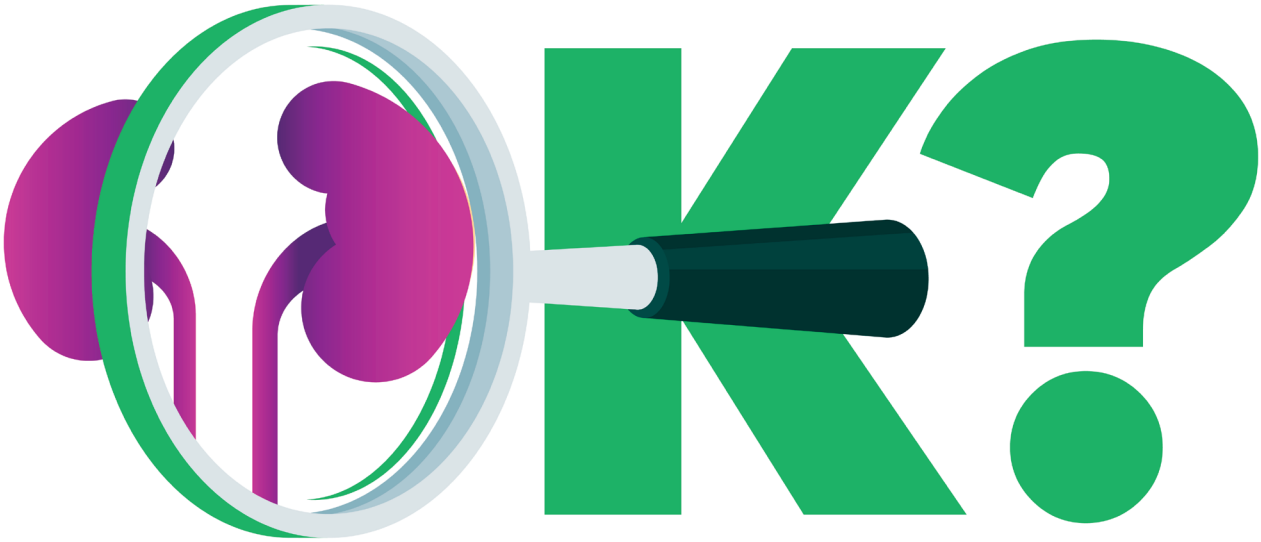
ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



ARE YOUR KIDNEYS OK?

Detect early, protect kidney health

World Kidney Day 13 MARCH 2025

#WorldKidneyDay
#AreYourKidneysOK
worldkidneyday.org

World Kidney Day is a joint initiative of ISN IFKF-WKA

© World Kidney Day 2006 - 2025

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

Vol. 31 No 1 January-March 2025
ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2568

Journal of the Nephrology Society of Thailand
วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 31 No 1 January-March 2025 / ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2568

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 Kaewdoungtien, Police General Hospital, Thailand
Wonngarm 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

Pattrawan Incharoen, Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

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

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันทน์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

วทัญญู พาราพิบูลย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

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

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ โรงพยาบาลศิริราช
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพยวรรณ โรงพยาบาลศิริราช
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Critical Care Nephrology*

วสันต์ สุเมธกุล โรงพยาบาลรามาธิบดี
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ฉัตรชัย กรีพละ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี
วรรณงาม กิจธนามงคลชัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ
สาวิณี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ธนรร งามวิชชุกร วชิรพยาบาล
พงศ์ศักดิ์ ด่านเดชา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ศันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามาธิบดี
กมลวรรณ ภัคโชตานนท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
ภัทรวิน ภัทรนิธิมา มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
มณฑิรา อัศนธรรม โรงพยาบาลรามาธิบดี
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 ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ 10310 **เบอร์โทรศัพท์ :** 02-7166091, 02-7167450, 02-7181898

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

Journal of the Nephrology Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

1 TRT Registry

1 **Thailand Renal Replacement Therapy Registry 2023 Annual Data Report: Dialysis Center Providers in Thailand**

Bancha Satirapoj, Pichaya Tantiyavarong, Anan Chuasuwan, Adisorn Lumpaopong, Kavee Limbutara, Kraiwiporn Kiattilunthorn, Kanin Thammavaranucupt, Nuttha Lumlertgul, Paramat Thimachai, Pornpimol Rianthavorn, Watthikorn Pichitporn, Wijittra Chotmongkol, Sookruetai Lekhyananda, Suwikran Wongpraphairot, Chayabha Vorrapittayaporn, Narunat Keereewan, Nantana Spilles, Nipa Aiyasanon, Paweena Singhatis, Piyaporn Towannang, Monpinya Charttong Homjan, Soysaang Srangsomvong, Suntaree Permpoonsavat, Onuma Pengpinid, Talerngsak Kanjanabuch, Vuddhidej Ophascharoensuk

11 Review Article

11 **Cognitive Impairment in Patients with Chronic Kidney Disease: A Literature Review**

Piyawat Srikongmark, Surachet Vongsanim

23 **Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Related Nephropathy**

Tor Kaewduangjan, Adisorn Pathumarak

31 **Metabolomics in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Kidney Disease**

Methawoot Khemmongkon, Sukit Raksasuk

52 Original Article

52 **Sepsis-associated Acute Kidney Injury Subphenotypes in Critically Ill Patients by Staging Trajectories**

Nuttha Lumlertgul, Norawit Kijpaisalratana, Win Kulvichit, Sadudee Peerapornratana, Nattachai Srisawat

65 **Effects of Empagliflozin/Linagliptin on Oxidative Stress Markers in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Controlled Trial**

Supaporn Suebsiripong, Saranyapong Runprapan, Bancha Satirapoj

76 **Incidence and Associated Factors of Post-Transplant Erythrocytosis Following Kidney Transplantation**

Thanachai Siriphotjanakun, Korntip Phonphok

52 Case Report

85 Terbutaline-Induced Lactic Acidosis in a Pregnant Patient with Preterm Labor: A Case Report and Literature Review

Krit Tipchaichatta, Naowanit Nata

Thailand Renal Replacement Therapy Registry 2023 Annual Data Report: Dialysis Center Providers in Thailand

Bancha Satirapoj, Pichaya Tantiyavarong, Anan Chuasuwan, Adisorn Lumpaopong, Kavee Limbutara, Kraiwiporn Kiattilunthorn, Kanin Thammavaranucupt, Nuttha Lumlertgul, Paramat Thimachai, Pornpimol Rianthavorn, Watthikorn Pichitporn, Wijittra Chotmongkol, Sookruetai Lekhyananda, Suwikran Wongpraphairot, Chayabha Vorrapittayaporn, Narunat Keereewan, Nantana Spilles, Nipa Aiyasanon, Paweena Singhatis, Piyaporn Towannang, Monpinya Charttong Homjan, Soysaang Srangsomvong, Suntaree Permpoonsavat, Onuma Pengpinid, Talerngsak Kanjanabuch, Vuddhidej Ophascharoensuk

The Subcommittee on the Thailand Renal Replacement Therapy Registry, The Nephrology Society of Thailand.

