥ 12	1,142 (25.77)
10-11	1,287 (29.05)
8-9	1,474 (33.27)
<8	528 (11.92)
Platelets (cells/μL)	229,000 ± 147.04
Platelets < 100,000 cells/μL (N/%)	735 (16.59)
Creatinine (mg/dL)	1.05 ± 0.67
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	77.46 ± 41.82
Sodium (mmol/L)	137.68 ± 7.28
Potassium (mmol/L)	4.05 ± 0.76

Table 1 Demographic and laboratory data of all patients (continued)

Parameters	N=4,431
Chloride (mmol/L)	100.76 ± 7.94
Bicarbonate (mmol/L)	19.67 ± 5.87
Calcium (mg/dL)	8.27 ± 1.02
Phosphate (mg/dL)	3.94 ± 1.98
Magnesium (mg/dL)	2.13 ± 0.52
Total protein (g/dL)	6.1 ± 1.12
Albumin (g/dL)	2.65 ± 0.67

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRRT, continuous renal replacement therapy

Differences in biochemical parameters between the full recovery and non-recovery groups are shown in **Table 2**. The full recovery group had a lower proportion of male patients, older individuals, and those with CKD stage 3A or higher, thrombocytopenia, and anemia. Most patients in the full recovery group were in AKI stage 1 and were less likely to receive dialysis or assisted ventilation. Serum potassium, phosphate, and magnesium levels were lower, while serum bicarbonate, calcium, total protein, and albumin levels were higher in the full recovery group. There were no significant differences in the proportion of patients with diabetes, hypertension, or cardiovascular disease between the two groups.

Table 2 Demographic and laboratory data in full recovery vs. non-recovery groups

Parameters	Full Recovery N=2429	Non-Recovery N=2002	P-value
Male (N/%)	1,244 (51.21)	1,108 (55.34)	0.005
Age (years) (N/%)			< 0.001
≤ 30	199 (8.19)	78 (3.9)	
31-40	106 (4.36)	64 (3.2)	
41-50	178 (7.33)	156 (7.79)	
51-60	328 (13.5)	253 (12.64)	
61-70	462 (19.02)	362 (18.08)	
> 70	1,156 (47.59)	1,089 (54.4)	
Hypertension (N/%)	1,276 (52.53)	1,016 (50.75)	0.237
Diabetes Mellitus (N/%)	806 (33.18)	639 (31.92)	0.372
Cardiovascular Disease (N/%)	1,960 (80.69)	1,607 (80.27)	0.724
Chronic kidney disease (N/%)			0.001
Stage 2	1550 (63.81)	1,165 (58.19)	
Stage 3A	275 (11.32)	282 (14.09)	
Stage 3B	306 (12.6)	274 (13.69)	
Stage 4	298 (12.27)	281 (14.04)	
Acute dialysis (N/%)	179 (6.13)	380 (18.98)	< 0.001
Intermittent hemodialysis	101 (4.16)	215 (10.74)	

Table 2 Demographic and laboratory data in full recovery vs. non-recovery groups (continued)

Parameters	Full Recovery N=2429	Non-Recovery N=2002	P-value
CRRT	78 (3.21)	165 (8.24)	
Duration (days)	0.27 ± 1.30	0.78 ± 2.36	< 0.001
Assisted Ventilation (hours) (N%)	1669 (68.71)	1618 (80.82)	< 0.001
≤ 96	322 (13.26)	335 (16.73)	
> 96	1,347 (55.45)	1,283 (64.09)	
Laboratory data			
Platelets < 100,000 cells/μL (N%)	316 (13.01)	419 (20.93)	< 0.001
Hemoglobin (g/dL) (N%)			< 0.001
≥ 12	671 (27.62)	471 (23.53)	
10-11	761 (31.29)	527 (26.32)	
8-9	753 (31.00)	721 (36.01)	
< 8	245 (10.09)	283 (14.14)	
Acute kidney injury (N%)			< 0.001
Stage 1	1,035 (42.61)	291 (14.54)	
Stage 2	392 (16.14)	406 (20.28)	
Stage 3	1,002 (41.25)	1,305 (65.18)	
Sodium (mmol/L)	137 ± 7	137.6 ± 7.6	0.56
Potassium (mmol/L)	4.0 ± 0.7	4.1 ± 0.8	< 0.001
Chloride (mmol/L)	100.5 ± 7.8	101.0 ± 8.1	0.07
Bicarbonate (mmol/L)	20.3 ± 5.8	18.8 ± 5.8	< 0.001
Calcium (mg/dL)	8.3 ± 0.9	8.1 ± 1.0	< 0.001
Phosphate (mg/dL)	3.7 ± 1.8	4.1 ± 2.1	< 0.001
Magnesium (mg/dL)	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.5	0.032
Total protein (g/dL)	6.3 ± 1.1	6.0 ± 1.1	< 0.001
Albumin (g/dL)	2.8 ± 0.7	2.5 ± 0.6	< 0.001

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRRT, continuous renal replacement therapy

Univariate and multivariate regression analyses are presented in **Table 3**. In the univariate analyses, factors associated with an increased risk of non-recovery included male gender, age over 40, the need for dialysis, longer

duration of dialysis, the need for assisted ventilation, thrombocytopenia, worsening anemia, AKI stage 2 or higher, CKD stage 3A or higher, higher serum phosphate and magnesium levels, and lower serum albumin levels.

Underlying diseases, including hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease, serum electrolytes and calcium, were not associated with the outcome. In the multivariate analysis, independent predictors of non-recovery included male gender, increasing age, the need for dialysis and assisted ventilation, thrombo-

cytopenia, moderate to severe anemia (Hb <10 g/dL), higher AKI stages, elevated serum phosphate and magnesium levels, and lower serum albumin levels. A Forest plot of the odds ratios for predictors of non-recovery is shown in **Figure 2**.

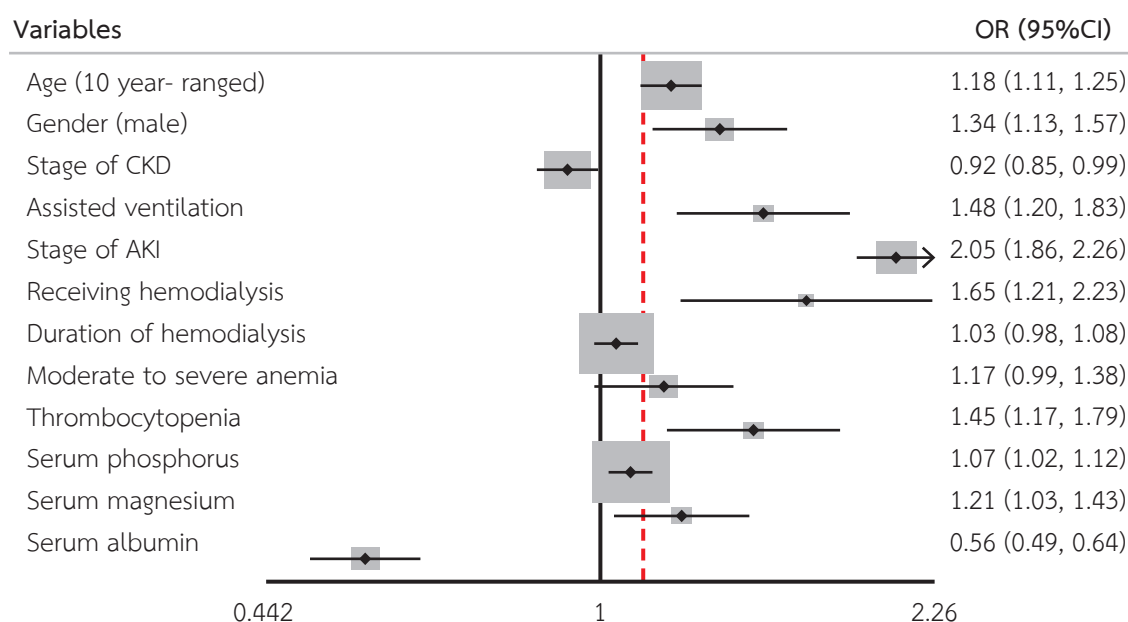
Table 3 Univariate and multivariate logistic regression analyses of predictors for non-recovery of renal function