Abstract

End-stage kidney disease (ESKD) has emerged as a significant public health issue in Thailand, with the number of patients requiring renal replacement therapy steadily increasing over the past decade. This trend reflects a broader regional and global rise in the prevalence of chronic kidney disease and ESKD, driven by factors such as improved survival rates, demographic changes, and increased access to RRT. In response, Thailand has implemented an updated hemodialysis policy under the Universal Coverage Scheme to offer more patient-centered care. This study analyzes data from the Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) Registry, exploring the growth of hemodialysis and peritoneal dialysis centers, the expansion of dialysis machine availability, and the rise in specialized healthcare professionals. The insights derived from this analysis are essential in understanding current challenges and shaping future healthcare strategies to meet the growing demand for dialysis services in Thailand.

Keywords: HD; PD; ESRD; renal failure; statistics; CKD

Corresponding author: *Bancha Satirapoj*
315, Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, 10400, Thailand. Phone: +66 2644 4676
Email: *satirapoj@yahoo.com*

ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8881-0942*

Received: 20 January 2025; Accepted: 27 January 2025

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

รายงานประจำปีการลงทะเบียนบำบัดทดแทนไตของประเทศไทยปี 2566 ถึงผู้ให้บริการศูนย์ฟอกไตในประเทศไทย

บัญชา สถิระพจน์, พิชญ ตันติยวรงค์, อนันต์ เชื้อสุวรรณ, อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์, กวี ลิ่มบุตร, ไกรวิพร เกียรติสุนทร, คณิน ธรรมาวรานุคุปต์, ณัฏฐา ล้ำเลิศกุล, ปรมัตถ์ ธิมาไชย, พรพิมล เรียนถาวร, วัทธิกร พิชิตพร, วิจิตรา โชติมงคล, สุขฤทัย เลขยานนท์, สุวิกรานต์ วงศ์ประไพโรจน์, ชญาภา วรพิทยาภรณ์, นฤนาถ คีรีวรรณ์, นันทนา ชปิลเลส, นิภา อัยยสานนท์, ปวีณา สิงห์ทิศ, ปิยาภรณ์ โทวันนัง, มณภิญญา ฉัตรทอง หอมจัน, สร้อยสะอาง สร้างสมวงษ์, สุนทรี เพิ่มพูลสวัสดิ์, อรอุมา เพ่งพินิจ, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, วุฒิเดช โอภาศเจริญสุข

คณะอนุกรรมการการลงทะเบียนบำบัดทดแทนไต สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

บทคัดย่อ

โรคไตวายระยะสุดท้ายได้กลายเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย โดยจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการการบำบัดทดแทนไตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา แนวโน้มนี้สะท้อนถึงการเพิ่มขึ้นของความชุกของโรคไตเรื้อรัง และโรคไตวายระยะสุดท้ายทั้งในระดับภูมิภาคและระดับโลก ซึ่งเกิดจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น อัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้น การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างประชากร และการเข้าถึงการบำบัดทดแทนไตที่เพิ่มขึ้น เพื่อตอบสนองต่อสถานการณ์ดังกล่าว ประเทศไทยได้ดำเนินการปรับปรุงนโยบายฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมภายใต้โครงการประกันสุขภาพถ้วนหน้าเพื่อมุ่งเน้นการดูแลผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น งานวิจัยนี้วิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลการบำบัดทดแทนไตของประเทศไทย โดยศึกษาเกี่ยวกับการเติบโตของศูนย์ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้อง การขยายตัวของจำนวนเครื่องฟอกไต และการเพิ่มจำนวนบุคลากรทางการแพทย์เฉพาะทาง ข้อมูลเชิงลึกจากการวิเคราะห์นี้มีความสำคัญต่อการเข้าใจความท้าทายในปัจจุบัน และช่วยกำหนดกลยุทธ์ด้านสุขภาพในอนาคตเพื่อตอบสนองความต้องการบริการฟอกไตที่เพิ่มขึ้นในประเทศไทย

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ฟอกเลือด; ล้างไต; โรคไตเรื้อรัง

Introduction

End-stage kidney disease (ESKD) has become a significant public health concern in Thailand, with a rising number of patients requiring renal replacement therapy (RRT) over the past decade.[1] This trend is also evident across Southeast Asia, driven by factors such as improved survival rates, demographic changes, increased prevalence of risk factors like diabetes and hypertension, and better access to RRT in emerging economies.[2,3] This increase in chronic kidney disease (CKD) prevalence has led to a

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *บัญชา สถิระพจน์*
315 แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย โทรศัพท์: 02 644 4676
อีเมล: *satirapoj@yahoo.com*

รับบทความ: 20 มกราคม 2568 ;รับตีพิมพ์: 27 มกราคม 2568

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

corresponding rise in the number of patients requiring dialysis, with over 20,000 individuals needing treatment annually.[4] This growing burden on healthcare systems demands a proactive response.

Dialysis care in Asia is defined by government support, patient-centered policies, and a focus on enhancing access to high-quality kidney care services. Despite this progress, disparities persist between affluent nations and lower-income countries in the region, where economic limitations and challenges in healthcare infrastructure often constrain access to adequate renal care.[5-9] In Thailand, the major challenge under the peritoneal dialysis (PD) first policy is the transfer of patients from peritoneal dialysis to hemodialysis, with the risks of transfer changing over time.[10] In Thailand, the landscape of RRT has experienced a significant shift with the introduction of an updated hemodialysis policy under the Universal Coverage Scheme (UCS), effective February 1, 2022. This policy empowers patients with ESKD to choose their preferred treatment modality—either hemodialysis or peritoneal dialysis—thereby fostering a more patient-centered approach to care.[11] This shift mirrors global trends toward personalized healthcare, allowing individuals to make informed choices based on their unique health needs and preferences.[12]

Despite these advancements, there are growing concerns regarding the healthcare system's capacity to accommodate the anticipated surge in demand for RRT services. Experts predict that approximately 15,000 additional patients may opt for hemodialysis within the first year of this policy's implementation, raising questions about the adequacy of existing infrastructure and resources to meet this increased need. The National Health Security Office (NHSO) acknowledges these challenges and emphasizes the necessity for strategic planning and resource allocation to ensure that all patients receive timely and effective care.

A pivotal tool in addressing these challenges is the Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) Registry. This comprehensive database is crucial in tracking patient demographics, treatment modalities, and clinical outcomes across various hemodialysis centers nationwide. By systematically collecting and analyzing this data, the TRT Registry provides valuable insights into current practices, identifies trends over time, and highlights areas requiring improvement. Such information is essential for guiding policy decisions and optimizing RRT delivery nationwide.

This report presents an analysis of data from the TRT Registry, offering a comprehensive review of dialysis center providers in Thailand. The study was approved by the Institutional Review Board of the Royal Thai Army Medical Department (Approval number IRBRTA 1445/2567), Bangkok, Thailand. The findings from this analysis aim to enhance RRT services nationwide, ensuring that all patients with ESKD receive high-quality care tailored to their individual needs.

Methods

We conducted a comprehensive review of national registry data collected by the TRT program. This dataset provided detailed information on dialysis services and resources in Thailand between 2018 and 2023. Specifically, we analyzed data on demographic factors, including age, gender, and other relevant characteristics of dialysis patients; the distribution of dialysis centers, focusing on the geographic locations of hemodialysis and peritoneal dialysis centers across Thailand, categorized by region; and dialysis equipment and resources, including the number of hemodialysis machines and the availability of human resources (e.g., trained personnel) across all 77 provinces in Thailand. Ethical approval for this study was obtained from the Institutional Review Board of the Royal Thai Army Medical Department (Approval number: IRBRTA 1445/2567), Bangkok, Thailand.

Descriptive statistics were used to summarize the data, with continuous variables (e.g., number of dialysis machines) reported as mean ± standard deviation (SD) for normally distributed data and as interquartile range (IQR) for non-normally distributed data, while categorical variables (e.g., the number of dialysis centers in each region) were presented as frequencies (absolute numbers) and percentages. This approach

allowed for a detailed analysis of dialysis care infrastructure and resources, offering insights into regional distributions and identifying areas for potential improvement.

Results and Discussion

Number of Hemodialysis Centers in Thailand

The number of hemodialysis centers in Thailand has steadily increased from 2007 to 2023, reflecting the rising burden of ESKD in the country, as shown in **Figure 1.** By 2023, a total of 1,106 hemodialysis centers had been established across Thailand, highlighting both the growing demand for dialysis services and efforts to expand access to renal care. This expansion underscores the increasing prevalence of CKD and ESKD, as well as the healthcare system's response to meet the growing need for dialysis treatment.

Number of Peritoneal Dialysis Centers in Thailand

The prevalence of peritoneal dialysis centers in Thailand has shown a consistent, though slight, increase from 2007 to 2023, as shown in **Figure 2.** Notably, between 2017 and 2018, the number of peritoneal dialysis centers increased from 145 to 193, reflecting a period of significant growth in the availability of this treatment modality. However, from 2018 to 2023, the establishment of new peritoneal dialysis centers stabilized, with the total number rising modestly from 193 to 203 centers across Thailand. This suggests that while there has been a steady expansion of peritoneal dialysis services, the rate of growth has slowed in recent years, likely due to factors such as capacity limitations, regional healthcare needs, and the shifting landscape of renal care.