Parameters	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value
Male (vs. Female)	1.18 (1.04-1.32)	0.006	1.3 (1.1-1.53)	0.002
Age (10 years)			1.16 (1.1-1.23)	< 0.001
≤ 30 (reference)	1	-	-	-
31 - 40	1.54 (1.02-2.31)	0.037	-	-
41 - 50	2.23 (1.59-3.13)	< 0.001	-	-
51 - 60	1.96 (1.44-2.68)	< 0.001	-	-
61 - 70	1.99 (1.48-2.68)	< 0.001	-	-
> 70	2.40 (1.82-3.16)	< 0.001	-	-
Hypertension	0.93 (0.82-1.04)	0.237	-	-
Diabetes Mellitus	0.94 (0.83-1.07)	0.372	-	-
Cardiovascular disease	1.02 (0.88-1.19)	0.724	-	-
Dialysis (Yes vs. No)	2.94 (2.43-3.5)	< 0.001	1.60 (1.18-2.16)	0.003
CRRT (Yes vs. No)	0.99 (0.69-1.42)	0.973	-	-
Duration of dialysis (days)	1.19 (1.14-1.24)	< 0.001	1.03 (0.97-1.08)	0.338
Assisted ventilation				
Yes vs. No	1.91 (1.66-2.2)	< 0.001	1.51 (1.23-1.86)	< 0.001
> 96 hours (vs. ≤ 96 hours)	0.91 (0.77-1.08)	0.312	-	-
Thrombocytopenia (Yes vs. No)	1.76 (1.5-2.07)	< 0.001	1.44 (1.17-1.78)	0.001
Hemoglobin (g/dL)				
≥ 12 (reference)	1	-	-	-
10-11	0.98 (0.84-1.16)	0.883	-	-
8-9	1.36 (1.16-1.59)	< 0.001	-	-
< 8	1.64 (1.33-2.02)	< 0.001	-	-
≥ 10 (reference)	1	-	-	-
< 10	1.44 (1.28-1.62)	< 0.001	1.16 (0.98-1.36)	0.086
Stages of acute kidney injury			2.04 (1.85-2.25)	< 0.001
Stage 1 (reference)	1	-	-	-

Table 3 Univariate and multivariate logistic regression analyses of predictors for non-recovery of renal function (continued)

Parameters	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value
Stage 2	3.68 (3.04-4.45)	< 0.001	-	-
Stage 3	4.63 (3.97-5.4)	< 0.001	-	-
Stages of chronic kidney disease			0.95 (0.8-1.14)	0.608
Stage 2 (reference)	1	-	-	-
Stage 3A	1.36 (1.13-1.63)	0.001	-	-
Stage 3B	1.19 (0.99-1.42)	0.056	-	-
Stage 4	1.25 (1.04-1.5)	0.013	-	-
Blood Chemistry				
Sodium	1.00 (0.98-1.02)	0.809	-	-
Potassium	1.01 (0.89-1.13)	0.859	-	-
Chloride	0.99 (0.97-1.01)	0.699	-	-
Bicarbonate	0.98 (0.96-1)	0.072	-	-
Calcium	1.01 (0.92-1.11)	0.735	-	-
Phosphate	1.08 (1.03-1.13)	< 0.001	1.06 (1.02-1.11)	0.006
Magnesium	1.22 (1.03-1.45)	< 0.033	1.20 (1.03-1.42)	0.023
Albumin	0.53 (0.45-0.62)	< 0.001	0.56 (0.49-0.64)	< 0.001
Total Protein	0.98 (0.9-1.08)	0.797	-	-

CRRT, continuous renal replacement therapy

**Figure 2** Forest plot of odds ratios for factors predicting non-recovery of renal function

Discussion

The main findings of the present study demonstrated that independent predictors of non-recovery of renal function in patients with septic AKI were male gender, increasing age, the need for dialysis and assisted ventilation, thrombocytopenia, higher AKI stages, elevated serum phosphate and magnesium levels, and lower serum albumin levels. Underlying conditions, including diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, and CKD stages, were not associated with the outcome.

The present study showed that increasing age raised the risk of non-recovery of renal function in patients with septic AKI. Similar findings have been reported in patients with non-infectious causes of AKI^{12,14,20,21}. Decreased serum albumin, a traditional risk factor for predicting in-hospital mortality in both infectious and non-infectious causes, can also be used to predict non-recovery of renal function in septic AKI^{22,23}.

Parameters associated with infection severity, such as the need for assisted ventilation, were linked to an increased risk of non-recovery. Similarly, other studies have reported an association between higher APACHE II scores and the risk of non-recovery of renal function^{12,14,16,20,23}.

More advanced stages of AKI and the need for renal replacement therapy reflected the severity of kidney injury and significant organ failure^{12,16,20,23,24}. The lack of an association between the duration of dialysis and non-recovery could result from the small number of patients that required dialysis. The associations between higher serum phosphate and magnesium levels with non-recovery were likely a result of the severity of AKI. Similarly, thrombocytopenia and anemia in the present study were likely consequences of infection severity and, therefore, predicted worse outcomes. These findings are consistent with those from the SEA-AKI study¹⁶.

The association between male gender and non-recovery has never been reported previously. This may be explained by the link between male gender and increasing age in this study. Traditional underlying conditions, including CKD, diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease, were not associated with

non-recovery in this study. While diabetes, hypertension, and cardiovascular disease have been shown to predict non-recovery of AKI from any cause²⁰, they did not predict renal outcomes in patients with septic AKI in this study, as well as in others^{12,15}. It is plausible that the severity of the infection overshadowed any effects these underlying conditions might have caused. Previous research has shown that CKD is a risk factor for progression to end-stage kidney disease but not necessarily for renal recovery¹².

There are some limitations to this study. First, it is an observational retrospective cohort study that relies on diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10). Certain variables influencing renal recovery, such as urine output and APACHE II scores, were not retrieved. Second, infection-associated AKI was defined by the presence of both infection and AKI at the same time; therefore, it did not preclude the possibility of other causes affecting AKI¹⁷. However, the large sample size likely mitigated this issue, allowing infection-associated AKI to be assumed in most patients. Finally, as this study was retrospective, there was no matching of parameters to prevent selection bias that could have influenced the outcomes. Nonetheless, a key strength of this study is the large sample size, which should have provided sufficient power to detect associations between each variable and renal recovery.

Conclusions

Aging, male gender, the severity of infection and AKI, and the need for dialysis were associated with non-recovery of renal function in patients with septic AKI.

References

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23.
2. Motzkus CA, Chrysanthopoulou SA, Luckmann R, Rincon TA, Lapane KL, Lilly CM. ICU Admission Source as a Predictor of Mortality for Patients With Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2018;33(9):510–6.

3. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):431–9.
4. Palevsky PM, Molitoris BA, Okusa MD, Levin A, Waikar SS, Wald R, et al. Design of Clinical Trials in Acute Kidney Injury: Report from an NIDDK Workshop on Trial Methodology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):844–50.
5. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2012;120(4):c179–84.
6. Goldstein SL, Chawla L, Ronco C, Kellum JA. Renal recovery. *Crit Care*. 2014;18(1):301. doi: 10.1186/cc13180.
7. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371(1):58–66.
8. Kellum JA. How Can We Define Recovery after Acute Kidney Injury? Considerations from Epidemiology and Clinical Trial Design. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1–4):81–8.
9. Hsu C, Hsu RK, Yang J, Ordonez JD, Zheng S, Go AS. Elevated BP after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):914–23.
10. Go AS, Hsu C, Yang J, Tan TC, Zheng S, Ordonez JD, et al. Acute Kidney Injury and Risk of Heart Failure and Atherosclerotic Events. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(6):833–41.
11. Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2238–47.
12. Fiorentino M, Tohme FA, Wang S, Murugan R, Angus DC, Kellum JA. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. Ricci Z, editor. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198269. doi: 10.1371/journal.pone.0198269.
13. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, Singbartl K, Palevsky PM, Pike FL, et al. The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):281–7.
14. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care*. 2014;29(5):711–7.
15. Chen JCY, Hu B, Frank RD, Kashani KB. Inpatient Kidney Function Recovery among Septic Shock Patients Who Initiated Kidney Replacement Therapy in the Hospital. *Nephron*. 2020;144(8):363–71.
16. Sukmark T, Lumlertgul N, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, Eiam-Ong S, Srisawat N. SEA-MAKE score as a tool for predicting major adverse kidney events in critically ill patients with acute kidney injury: results from the SEA-AKI study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):42. doi: 10.1186/s13613-020-00657-9.
17. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):2–11.
18. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, for the Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, Recovery of Renal Function, and Long-Term Outcomes after Hospital Discharge. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):194–202.
19. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4):S1–115.
20. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):784–91.
21. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):855–66.
22. Herrmann FR. Serum Albumin Level on Admission as a Predictor of Death, Length of Stay, and Readmission. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):125–30.
23. Lee C-W, Kou H, Chou H-S, Chou H, Huang S-F, Chang C-H, et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. *World J Emerg Surg*. 2018;13(1):41. doi: 10.1186/s13017-018-0202-5.

Tumor-induced Osteomalacia with Proximal Tubulopathy: A Case Report

Chamanant Satjanon, Rungthiwa Kitpermkiat

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

Abstract

Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome that poses diagnostic challenges. Most patients present with symptoms such as bone pain, fractures, or muscle weakness, which are caused by the tumor's production of fibroblast growth factor-23 (FGF-23). This phosphaturic hormone decreases the expression of type 2 sodium-phosphate cotransporters (NaPi-2a and NaPi-2c) in the kidney's proximal tubule, leading to hypophosphatemia due to increased phosphate excretion. Additionally, FGF-23 inhibits the enzyme 1 α -hydroxylase (CYP27B1), which converts 25(OH)D to the active form of vitamin D, 1,25(OH)₂D, while stimulating the enzyme 24-hydroxylase (CYP24A1), which increases the breakdown of 1,25(OH)₂D. This reduction in active vitamin D contributes to the development of osteomalacia. Diagnosing TIO is often delayed due to the small size of the tumor, which is difficult to locate, and the non-specific symptoms. This article reports the case of a 58-year-old man who experienced bilateral thigh pain for three years. Initially diagnosed with osteoporosis, he was treated with pain medication, anti-resorptive therapy, and physical therapy. However, eight months before admission, his thigh pain worsened, and he had difficulty walking. Laboratory tests revealed renal phosphate wasting, hypophosphatemia, and elevated levels of intact FGF-23. Additionally, proteinuria, glucosuria, and elevated urine beta-2 microglobulin indicated proximal tubulopathy. A 99mTc-Hynic-TOC scan with SPECT/CT revealed increased uptake in the right medial thigh. He was diagnosed with TIO and Fanconi syndrome.

Keywords: weakness; osteopenia; phosphaturia; muscle wasting; renal tubular acidosis; bone loss

Corresponding author: Chamanant Satjanon

Email: may.ninthnov@gmail.com

Received: 26 August 2024; **Revised:** 13 October 2024; **Accepted:** 27 October 2024



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

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกร่วมกับการทำงานบกพร่องของหลอดไตฝอยส่วนต้น: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ฉมนันท์ สัจจนวนนท์ และ รุ่งทิวา กิจเพิ่มเกียรติ

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย และค่อนข้างยากต่อการวินิจฉัย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะพบแพทย์ด้วยอาการที่ไม่จำเพาะ อาจมาด้วยอาการปวดกระดูก กระดูกหัก หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งเป็นผลมาจากเนื้องอกสร้างสารไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 (Fibroblast growth factor 23; FGF-23) เพิ่มขึ้น ทำให้หลอดไตฝอยส่วนต้นลดการดูดกลับฟอสเฟต ส่งผลให้มีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำลง และ FGF-23 ยังทำให้ระดับ 1,25-dihydroxyvitamin D ในเลือดลดลง โดยฟอสเฟต แคลเซียม และวิตามินดี เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างและเสริมความแข็งแรงของกระดูก การตรวจร่างกายในผู้ป่วยภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกอาจพบก้อนเนื้องอกหรือไม่ก็ได้ เนื่องจากก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็กมาก และด้วยอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคล่าช้า บทความนี้รายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 58 ปี เริ่มมีอาการปวดบริเวณต้นขาทั้ง 2 ข้างนาน 3 ปี ไม่อ่อนแรง ไม่ปวดหลัง ได้รับการรักษาด้วยยาแก้ปวด ยารักษากระดูกพรุน และทำกายภาพบำบัด อาการยังไม่ดีขึ้น 8 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลเริ่มมีอาการปวดต้นขาทั้ง 2 ข้างมากขึ้น เดินลำบากมากขึ้น หลังเข้ารับการรักษาในครั้งนี้ ตรวจเลือดพบระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำจากการมีฟอสเฟตรั่วทางปัสสาวะ มีระดับ FGF-23 สูง นอกจากนี้ยังพบภาวะโปรตีนและน้ำตาลรั่วทางปัสสาวะ ปัสสาวะมีระดับเบตาทูโมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin) เพิ่มขึ้น ซึ่งบ่งบอกถึงความผิดปกติของหลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubulopathy) ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบเนื้องอกด้านในต้นขาข้างขวา จากการรวบรวมข้อมูลทางคลินิก ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีโรค TIO ร่วมกับมี proximal tubulopathy ที่เข้าได้กับภาวะ Fanconi syndrome

คำสำคัญ: เนื้องอก; ฟอสเฟตรั่วในปัสสาวะ; กระดูกบาง; ปวดกระดูก; กระดูกพรุน; ฟอสเฟตต่ำ; อ่อนแรง

บทนำ

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) เป็นภาวะที่มีเนื้องอกเกิดขึ้นในร่างกาย โดยมักเป็นเนื้องอกขนาดเล็ก 1.5-5 เซนติเมตร¹ ซึ่งในผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถตรวจพบก้อนเนื้องอกได้โดยอาศัยจากการตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียว หรือแม้จะอาศัยการตรวจพิเศษทางรังสีวิทยาก็อาจจะไม่พบก้อนเนื้องอกได้เช่นกัน² อาการนำของภาวะนี้มาได้หลายอาการ ตั้งแต่กล้ามเนื้ออ่อนแรงจากภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ ปวดกระดูก กระดูกหัก หรืออาจตรวจเจอภาวะกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ปกติจากการถ่ายภาพรังสี³⁻⁵ เนื้องอกชนิดนี้

มักเป็นเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง แต่เนื้องอกชนิดนี้จะสร้างสารไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 (Fibroblast growth factor-23; FGF-23) เพิ่มมากขึ้น ซึ่ง FGF-23 เกี่ยวข้องกับสมดุลฟอสเฟตในร่างกาย กล่าวคือทำให้ไตลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตฝอยส่วนต้นจากการที่ sodium phosphate transporter 2a (NaPi-2a) และ sodium phosphate transporter 2c (NaPi-2c) แสดงออกลดลง ส่งผลให้ไตไม่สามารถดูดกลับฟอสเฟตที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้นผ่าน NaPi-2a และ NaPi-2c ได้ ทำให้ร่างกายสูญเสียแร่ธาตุฟอสเฟตไปทางปัสสาวะเป็นปริมาณมาก อันจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำลง และ FGF-23 ยังทำให้

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ฉมนันท์ สัจจนวนนท์

อีเมล: may.ninthnov@gmail.com

รับบทความ: 26 สิงหาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 13 ตุลาคม 2567; รับผิดชอบ: 27 ตุลาคม 2567

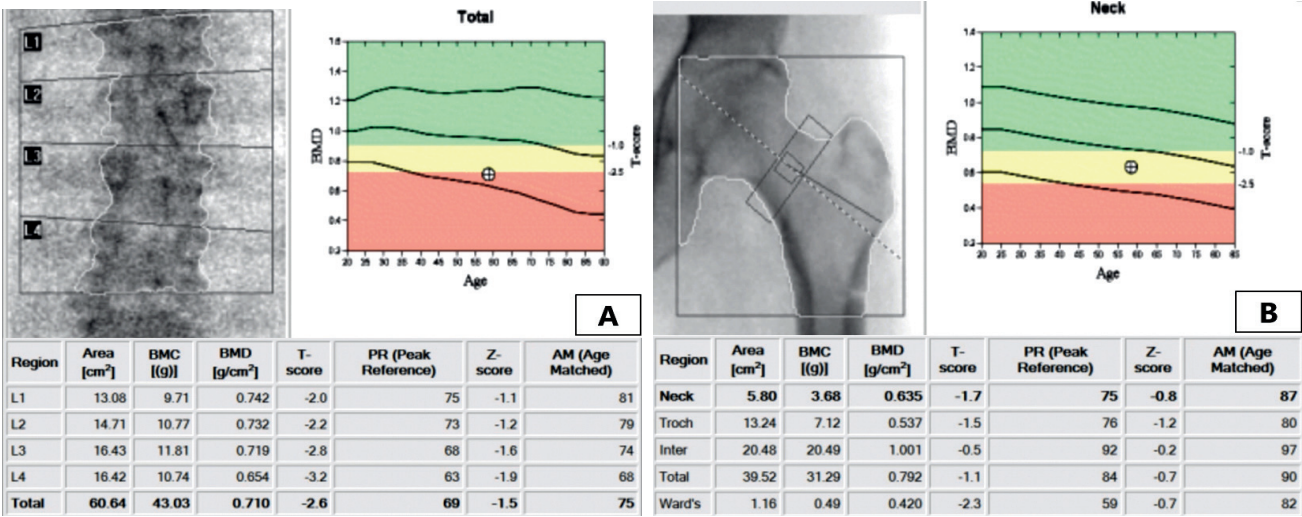


All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ลดการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase (CYP27B1) ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยนวิตามินดี 25(OH)D เป็นชนิด 1,25(OH)₂D และในทางกลับกัน FGF-23 ยังกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24-Hydroxylase (CYP24A1) ที่ทำให้ 1,25(OH)₂D ถูกสลายไป โดยรวมส่งผลให้วิตามินดีชนิด 1,25(OH)₂D มีค่าลดลง^{2, 6-8} ซึ่งส่งผลต่อเนื่องทำให้การดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้เล็กลดลง โดยสรุปแล้วผู้ป่วยจึงมีระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำลงมาก ซึ่งส่งผลโดยตรงกับกระบวนการสร้างและเสริมความแข็งแรงของกระดูก ทำให้เกิดภาวะกระดูกอ่อน (osteomalacia)^{2, 9}