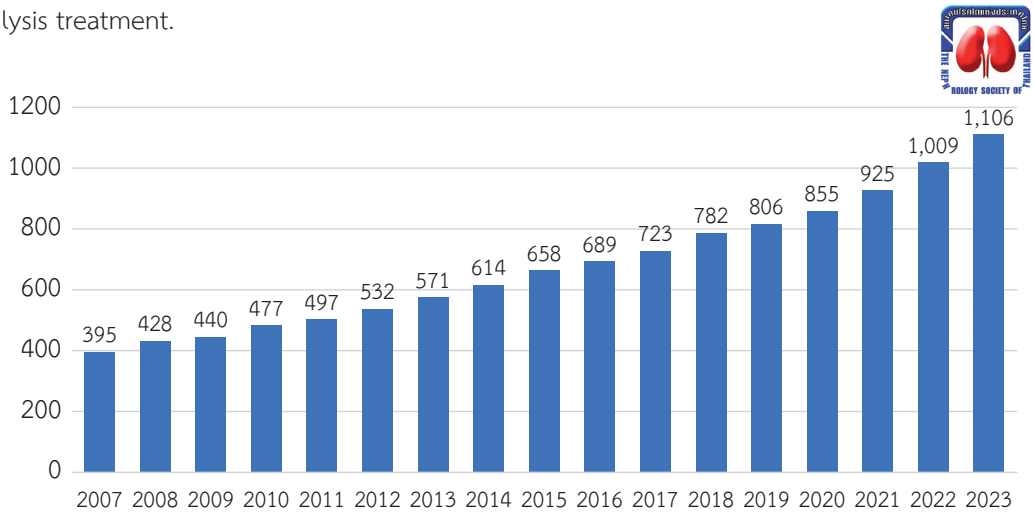


Figure 1 Number of Hemodialysis Centers from 2007 to 2023

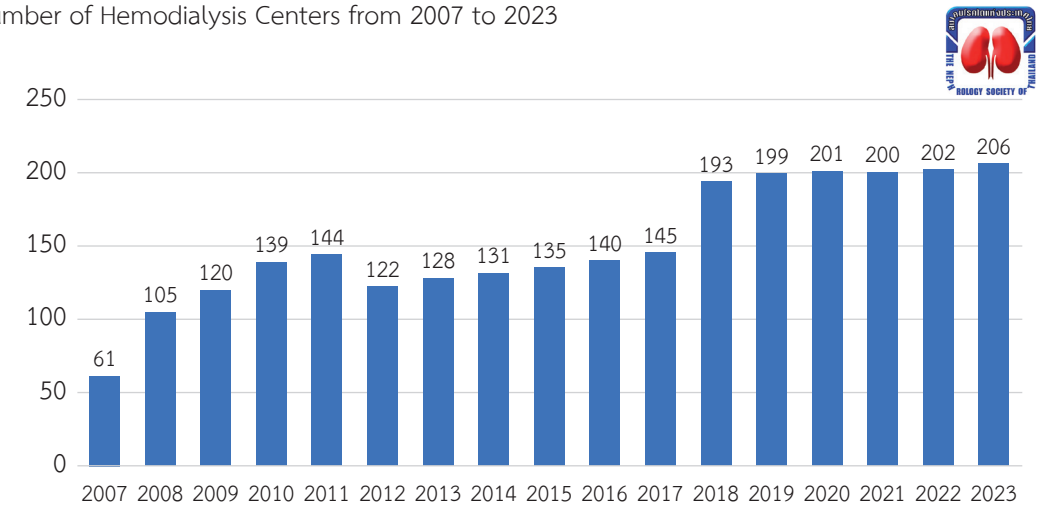


Figure 2 Number of Peritoneal dialysis Centers from 2007 to 2023

Distribution of Hemodialysis Centers Across Regions in Thailand

The distribution of hemodialysis centers across regions in Thailand has remained relatively consistent over the years, as shown in **Table 1.** However, data from 2023 indicates that the majority of hemodialysis centers are concentrated in two key regions: Bangkok and its vicinity, which account for 31.1% of the total hemodialysis centers, and the Northeastern region, which houses 27.3% of the centers. This distribution reflects the centralization of healthcare services in urban areas, particularly in Bangkok, while the Northeastern region also plays a significant role in providing dialysis care. The remaining centers are spread across the Southern, Northern, and Central regions, contributing to the nationwide availability of hemodialysis services.

Table 1 Distribution of hemodialysis centers across regions

Region	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Bangkok and Vicinity	256 (32.7%)	270 (33.5%)	288 (33.7%)	314 (34.0%)	324 (32.1%)	344 (31.1%)
Central Part	88 (11.3%)	83 (10.3%)	86 (10.1%)	93 (10.1%)	110 (10.9%)	110 (9.9%)
Western Part	35 (4.5%)	37 (4.6%)	36 (4.2%)	37 (4.0%)	44 (4.4%)	45 (4.1%)
Eastern Part	62 (7.9%)	64 (7.9%)	70 (8.2%)	76 (8.2%)	85 (8.4%)	96 (8.7%)
Northeastern Part	199 (25.4%)	199 (24.7%)	214 (25.0%)	235 (25.2%)	258 (25.6%)	302 (27.3%)
Northern Part	67 (8.6%)	80 (9.9%)	81 (9.4%)	81 (8.8%)	94 (9.3%)	105 (9.5%)
Southern Part	75 (9.6%)	73 (9.1%)	80 (9.5%)	89 (9.6%)	94 (9.3%)	104 (9.4%)
Total	782 (100%)	806 (100%)	855 (100%)	925 (100%)	1,009 (100%)	1,106 (100%)

Distribution of Peritoneal Dialysis Centers Across Regions in Thailand

The distribution of peritoneal dialysis centers across regions in Thailand has remained relatively proportional over the years, as shown in **Table 2.** However, data from 2023 indicates that the majority of peritoneal dialysis centers are concentrated in two key regions. The Northeastern region hosts the largest proportion, with 30.6% of the total peritoneal dialysis centers, reflecting the region's significant need for renal care. Bangkok and its vicinity follow, accounting for 18% of the total peritoneal dialysis centers, highlighting the centralization of healthcare services in the capital and surrounding areas. The remaining centers are distributed across the Southern, Northern, and Central regions, contributing to broader access to peritoneal dialysis treatment nationwide.

Number of Hemodialysis Machines

The number of hemodialysis machines in Thailand has consistently increased from 2012 to 2023, reflecting the growing burden of ESKD and the corresponding demand for dialysis services, as shown in **Table 3.** By 2023, a total of 12,353 hemodialysis machines had been installed across the country, demonstrating the healthcare system's efforts to expand capacity in response to the rising prevalence of ESKD. This increase in hemodialysis machines highlights the country's focus on enhancing renal care infrastructure, ensuring more

machines are available to meet the increasing demand for dialysis treatments. The expansion underscores the significant healthcare challenges posed by ESKD and the continued need for resources to manage this chronic condition.

Table 2 Distribution of Peritoneal Dialysis Centers Across Regions

Region	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Bangkok and Vicinity	39 (20.2%)	39 (19.6%)	38 (18.9%)	37 (18.5%)	37 (18.3%)	37 (18.0%)
Central Part	29 (15.0%)	29 (14.6%)	29 (14.4%)	29 (14.5%)	28 (13.9%)	28 (13.6%)
Western Part	9 (4.7%)	10 (5.0%)	10 (5.0%)	10 (5.0%)	10 (5.0%)	11 (5.3%)
Eastern Part	13 (6.7%)	16 (8.0%)	17 (8.5%)	18 (9.0%)	18 (8.9%)	20 (9.7%)
Northeastern Part	58 (30.1%)	59 (29.6%)	60 (29.9%)	60 (30.0%)	62 (30.7%)	63 (30.6%)
Northern Part	20 (10.4%)	22 (11.1%)	22 (10.9%)	21 (10.5%)	22 (10.9%)	22 (10.7%)
Southern Part	25 (13.0%)	24 (12.1%)	25 (12.4%)	25 (12.5%)	25 (12.4%)	25 (12.1%)
Total	193 (100%)	199 (100%)	201 (100%)	200 (100%)	202 (100%)	206 (100%)

Table 3 Growth in the Number of Hemodialysis Machines in Thailand (2012–2023)

Year	Number of Hemodialysis Machines
2012	5,271
2013	5,598
2014	5,359
2015	6,638
2016	7,423
2017	7,830
2018	8,196
2019	8,804
2020	10,512
2021	11,045
2022	11,613
2023	12,353

Human Resources of Dialysis Centers

The number of full-time qualified physicians, dialysis nurse specialists, and trained nurses who completed 4- or 6-month short courses in hemodialysis and peritoneal dialysis in Thailand has consistently increased from 2018 to 2023, reflecting the rising burden of ESKD and the growing need for specialized renal care professionals, as shown in **Table 4.** By 2023, the data indicated the following totals for healthcare professionals:

- 931 full-time qualified physicians
- 2,048 dialysis nurse specialists
- 1,932 nurses trained in hemodialysis through 4- or 6-month short courses
- 282 nurses trained in peritoneal dialysis through 4- or 6-month short courses

This steady increase in the number of qualified professionals highlights the healthcare system's efforts to expand the workforce to meet the growing demand for dialysis treatments. The data also underscores the

importance of specialized training programs to equip healthcare workers with the necessary skills to manage the complexities of dialysis care, ultimately supporting improved outcomes for ESKD patients.