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 58 ปี มีโรคประจำตัวคือ ความดันโลหิตสูง

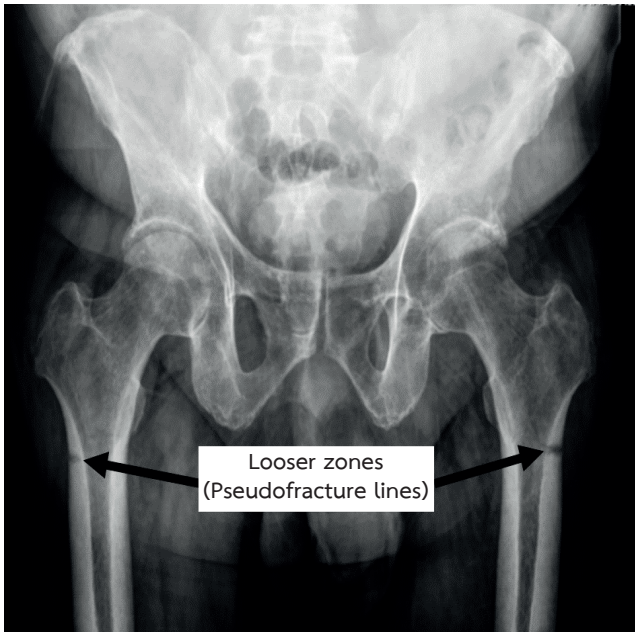


รูปที่ 1 A) มวลกระดูกบริเวณ lumbar spine และ B) มวลกระดูกบริเวณสะโพก

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการใช้การแก้ปวด ยารักษากระดูกพรุน alendronate และทำกายภาพบำบัดมาตลอด การนอนโรงพยาบาลครั้งนี้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาล เนื่องจากปวดขาทั้ง 2 ข้างมากขึ้นมา 8 เดือน เบื้องต้นแรกได้รับแพทย์ผู้ทำการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีกระดูกต้นขาหักทั้งสองข้าง (รูปที่ 2) จึงได้ให้การรักษาโดยการใส่เหล็กตาม ร่วมกับการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยเปลี่ยนชนิดยาเป็น denosumab

รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์กระดูกสะโพกและต้นขา: พบรอยสีดำนวนอนที่บริเวณด้านนอกของกระดูกต้นขาทั้ง 2 ข้างคาดว่าเกิดจากการหักที่ผิดปกติร่วมกับภาวะกระดูกบางทั่ว ๆ (X-Ray Hip AP: A horizontal lucent lesions (Looser zones or pseudofracture lines) at the lateral cortex of both proximal femurs, suspected of atypical femoral fractures with degenerative change of both SI and hip joints and diffuse osteopenia.)

และเบาหวาน ได้รับการวินิจฉัยมาประมาณ 10 ปี โรคประจำตัวผู้ป่วยควบคุมได้ค่อนข้างดี รับประทานยาสม่ำเสมอ วัดความดันโลหิต พบว่าค่าอยู่ในช่วง 127-140/74-80 มิลลิเมตรปรอท และระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) 6.04 เปอร์เซ็นต์ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดบริเวณต้นขาทั้ง 2 ข้าง มา 3 ปี ไม่มีอาการอ่อนแรง ไม่มีปวดหลังยังสามารถเดินและทำงานได้ปกติ ซึ่งในช่วง 3 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาโดยการตรวจกระดูกสันหลังด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) และตรวจวัดมวลของกระดูก (bone mineral density; BMD) พบว่ามีกระดูกยุบตัวและมีภาวะกระดูกพรุน T-Score -1.7 ที่คอกระดูกต้นขา (femoral neck) และ T-Score -2.6 ที่กระดูกสันหลังระดับ L1-L4 (รูปที่ 1)



แรกได้รับสัญญาณชีพปกติ ไม่มีอ่อนแรง ตรวจร่างกายพบว่า มีก้อนเนื้ออกขนาดประมาณ 3 เซนติเมตรที่ต้นขาขวาด้านใน ขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลได้ตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ พบค่าฟอสเฟตต่ำ 0.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 2.3-4.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), ฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงขึ้นเล็กน้อย (parathyroid hormone; PTH) 142.5 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (ค่าปกติ 15-65 พิโคกรัม/มิลลิลิตร), ระดับ 25-OH vitamin D 20.05 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ 1,25(OH)₂D 12.3 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (ค่าปกติ 19.9-79.3 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) ผลตรวจปัสสาวะ (Urinalysis; UA) pH 6 protein 1+ glucose 1+ และผลตรวจอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งค่าระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 119-127 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ทางทีมแพทย์

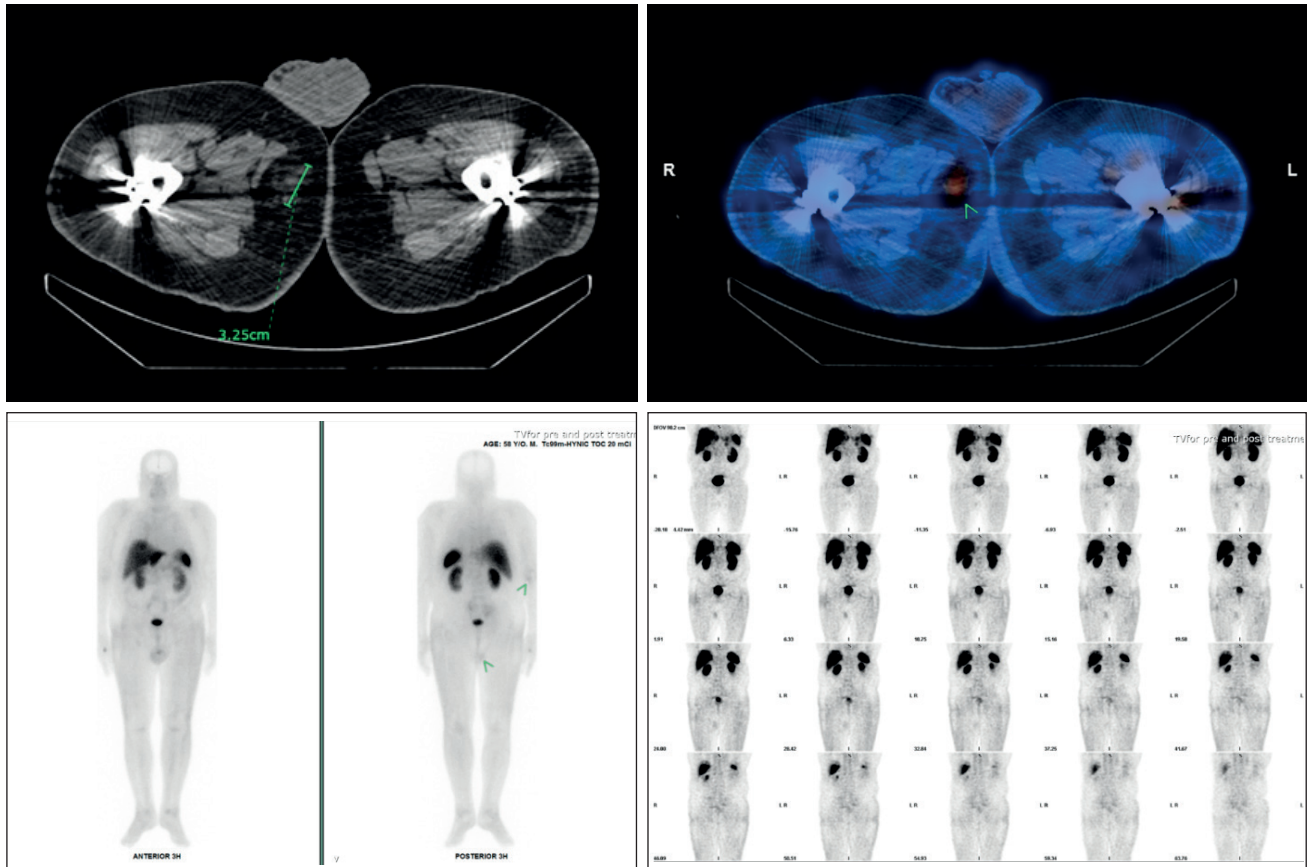
ได้ทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะฟอสเฟตต่ำ พบว่าค่าฟอสเฟตในปัสสาวะ 61.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และค่าครีเอตินินในปัสสาวะ 101.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณสัดส่วนของฟอสเฟตที่มีการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (Fraction excretion of phosphate; FEPO₄) พบว่าได้เท่ากับ 47 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งค่า FEPO₄ ที่เกิน 5 เปอร์เซ็นต์ขณะมีฟอสเฟตในเลือดต่ำแปลว่ามีการสูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะ และเมื่อคำนวณเป็นค่าความสามารถในการดูดกลับฟอสเฟตที่ไต (Tubular maximum reabsorption of phosphate/GFR; TmP/GFR) จะได้เท่ากับ 0.477 ซึ่งปกติควรมี TmP/GFR มากกว่า 2.5 ยิ่งทำให้ช่วยสนับสนุนการแปลผลได้ว่าผู้ป่วยรายนี้มีภาวะฟอสเฟตต่ำเนื่องจากการสูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะ

ตารางที่ 1 ผลตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจเลือด	ผลตรวจปัสสาวะ
CBC: WBC 7550 cells/mm ³ Neutrophil 71% Lymphocyte 21% Hemoglobin 14.8 g/dL Hemotocrit 45.4 % Platelet 299,000 cells/mm ³ Electrolyte: Na 135 mmol/L K 3.68 mmol/L Cl 106 mmol/L CO ₂ 20.4 mmol/L BUN 23 mg/dL Creatinine 0.7 mg/dL Ca 8.9 mg/dL Mg 1.8 mg/dL PO ₄ 0.9 mg/dL (normal 2.3-4.7 mg/dL) LFTs: Protein 7.4 g/dL Albumin 3.34 g/dL AST 23 U/L ALT 33 U/L ALP 274 U/L (normal 40-150 U/L) PTH 142.5 pg/mL (normal 15 - 65 pg/mL) 25-OH vitamin D 20.05 ng/mL 1,25(OH) ₂ D 12.3 pg/mL (normal 19.9 – 79.3 pg/mL) Intact FGF-23 138.06 pg/mL	UA: pH 6 protein 1+ glucose 1+ Urine PO ₄ 61.3 mg/dL Urine Creatinine 101.4 mg/dL Urine Beta-2 microglobulin 21,800 mcg/L UPCR 0.82 24-hour urine protein 1056 mg

เมื่อรวมกับอาการแสดง การตรวจร่างกายและผลภาพถ่ายรังสีที่พบว่ามียอดกระดูกบริเวณกระดูกต้นขาทั้งสองข้าง ทำให้ทีมแพทย์ที่รักษาสงสัยภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้ออกมากที่สุด ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อย โรคนี้ต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด เนื่องจากก้อนเนื้ออกชนิดนี้มักมีขนาดเล็ก หรือในบางครั้งอาจตรวจไม่พบจากการตรวจร่างกาย

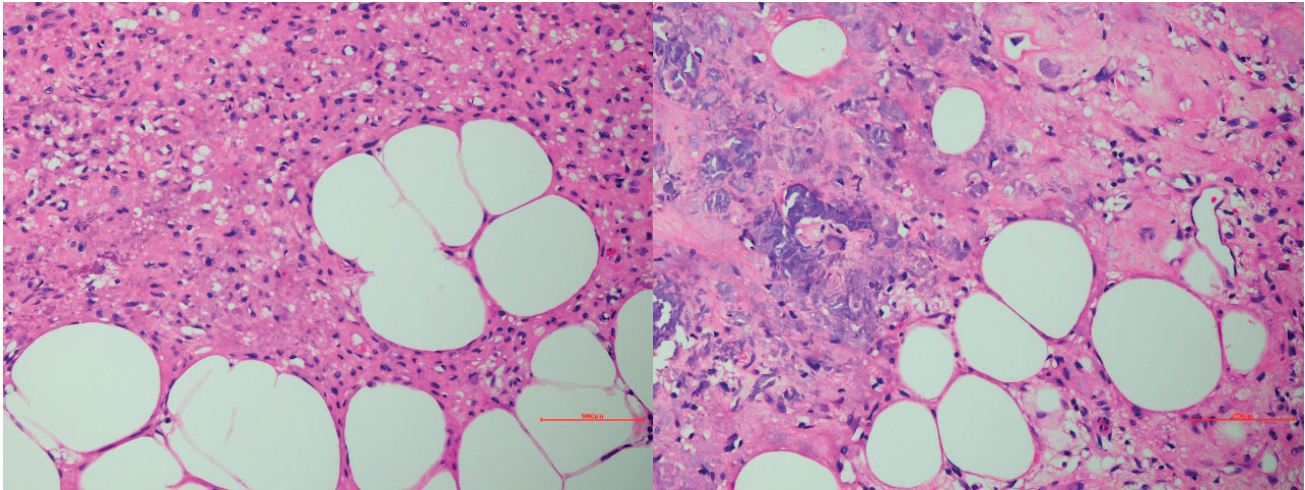
ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางด้านรังสีวิทยา คือการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับการใช้สารเภสัชรังสีไทโรซีนออกทรีโอไทด์ (Tyrosine (3) - Octreotide; TOC) ซึ่งเป็นการตรวจทางรังสีเพื่อหาเซลล์เนื้ออกของระบบประสาทและต่อมไร้ท่อ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ^{99m}Tc -Hynic-TOC with SPECT/CT มีการดูดซับสารรังสีที่บริเวณด้านในของต้นขาด้านขวา ก้อนขนาดประมาณ $1.3 \times 3.0 \times 5.4$ เซนติเมตร ซึ่งคาดว่าจะน่าจะเป็นก้อนเนื้ออกที่ทำให้เกิดภาวะ TIO และยังพบการดูดซับสารรังสีที่บริเวณข้อศอกด้านขวา คาดว่าอาจจะเป็น TIO เช่นกัน (หัวลูกศรสีเขียว)

เนื่องจากเนื้องอกชนิดนี้เป็นเนื้องอกที่สร้าง FGF-23 ทีมแพทย์ จึงได้ทำการตรวจเลือดเพิ่มเติมเพื่อยืนยันสมมติฐาน พบค่า intact FGF-23 138.06 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งช่วยยืนยันสมมติฐานว่า ก้อนเนื้ออกนี้น่าจะเป็นตัวสร้าง FGF-23 จริง นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายนี้ยังตรวจพบว่ามีโปรตีนและน้ำตาลรั่วทางปัสสาวะ ในขณะที่น้ำตาลอยู่เกณฑ์ปกติ ซึ่งเป็นการบ่งบอกถึงความผิดปกติของ หลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubulopathy) เพื่อยืนยัน การวินิจฉัย ผู้ป่วยจึงได้รับการส่งปัสสาวะตรวจสารเบตาไมโคร โกลบูลิน (Beta-2 microglobulin) เพิ่มเติมและพบว่าได้ค่า 21,800 ไมโครกรัม/ลิตร ซึ่งเข้าได้กับ proximal tubulopathy หรือ Fanconi syndrome ซึ่งการรักษาที่เป็นมาตรฐานของ TIO คือการผ่าตัดก้อนเนื้องอก ถ้าสามารถทำได้โดยไม่มีข้อห้าม โดย ระหว่างที่รอผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองด้วยยา เสริมฟอสเฟตชนิดฉีด Intravenous sodium glycerophosphate

ปริมาณ 20 มิลลิตร ทุก 12 ชั่วโมงและชนิดกิน oral phosphate solution 50 มิลลิตร วันละ 4 เวลา ซึ่งรวมต้องใช้ phosphate ถึง 218 มิลลิโมลต่อวัน เพื่อให้ค่าฟอสเฟตในเลือดผู้ป่วย มีค่าใกล้เคียงปกติ ร่วมกับได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริม จากนั้นผู้ป่วยรายนี้ได้รับการผ่าตัดก้อนเนื้องอกที่บริเวณต้นขาขวา ด้านใน หลังจากการผ่าตัดพบว่าระดับฟอสเฟตในเลือดกลับมาสู่ค่าปกติ ระดับฟอสเฟต 2.5-2.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตรภายในเวลา 48 ชั่วโมง โดยไม่ต้องได้รับยาเสริมฟอสเฟต และผู้ป่วยสามารถ หยุดการรับประทานยาฟอสเฟตเสริมได้ตั้งแต่ 24 ชั่วโมง หลังการ ผ่าตัดแบบ wide excision ผลชิ้นเนื้อพบว่ามีขนาด $7.0 \times 5.5 \times 3.2$ เซนติเมตร โดยผลอ่านทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไม่พบลักษณะ ของมะเร็ง (รูปที่ 4) ด้วยข้อจำกัดของการย้อมพิเศษ จึงไม่ได้ส่งย้อม FGF-23 เพิ่มเติมได้ ร่วมกับข้อจำกัดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จึงไม่ได้ส่งตรวจค่า intact FGF-23 ภายหลังการผ่าตัด



รูปที่ 4 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของก้อนเนื้อเข้าได้กับ phosphaturic mesenchymal tumor ซึ่งมี mature adipocytes, spindle cells, and grungy calcifications เป็นส่วนใหญ่