Table 4 Human Resources in Dialysis Centers Across Thailand

Category	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Full-time qualified physicians	482	782	716	722	799	931
Full-time dialysis nurse specialists	918	1,464	1,479	1,393	1,541	2,048
4/6 months short course hemodialysis trained nurses	1,089	1,767	1,724	1,930	1,913	1,932
4/6 months short course peritoneal dialysis trained nurses	132	229	181	157	165	282

Sharing Dialysis Center by Provider

The establishment of hemodialysis centers in Thailand has been predominantly within private and government centers, with a consistent increase in the number of centers from 2019 to 2023, as shown in **Table 5.** By 2023, data indicated that a total of 623 hemodialysis centers had been established in the private sector, while 467 centers were set up in the government sector across the country. This steady growth reflects ongoing efforts to expand dialysis services in both the private and government sectors to address the increasing demand for ESKD care. The higher number of private centers suggests a growing role for the private sector in providing dialysis services, while government centers continue to play a critical role in serving the broader population, particularly in rural and underserved areas.

Table 5 Growth in the Number of Dialysis Centers by Provider

Year	Government (HD)	Government (PD)	Private (HD)	Private (PD)	Non-Governmental Organizations (HD)	Non-Governmental Organizations (PD)
2019	378	197	416	-	12	2
2020	389	198	449	-	17	3
2021	413	197	494	-	18	3
2022	440	199	553	-	16	3
2023	467	203	623	-	16	3

HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis

However, peritoneal dialysis centers in Thailand have been exclusively established within government hospitals, with a consistent but slow increase in the number of centers from 2019 to 2023. This gradual rise in the number of peritoneal dialysis centers reflects the government's efforts to expand renal care services, particularly in response to the growing burden of ESKD. The slower pace of expansion, compared to hemodialysis centers, may be due to various factors such as infrastructure requirements, patient population, and the need for specialized training and equipment for peritoneal dialysis.

Status of Dialysis Center

The establishment of hemodialysis centers in Thailand has primarily occurred within in-hospital dialysis centers, though there has been a dramatic

increase in the number of out-hospital dialysis centers from 2019 to 2023, as shown in **Table 6.** By 2023, data indicated that a total of 780 hemodialysis centers were set up within in-hospital dialysis facilities, while 326 centers were established in out-hospital dialysis centers across the country. This shift highlights the growing trend of providing dialysis services outside traditional hospital settings, likely driven by the demand for more accessible treatment options and the expansion of outpatient services.

Table 6 Growth in the Number of Dialysis Centers by Type

Year	In-Hospitalized Dialysis Centers (HD)	In-Hospitalized Dialysis Centers (PD)	Out-Hospitalized Dialysis Centers (HD)	Out-Hospitalized Dialysis Centers (PD)
2019	640	199	166	-
2020	674	201	181	-
2021	718	200	207	-
2022	738	202	271	-
2023	780	206	326	-

HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis

In contrast, Thailand's peritoneal dialysis centers have been established exclusively within in-hospital settings, with a consistent, though slow, increase in the number of centers from 2019 to 2023. This gradual growth underscores the importance of hospital-based infrastructure for peritoneal dialysis, which requires specialized monitoring and support services. The limited expansion in the outpatient sector for peritoneal dialysis reflects the unique requirements for the modality, including patient selection, training, and care coordination.

Operation Type of Dialysis Center

The establishment of hemodialysis centers in Thailand has predominantly relied on in-house dialysis facilities. However, between 2019 and 2023, there was a significant increase in the number of centers offering outsourced dialysis services and private standalone clinics, as shown in **Table 7.** By 2023, data revealed that 587 hemodialysis centers were operated directly by in-house dialysis facilities, while 208 centers and 311 centers provided outsourced dialysis services and private standalone clinics, respectively, across the country.

Table 7 Growth in the Number of Hemodialysis Centers by Service Type

Year	In-house Government Hospital Centers	Outsourced Government Hospital Centers	In-house Private Hospital Centers	Outsourced Private Hospital Centers	Private Standalone Clinics	In-house Non-Governmental Organizations
2019	318	60	208	52	156	12
2020	321	68	215	62	172	17
2021	326	87	221	70	203	18
2022	328	112	228	74	251	16
2023	338	129	233	79	311	16

This notable growth in outsourced services highlights efforts to expand access to dialysis treatment, particularly in regions where establishing and managing in-house facilities is logistically or economically challenging. Furthermore, the number of private standalone clinics also increased substantially during this period.

Outsourced dialysis services and private standalone clinics have become essential strategies to address the rising care demand among ESKD patients. These approaches are crucial for improving access to life-saving dialysis treatments for patients in both urban and rural areas, ensuring that the growing need for ESKD care is met more effectively. This report has several notable strengths and limitations. One major strength lies in its comprehensive scope, as it leverages the TRT Registry, a national database, to provide a thorough analysis of dialysis services, resources, and infrastructure across the country. Additionally, the longitudinal nature of the data, spanning from 2018 to 2023, offers valuable insights into trends over time, enabling the identification of areas of growth and persistent challenges. The dataset is also highly detailed, encompassing demographic factors, regional distributions, equipment availability, and workforce metrics, collectively providing a holistic view of dialysis care in Thailand.

Limitations of the study

However, the study has certain limitations. It primarily relies on descriptive statistics, which restricts its ability to infer causal relationships or evaluate the effectiveness of specific interventions. While regional disparities in dialysis care are highlighted, the study does not deeply explore their underlying causes or propose targeted solutions for underserved areas. The analysis is also limited in its inclusion of patient-level data, lacking insights into critical outcomes such as quality of life or long-term clinical results. Moreover, while the study

emphasizes dialysis infrastructure and workforce metrics, it does not address broader factors affecting dialysis access, such as socioeconomic barriers or patient adherence. Another notable limitation is the exclusion of private-sector dynamics in peritoneal dialysis. However, the role of private providers in expanding hemodialysis services is acknowledged, and the reasons behind the exclusivity of government-operated peritoneal dialysis centers remain unexplored. Lastly, the data only extends to 2023, potentially missing the full impact of the 2022 policy changes, as these effects may take more time to materialize.

Conclusion

The rising prevalence of ESKD in Thailand highlights the increasing demand for renal replacement therapies, which has led to the expansion of hemodialysis and peritoneal dialysis centers across the country. With a steady increase in the number of dialysis machines, trained healthcare professionals, and healthcare facilities offering both in-house and outsourced dialysis services, Thailand's healthcare system is making significant strides to address the growing burden of ESKD. However, challenges remain, particularly concerning the capacity of the healthcare infrastructure to accommodate the projected rise in patient numbers. The implementation of the updated hemodialysis policy and the continued expansion of healthcare resources will be crucial in ensuring equitable and timely access to dialysis care for all patients. Continued monitoring through the TRT Registry and strategic planning are essential to optimize renal care delivery and meet the evolving needs of ESKD patients.

Acknowledgments

The Subcommittee on the Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) Registry of the Nephrology Society of Thailand would like to express its gratitude to the following: all nephrologists and staff members of the dialysis and transplant centers for their contributions, as well as the Thai Renal Replacement Therapy staff officers—Supaporn Namkaew, Nanthika Tathong, and Prayuth Damrongsuwat.

Data availability statement

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon request.

References

1. Chuengsaman P, Kasemsup V. PD First Policy: Thailand's Response to the Challenge of Meeting the Needs of Patients With End-Stage Renal Disease. Semin Nephrol 2017;37: 287-95.
2. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. Am J Nephrol 2021;52:98-107.
3. Premprasong A, Nata N, Tangwonglert T, Supasyndh O, Satirapoj B. Risk factors associated with mortality among patients on maintenance hemodialysis: The Thailand Renal Replacement Therapy registry. Ther Apher Dial 2024; 28:839-54.
4. Kanjanabuch T, Takkavatakarn K. Global Dialysis Perspective: Thailand. Kidney360 2020;1:671-5.
5. Yeung EK, Khanal R, Sarki A, et al. A global overview of health system financing and available infrastructure and oversight for kidney care. Nephrol Dial Transplant 2024;39:ii3-ii10.
6. Gray NA, Wolley M, Liew A, Nakayama M. Natural disasters and dialysis care in the Asia-Pacific. Nephrology (Carlton) 2015;20:873-80.
7. Tang SCW, Yu X, Chen HC, et al. Dialysis Care and Dialysis Funding in Asia. Am J Kidney Dis 2020;75:772-81.
8. Bayani DBS, Almirol BJQ, Uy GDC, et al. Filtering for the best policy: An economic evaluation of policy options for kidney replacement coverage in the Philippines. Nephrology (Carlton) 2021;26:170-7.
9. Afiatin, Khoe LC, Kristin E, et al. Economic evaluation of policy options for dialysis in end-stage renal disease patients under the universal health coverage in Indonesia. PLoS One 2017;12:e0177436.
10. Sangthawan P, Ingviya T, Thokanit NS, Janma J, Changsirikulchai S. Time-dependent incidence rates and risk factors for transferring to hemodialysis in patients on peritoneal dialysis under the Thai PD-First Policy. Perit Dial Int 2023;43:64-72.
11. Supaporn T. The Professor Emeritus Sa-nga Nilvarangkun, MD, Endowed Lectureship: National Policy & Sustainability on Thailand Dialysis Program. J Nephrol Soc Thail. 2025; 30(4): 241-7.
12. Morad Z, Choong HL, Tungsanga K, Suhardjono. Funding renal replacement therapy in southeast Asia: building public-private partnerships in Singapore, Malaysia, Thailand, and Indonesia. Am J Kidney Dis 2015;65:799-805.

Cognitive Impairment in Patients with Chronic Kidney Disease: A Literature Review

Piyawat Srikongmark, Surachet Vongsanim

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Abstract

Cognitive impairment is increasingly recognized in patients with chronic kidney disease (CKD), including those on kidney replacement therapy. Cognitive impairment is associated with a higher risk of hospitalization, dialysis withdrawal, and death. Understanding and early detection of this condition should attenuate these complications. CKD patients have more risk factors for developing cognitive impairment including traditional risk factors, CKD-related risk factors, and dialysis-related risk factors. These will affect through vascular dysfunction, impaired cerebral adaptation, chronic inflammation, and uremic toxins accumulation. Currently, effective therapy for cognitive impairment in CKD patients is somewhat limited. Therefore, understanding the mechanisms and avoiding the risk factors are the principal management to decrease the upcoming cognitive impairment.

Keywords: dementia; renal failure; ESKD; kidney failure; memory loss; cognition

Corresponding author: *Piyawat Srikongmark*
Email: *piyawat.sri1991@gmail.com*

Received: 17 December 2024; Revised: 19 January 2025; Accepted: 27 January 2025

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

ภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง: การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม

ปิยะวัฒน์ ศรีคงมาก และ สุรเชษฐ์ วงษ์นิ่ม

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ภาวะปริชานบกพร่อง (cognitive impairment) เป็นปัญหาสำคัญที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ภาวะนี้เพิ่มความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาล การหยุดการบำบัดทดแทนไต และอัตราการเสียชีวิต การเข้าใจและการตรวจพบความผิดปกติโดยเร็วน่าจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ได้ เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปริชานบกพร่องสูงขึ้น ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากโรคไตเรื้อรัง และที่เกิดจากการบำบัดทดแทนไตโดยตรง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อระดับปริชานผ่านกลไกทางด้านหลอดเลือด การสูญเสียการปรับตัวของสมอง การอักเสบ และของเสียยูรีเมียคั่งในสมองทำให้เกิดความผิดปกติตามมา ปัจจุบันไม่มีวิธีการรักษาที่สามารถรักษาภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้สำเร็จ ดังนั้น การเข้าใจถึงกลไกและป้องกันปัจจัยในการเกิดโรค จึงเป็นวิธีการหลักที่จะช่วยลดการเกิดภาวะปริชานบกพร่องได้ในอนาคต

คำสำคัญ: สมองเสื่อม; ไตวาย; ไตเสื่อม; ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย; ความจำเสื่อม; ฟอกเลือด