อภิปรายผู้ป่วย

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) มักเกิดในผู้ใหญ่วัยกลางคน ช่วงอายุประมาณ 40-50 ปี² เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย การวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายรังสี ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนอาจได้รับการวินิจฉัยล่าช้าได้ ตั้งแต่ 2-28 ปีนับแต่เริ่มมีอาการ²⁻⁵ จากข้อมูลจากการรายงานเคสผู้ป่วยส่วนใหญ่พบที่อายุเฉลี่ย 46 ปี ประมาณร้อยละ 58 เป็นเพศชาย ซึ่งบางรายพบในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่อายุ 9 เดือน¹ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ ตรวจวินิจฉัยได้หลังจากเริ่มมีอาการปวดต้นขาถึง 3 ปี โดยอาการแสดงมักมาด้วยปวดกระดูกซึ่งเป็นอาการนำที่พบบ่อยที่สุดมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย อาการอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น กระดูกหักที่ตำแหน่งไม่ปกติ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้พบ atypical femoral fracture เช่นกัน ซึ่งคาดว่า เป็นผลอันเนื่องมาจาก TIO มากกว่าผลข้างเคียงจากการใช้ยา anti-resorptive drug เช่น alendronate เพราะจากรายงานส่วนใหญ่พบว่า atypical femoral fracture มักจะเกิดตามหลังการใช้ยาเหล่านี้เป็นเวลานานโดยเฉลี่ยเกิน 5 ปีขึ้นไป^{10, 11} แต่ในผู้ป่วยรายนี้ใช้ยามาเพียง 3 ปี และอาจมีกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงจากเกลือแร่ผิดปกติ^{1, 3, 5} ซึ่งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มักจะพบได้ คือ ภาวะฟอสเฟตต่ำ, วิตามินดีต่ำ, FGF-23 สูงขึ้น (ค่าปกติ 10-50 พิโคกรัม/มิลลิลิตร)^{2, 12} โดยที่แคลเซียมปกติหรืออาจต่ำลงเล็กน้อย ค่าฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำ, ปกติ, หรืออาจสูงขึ้นได้เล็กน้อยจากการขาดวิตามินดี^{2, 13, 14} ซึ่งผลตรวจเลือดเข้าได้ในผู้ป่วยรายนี้

เนื่องจากฟอสเฟตเป็นโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับความแข็งแรงของกระดูกรวมทั้งเป็นส่วนประกอบสำคัญของการสร้างพลังงาน (Adenosine triphosphate; ATP) และกระบวนการสร้าง DNA และ RNA (ค่าปกติ 2.3-4.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) โดยถ้าระดับต่ำลง

เล็กน้อยมักไม่มีอาการทางคลินิก ซึ่งอาจจะเป็นการตรวจเจอโดยบังเอิญ แต่หากระดับลดเป็น 1-2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนแรง แต่หากระดับฟอสเฟตต่ำมากคือน้อยกว่า 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงทางระบบประสาทและหัวใจ เช่น ชัก สับสน หรือ หัวใจวาย เป็นต้น¹⁵

นอกจากนี้ ผู้ป่วยรายนี้ยังมีผลปัสสาวะที่เข้าได้กับ proximal tubulopathy หรือ Fanconi syndrome ซึ่งอาจอธิบายได้จากการมี FGF-23 ปริมาณมาก ที่ผ่านมาที่หลอดเลือดส่วนต้นสามารถทำให้หลอดเลือดส่วนต้นเกิดความผิดปกติในการทำงาน ดูกลับของสารต่าง ๆ เช่น โปรตีนหรือกลูโคส ในรายที่มี FGF-23 สูงมากอาจทำให้เกิด proximal RTA หรือ Fanconi Syndrome ได้^{16, 17} ซึ่งคาดว่ามาจากตัวขนส่ง (Transporter) ที่ผิดปกติจาก FGF-23 ที่สูงเป็นเวลานานแต่กลไกยังไม่ชัดเจน โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีผู้ป่วยที่เป็น TIO บางรายมีภาวะ Fanconi syndrome ร่วมด้วยเช่นกัน¹⁶ ซึ่งคาดว่าสาเหตุน่าจะมาจาก FGF-23 ที่เพิ่มสูงขึ้นแต่กลไกยังไม่แน่ชัด บางรายพบว่า หลังผู้ป่วยได้รับการตัดก้อนเนื้องอกออก ภาวะ Fanconi syndrome สามารถหายได้เองประมาณ 3 สัปดาห์หรือนานกว่านั้น เป็นผลจากการที่ FGF-23 สูงมากมาเป็นเวลานาน^{16, 18} รวมทั้งผลเลือดอื่น ๆ เช่น ระดับฟอสเฟต มักกลับสู่ค่าปกติเช่นกัน ส่วนใหญ่ภายหลังผ่าตัดเนื้องอกผู้ป่วยมักสามารถหยุดยาเสริมฟอสเฟตได้ และระดับฟอสเฟตในเลือดมักค่อย ๆ สูงขึ้นและกลับเป็นปกติ ตั้งแต่ 72 ชั่วโมงถึง 3 สัปดาห์¹⁶ และ FGF-23 มักลดลงหลังผ่าตัดตั้งแต่หลักชั่วโมงจนถึงค่าปกติประมาณ 7 วัน ส่วนอาการอ่อนแรง ปวดกระดูก รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของกระดูกมักค่อย ๆ ดีขึ้นใช้เวลา 6 - 24 เดือน⁸