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขและพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในปัจจุบัน นำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนและผล กระทบหลายด้าน โดยเฉพาะเมื่อการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease; ESKD) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีค่าใช้จ่ายสูง เป็นภาระต่อผู้ป่วย ครอบครัว และเศรษฐกิจของประเทศ[1] ข้อมูลจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2565 พบว่า มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3 และ 4 จำนวนหลายล้านคน และระยะ 5 ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 170,000 ราย โดยสาเหตุที่พบบ่อย คือ โรคเบาหวาน และภาวะความดันโลหิตสูง[2]

ปริชานหรือการรับรู้ (cognition) เป็นหนึ่งในหน้าที่หลักของสมอง โดยจะเกี่ยวกับการเรียนรู้ ความจำ และการตอบสนอง พบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีปัญหาเกี่ยวกับความจำ มีความยากลำบากในการเข้าใจ รวมไปถึงการสื่อสาร ส่งผลเสียต่อกิจวัตรประจำวันและทางด้านจิตใจ จนอาจพัฒนาความรุนแรงไปเป็นโรคจิตเวชได้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบภาวะสมองเสื่อมได้มากกว่าประชากรทั่วไปที่ระดับอายุเดียวกันถึง 3 เท่า (**รูปที่ 1**) ซึ่งนำไปสู่อัตราการนอนโรงพยาบาล การหยุดการรักษาบำบัดทดแทนไต และอัตราตายที่เพิ่มมากขึ้น[3]

ภาวะปริชานบกพร่องมีระดับความรุนแรงตั้งแต่ภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) ไปจนถึงภาวะสมองเสื่อม (dementia) โดยภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อย หมายถึง ผู้ป่วยมีปัญหาทางด้านปริชาน (cognition) ร่วมกับตรวจการทำงานของปริชาน (cognitive function) บกพร่อง แต่ไม่ทำให้สูญเสียหน้าที่การทำงานหรือการเข้าสังคมอย่างชัดเจน เหมือนในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม ส่วนภาวะสมองเสื่อม (dementia) คือ ภาวะที่สมรรถภาพการทำงานของสมองถดถอยบกพร่องในด้านปริชาน ได้แก่ ความจำ การตัดสินใจ การวางแผน การรับรู้ด้านมิติสัมพันธ์ (visuospatial function) การใช้ภาษา สมาธิ หรือความใส่ใจ ความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสังคมรอบตัว โดยมีผลกระทบต่อความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน การทำงาน และการเข้าสังคม แต่ต้องไม่มีอาการสับสน (delirium) โรคซึมเศร้า โรคทางจิตเวชเรื้อรัง (mental disorder) หรือวิตก

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *ปิยะวัฒน์ ศรีคงมาก*
อีเมล: *piyawat.sri1991@gmail.com*

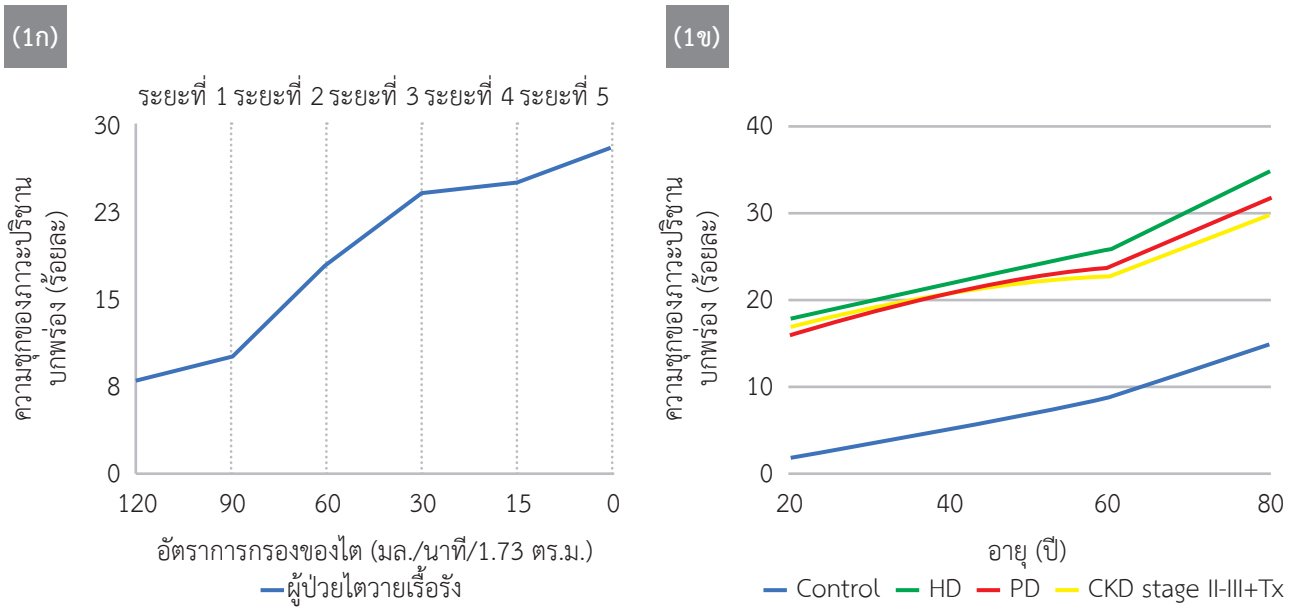
รับบทความ: 17 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 19 มกราคม 2568; รับตีพิมพ์: 27 มกราคม 2568

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

กังวลรุนแรงขณะวินิจฉัย[4]

จากการศึกษาติดตามประชากรประมาณ 6 ปี พบภาวะปริชานบกพร่องตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะแรก ๆ โดยมักจะสูญเสียทักษะด้านการบริหารจัดการ (executive function) อย่างไรก็ตาม ระยะของโรคไตเรื้อรังและความรุนแรงของภาวะปริชานบกพร่องยังไม่มีความสัมพันธ์เป็นที่ชัดเจน หลังจากมีการควบคุมปัจจัยทางด้านอายุแล้ว พบว่า การตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ และระยะเวลาที่ผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรัง สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะปริชานบกพร่อง[5]

ปัจจุบันมีวิธีการบำบัดทดแทนไตหลายแบบซึ่งส่งผลต่อระดับปริชานแตกต่างกัน ได้แก่ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) หรือการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) แม้การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้องจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียได้พอกัน แต่การล้างไตทางช่องท้องส่งผลดีต่อระดับปริชานได้มากกว่า ตรงข้ามกับการปลูกถ่ายไตซึ่งเป็นวิธีที่จะช่วยป้องกันระดับปริชานบกพร่องแม้จะไม่เท่ากับในคนปกติ[5]



รูปที่ 1 ความชุกของภาวะปริชานบกพร่อง[5]

(1ก) จำแนกตามอัตราการกรองของไต และ (1ข) จำแนกตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและได้รับการบำบัดทดแทนไต

ดัดแปลงมาจาก Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. Nat Rev Nephrol. 2020;16(8):452-69.

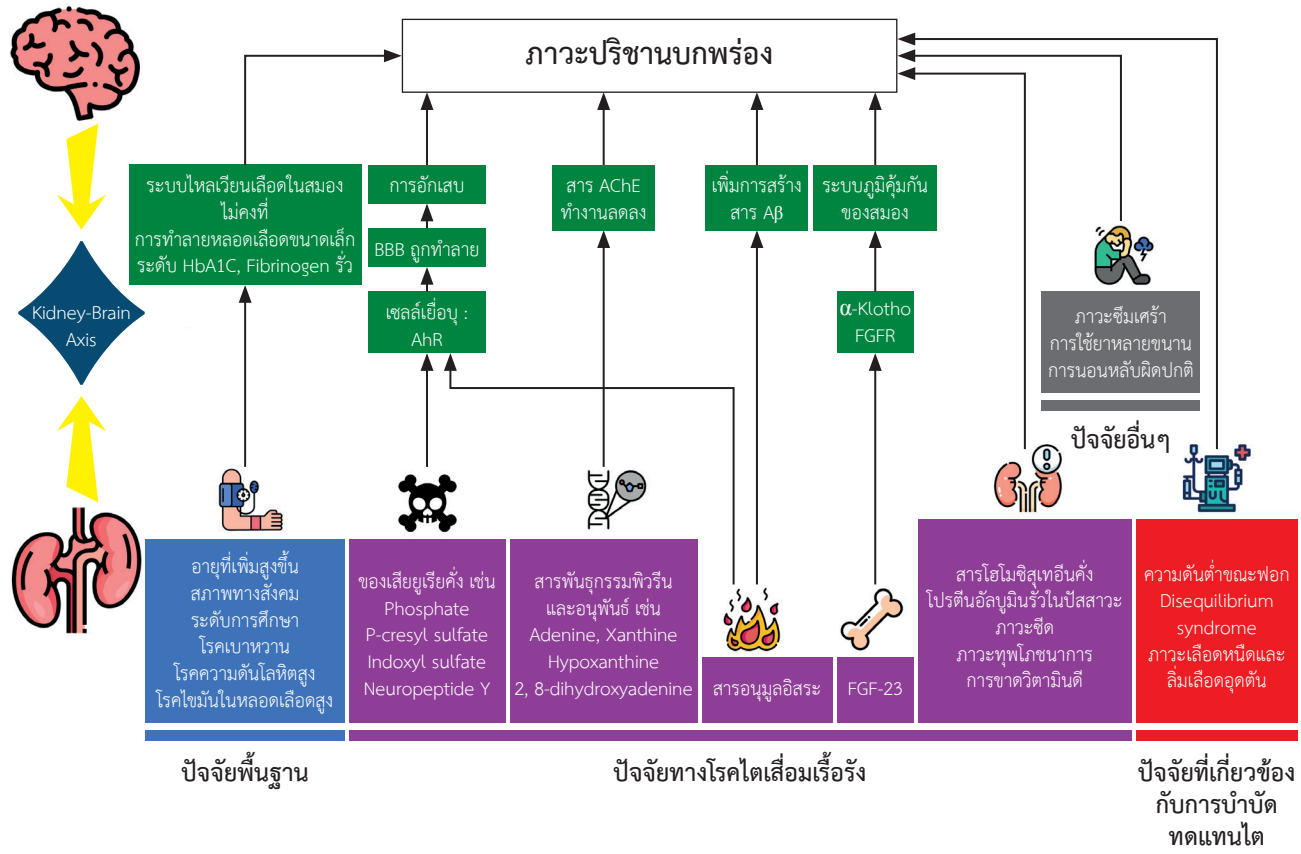
HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; CKD, chronic kidney disease; TX, kidney transplant recipients

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1. ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป (traditional risk factors) ได้แก่ อายุ เพศหญิง โรคทางพันธุกรรม ระดับการศึกษา โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจและหลอดเลือด[8-10]
2. ปัจจัยเสี่ยงจากโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ ปริมาณโปรตีนแอลบูมินในปัสสาวะ[10] ระดับค่าการทำงานของไตและการคั่งของของเสียในร่างกาย ภาวะอักเสบในร่างกาย ภาวะทุพโภชนาการ และภาวะซีด
3. ปัจจัยเสี่ยงจากการบำบัดทดแทนไต เช่น ประเภทและระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ความแปรปรวนของความดันโลหิตขณะฟอกเลือด และการได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลังปลูกถ่ายไต

กลไกการเกิดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาวะปริชานบกพร่องเกิดจากหลายกลไก (**รูปที่ 2**) แต่การศึกษานั้นอาจจำเป็นต้องอาศัยระยะเวลานาน ปัจจัยบางอย่างอาจจะส่งผลต่อระดับปริชานในระยะสั้น ได้แก่ สารอนุมูลอิสระ ความผิดปกติของอิเล็กโตรไลต์และสมดุลกรดเบส ยา และของเสียยูรีเมีย ส่วนปัจจัยบางอย่าง เช่น การสะสมของสารอะไมลอยด์ การอักเสบเรื้อรัง หลอดเลือดที่ผิดปกติ ภาวะทุพโภชนาการ และภาวะโลหิตจาง อาจจะใช้ระยะเวลาเดือนถึงปีจึงจะส่งผลต่อระดับปริชาน[5] โดยกลไกที่สามารถเป็นไปได้ ดังนี้



รูปที่ 2 ปัจจัยและกลไกการเกิดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[1]

ดัดแปลงมาจาก Xie Z, Tong S, Chu X, Feng T, Geng M. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: The Kidney-Brain Axis. Kidney Dis (Basel). 2022;8(4):275-85.