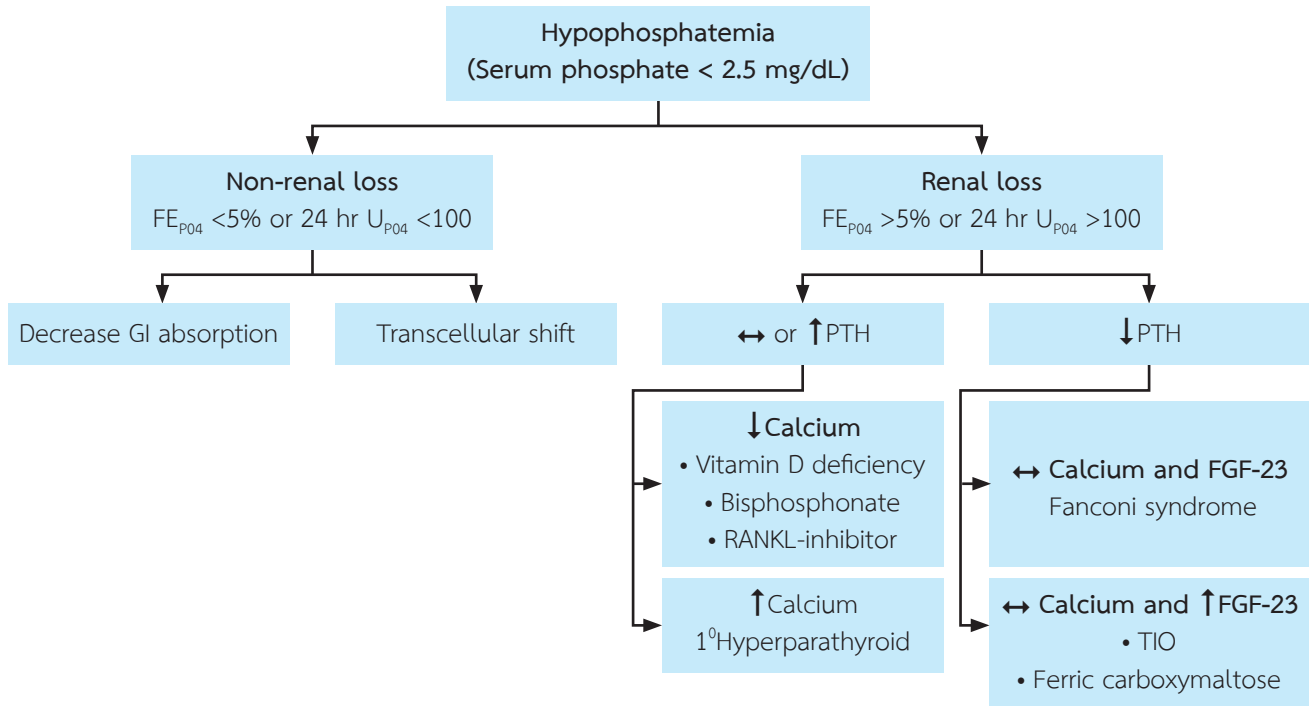
สาเหตุของการเกิดโรค

โรคนี้นับเป็นภาวะ paraneoplastic syndrome² ที่พบได้ไม่บ่อยและวินิจฉัยยาก ก่อนเนื้องอกมีขนาดเล็กและโตช้า โดยเนื้องอกอาจเกิดได้ที่บริเวณกระดูกหรือกล้ามเนื้อ โดยสามารถจำแนกชนิดตามพยาธิวิทยาได้ 4 ลักษณะ คือ 1. Phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue type พบได้บ่อยที่สุดประมาณ 75%, 2. Osteoblastoma-like tumor, 3. Non-ossifying fibroma-like tumor, และ 4. Ossifying fibroma-like tumor¹⁹ ส่วนภาวะ TIO-like อาจเจอในเนื้องอกจากมะเร็ง เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งทางระบบโลหิตวิทยา หรือ neurofibromatosis แต่พบได้น้อยกว่า²⁰ สาเหตุเกิดจากเนื้องอกผลิต FGF-23 เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้การแสดงออกของ Sodium-phosphate cotransporter (NaPi-2a and NaPi-2c) ที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้นลดลง ทำให้ความสามารถดูดกลับฟอสเฟตลดลง มีการสูญเสียฟอสเฟตออกไปทางปัสสาวะ ส่งผลให้ฟอสเฟตในเลือดต่ำ อีกทั้ง FGF-23 ยังลดการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase (CYP27B1) ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน วิตามินดีเป็นชนิดแอคทีฟ (1,25(OH)₂D) และ FGF-23 ยังกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24-Hydroxylase (CYP24A1) ที่ทำให้ 1,25(OH)₂D ถูกสลายไป ส่งผลให้ 1,25(OH)₂D มีค่าลดลง^{2, 6-8} ซึ่งส่งผลต่อเนื่องทำให้การดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้เล็กต่ำลง เมื่อผู้ป่วยมีระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำลงมาก ทำให้กระบวนการสร้างและเสริมความแข็งแรงของกระดูก (bone mineralization) ไม่สมบูรณ์ ทำให้มีภาวะกระดูกอ่อน (Osteomalacia)⁹ ไปจนถึงภาวะทุพโภชนาการได้ในที่สุด²¹

นอกจาก FGF-23 แล้ว TIO ยังอาจจะมี gene อื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะได้ด้วย เช่น Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE), Frizzled-related protein (FRP4), และ FGF-7 เป็นต้น แต่กลไกที่เกี่ยวข้องยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน โดยมีการศึกษาพบว่าระดับ MEPE จะสูงขึ้นในผู้ป่วย osteosarcoma เนื่องจากพบว่า MEPE จะ expression สูงในช่วง bone mineralization ดังนั้น MEPE อาจไม่ได้เป็นตัวควบคุมระดับฟอสเฟต แต่ MEPE อาจเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟต โดยหาก MEPE สูงขึ้นมากอาจจะไปรบกวนกระบวนการ bone mineralization ได้ และมีการศึกษาพบว่า FRP4 และ FGF-7 สามารถยับยั้ง sodium-dependent phosphate uptake ที่ไตได้ ทำให้สูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะเช่นกัน¹⁹

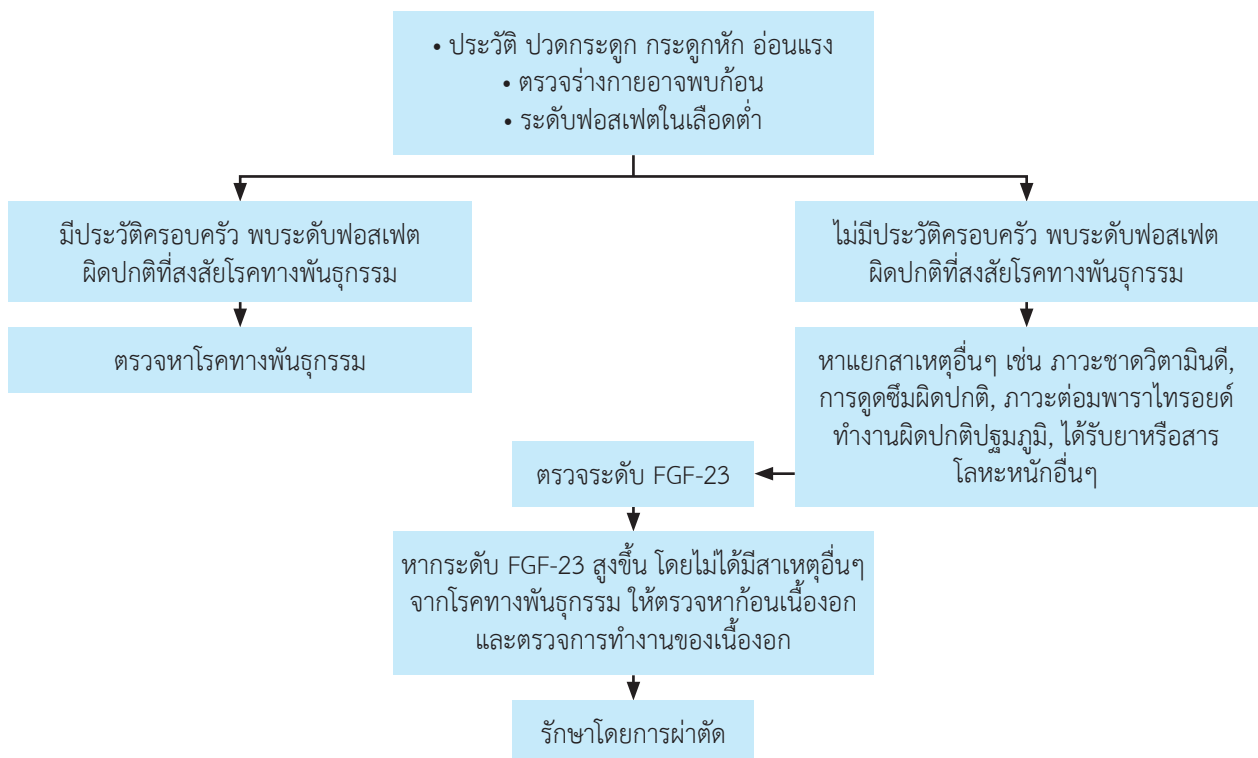
การวินิจฉัย

อาศัยการซักประวัติที่สำคัญ คือ ปวดกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง รวมถึงประวัติกระดูกหักหลาย ๆ ตำแหน่ง การตรวจร่างกายเพื่อหาข้อเนื้องอก รวมทั้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุน คือ ระดับฟอสเฟตที่ต่ำมาก จากการที่มีค่า FGF-23 สูงขึ้นเนื่องจากเนื้องอกสร้างสารชนิดนี้โดยตรง เกิดการสูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะ ระดับแคลเซียมอาจปกติหรือต่ำได้เล็กน้อย ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อาจปกติหรือสูงก็ได้จากภาวะที่มี active vitamin D ที่ลดลง ระดับ alkaline phosphatase อาจพบสูงได้หากมีภาวะกระดูกหัก ในปัจจุบันยังไม่มีตัวเลขตัดค่าปกติของ FGF-23 ที่ชัดเจน ซึ่งในผู้ที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ หากฟอสเฟตในเลือดมีค่าต่ำลง ระดับ FGF-23 ควรต่ำลงด้วย แต่ถ้าหากตรวจพบค่า FGF-23 เกิน 30 พิโคกรัม/มิลลิลิตร²¹ หรือบาง case report แสดงค่าปกติของ intact FGF-23 ที่ 26.1 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (11.7-48.6) และ C-terminal FGF-23 ที่ 49 รีเลทีฟยูนิต/มิลลิลิตร (21.6-91)²² แสดงว่าค่า FGF-23 นั้นสูงเกินค่าปกติ หรือแม้แต่ว่า FGF-23 ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ไม่ถูกกดการทำงาน) ก็แปลว่ามีความผิดปกติซึ่งจำเป็นต้องหาสาเหตุต่อไป ดังนั้นการแปลผลอาจต้องใช้ความระมัดระวัง⁸ และนอกจากนี้ยังอาศัยการตรวจภาพทางรังสีวิทยา ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ชนิดดังนี้ 1. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับสารเภสัชรังสีเพื่อหาตำแหน่งก้อนและตรวจการจับสารกัมมันตรังสี (Tyrosine (3) - Octreotide; TOC) ร่วมกับ CT Scan เช่น ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT หรือ ^{99m}Tc-Hynic-TOC with SPECT/CT ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความไวและความแม่นยำสูงที่สุด แนะนำให้ทำเพื่อหาตำแหน่งของก้อนและสามารถตรวจการทำงานของก้อนเนื้องอกได้ว่าสร้างสารที่สังสัยหรือไม่^{1, 2, 5} 2. Octreoscan-SPECT/CT เพื่อตรวจสอบว่าก้อนที่พบเป็นก้อนเนื้องอกที่สร้างสารที่สังสัยหรือไม่เรียกว่า functional imaging แต่ข้อเสียคือภาพที่ได้อาจไม่ชัดเจนเท่าวิธีแรก และ 3. FDG-PET เพื่อตรวจหาตำแหน่งก้อนและการทำงานของก้อนเนื้องอก โดยอาศัยหลักการที่ว่าเนื้องอกจะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่สูงกว่าเซลล์ปกติทั่วไป แต่ความไวและความจำเพาะอาจไม่เท่า octreotide with SPECT/CT ตำแหน่งของเนื้องอกพบได้ทั่วทั้งร่างกาย ส่วนมากพบที่บริเวณ แขน ขา ศีรษะ ลำคอ หรืออาจพบที่บริเวณข้างกระดูกสันหลังก็ได้ แนวทางการตรวจวินิจฉัยแยกโรคและการรักษาแสดงในแผนภูมิที่ 1 และ 2



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการตรวจวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มาด้วยฟอสเฟตในเลือดต่ำ

ดัดแปลงจาก Koumakis E, Cormier C, Roux C, Briot K. The Causes of Hypo- and Hyperphosphatemia in Humans. *Calcified Tissue International*. 2021;108(1):41-73.²³



แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการตรวจวินิจฉัยแยกโรคและการรักษา

ดัดแปลงจาก Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. 2021;12.²⁴

การรักษา

การรักษาที่เป็นหลักและสามารถหายขาดได้ คือ การตัดก้อนเนื้องอกออกแบบ wide excision ซึ่งผลการรักษาหลังผ่าตัดค่อนข้างดีมาก พบค่าฟอสเฟตในเลือดมักกลับมาปกติภายใน 72 ชั่วโมงถึง 3 สัปดาห์¹⁶ หากสามารถตรวจค่า FGF-23 ได้จะพบว่าค่าจะลดลงกลับสู่ปกติได้ตั้งแต่ 2 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดไปจนถึง 7 วัน ส่วนภาวะ Fanconi syndrome จะดีขึ้นพบว่าสามารถหายได้เองประมาณ 3 สัปดาห์¹⁶ และอาการปวดกระดูกรวมทั้งอ่อนแรงก็ดีขึ้นได้ตามลำดับ โดยอาจใช้เวลาประมาณ 6-24 เดือนหลังผ่าตัด^{2, 8} แต่ในบางกรณีที่ไม่สามารถหาเนื้องอกเจอได้ หรือมีข้อจำกัดในการผ่าตัด เช่น เนื้องอกอยู่ในตำแหน่งที่ผ่าตัดได้ยาก หรือเป็นที่ข้อจำกัดของตัวผู้ป่วยเอง อาจให้การรักษาด้วย radiofrequency หรือ cryoablation และให้ยาประคับประคอง เช่น ฟอสเฟตเสริม โดยแบ่งให้ตามความรุนแรงของระดับฟอสเฟตในเลือด หากฟอสเฟตต่ำกว่า 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ควรรักษาด้วยยาฟอสเฟตทางหลอดเลือดดำโดยบริหารยาให้ 0.2-0.4 มิลลิโมล/กิโลกรัมของ elemental phosphate drip ใน 4-6 ชั่วโมง ไม่เกินครั้งละ 50 มิลลิโมล แต่ถ้าระดับฟอสเฟตอยู่ที่ 1-2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สามารถให้การรักษาโดยการกินทางปากได้หากไม่มีอาการ เช่น การอ่อนแรง โดยให้ขนาด 1.3 - 1.4 มิลลิโมล/กิโลกรัมของ elemental phosphate แบ่งให้ 3-4 ครั้งต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิโมล และเฝ้าระวังระดับฟอสเฟตอย่างใกล้ชิด ทุก 6-12 ชั่วโมง^{25, 26} และเนื่องจากผู้ป่วยมีระดับ 1,25(OH)₂D ที่ต่ำลง ทำให้อาจมีแคลเซียมในเลือดต่ำ หรือภาวะพาราไทรอยด์สูงผิดปกติ (secondary hyperparathyroidism) แนะนำให้รักษาและป้องกันด้วยการให้ active vitamin D เป้าหมาย เพื่อให้ค่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ และอาจให้แคลเซียมเสริมหากมีแคลเซียมต่ำหรือภาวะกระดูกพรุนร่วมด้วย² นอกจากการรักษาข้างต้น มีการศึกษาพบว่ายาแอนติบอดีต่อ FGF-23 ชื่อ Burosumab (KRN23) ขนาด 0.3-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ทุก 4 สัปดาห์ ระดับฟอสเฟตในเลือดและค่า TmP/GFR เพิ่มขึ้นอยู่ในค่าปกติและคงอยู่ตลอดการศึกษาเป็นเวลา 144 สัปดาห์ พารามิเตอร์ของการตรวจวัดโครงสร้างกระดูกและอาการกระดูกหักดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 ภายใน 96 สัปดาห์²⁷

พยากรณ์โรค

เนื่องจากโรคนี้ไม่ใช่เนื้องอกและสามารถหายขาดได้ ถ้าหากสามารถผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกได้หมด โดยแนะนำให้ติดตามระดับฟอสเฟต แคลเซียม และตรวจปัสสาวะหากมีความผิดปกติ เช่น Fanconi syndrome ร่วมด้วย ภายหลังการผ่าตัดช่วง 1-3 วันแรกภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำมักจะดีขึ้นและสามารถหยุดยาเสริมฟอสเฟตได้ โอกาสในการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างต่ำหากผ่าตัด

ก้อนเนื้องอกได้หมด แต่ถ้าในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผ่าตัดเอาเนื้องอกออกไม่หมด ให้รักษาแบบประคับประคอง ติดตามระดับ ฟอสเฟต แคลเซียม วิตามินดี รวมทั้งค่าพาราไทรอยด์ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ

สรุป

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) แม้จะเป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยาก ผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยและรักษาล่าช้า เนื่องจากอาการแสดงแรกเริ่มมักไม่จำเพาะ เช่น ปวดกระดูก อ่อนเพลีย อ่อนแรง หรือ กระดูกหัก ทำให้ต้องอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด แต่อย่างไรก็ตาม หากแพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถวินิจฉัยและระบุตำแหน่งของก้อนเนื้องอกได้ การรักษาโดยการผ่าตัดได้ผลค่อนข้างดี อาการปวดกระดูกจะดีขึ้น รวมทั้งผลเลือดจะกลับมาเป็นปกติได้

เอกสารอ้างอิง

1. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, De Beur SMJ, Fukumoto S, Minisola S, et al. Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(4):367-79.
2. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep.* 2017;7:90-7.
3. Yin Z, Du J, Yu F, Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(4):119-27.
4. Aligail K, Dave JA, Ross IL. Tumor-induced osteomalacia: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):22.
5. Agarwal A, Bathla G, Gupta V. Tumor-induced Osteomalacia Secondary to Phosphaturic Mesenchymal Tumor. *Radiol Imaging Cancer.* 2023;5(2):e220170.
6. Bacchetta J, Salusky IB. Evaluation of hypophosphatemia: lessons from patients with genetic disorders. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):152-9.
7. Beil FT, Sturznickel J, Rolvien T, Amling M, Oheim R. [Tumor localization and treatment of tumor-induced osteomalacia]. *Z Rheumatol.* 2022;81(3):182-8.
8. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):17044.
9. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23).
10. Tile L, Cheung AM. Atypical femur fractures: current

- understanding and approach to management. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20916983.
11. Liu L, Li C, Yang P, Zhu J, Gan D, Bu L, et al. Association between alendronate and atypical femur fractures: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2015;4(1):58-64.
12. Chong WH, Yavuz S, Patel SM, Chen CC, Collins MT. The importance of whole body imaging in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3599-600.
13. Crotti C, Bartoli F, Coletto LA, Manara M, Marini E, Daolio PA, et al. Tumor induced osteomalacia: A single center experience on 17 patients. *Bone*. 2021;152:116077.
14. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, et al. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3979-82.
15. David WM, Arthur DM. 27 - Hypophosphatemia. 2018:280-6.e1.
16. Norden AG, Laing RJ, Rowe P, Unwin RJ, Wrong O, Crisp AJ. Oncogenic osteomalacia, raised FGF-23, and renal Fanconi syndrome. *QJM*. 2014;107(2):139-41.
17. Gou M, Ma Z. Osteomalacia, renal Fanconi syndrome, and bone tumor. *J Int Med Res*. 2018;46(8):3487-90.
18. Leehey DJ, Ing TS, Daugirdas JT. Fanconi syndrome associated with a non-ossifying fibroma of bone. *Am J Med*. 1985;78(4):708-10.
19. Farrow EG, White KE. Tumor-induced osteomalacia. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2009;4(5):435-42.
20. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-77.
21. Zhang Z, Li J, Zhang Z, Shao Z. Tumor-induced Osteomalacia: A Case Report and Etiological Analysis with Literature Review. *Orthop Surg*. 2023;15(12):3342-52.
22. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Holt SG. Biological variability of plasma intact and C-terminal FGF23 measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3357-65.
23. Koumakis E, Cormier C, Roux C, Briot K. The Causes of Hypo- and Hyperphosphatemia in Humans. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):41-73.
24. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:641543.
25. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care*. 2010;14(4):R147.
26. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(4):655-61.
27. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, Corsi A, Colangelo L, Scillitani A, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev*. 2023;44(2):323-53.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย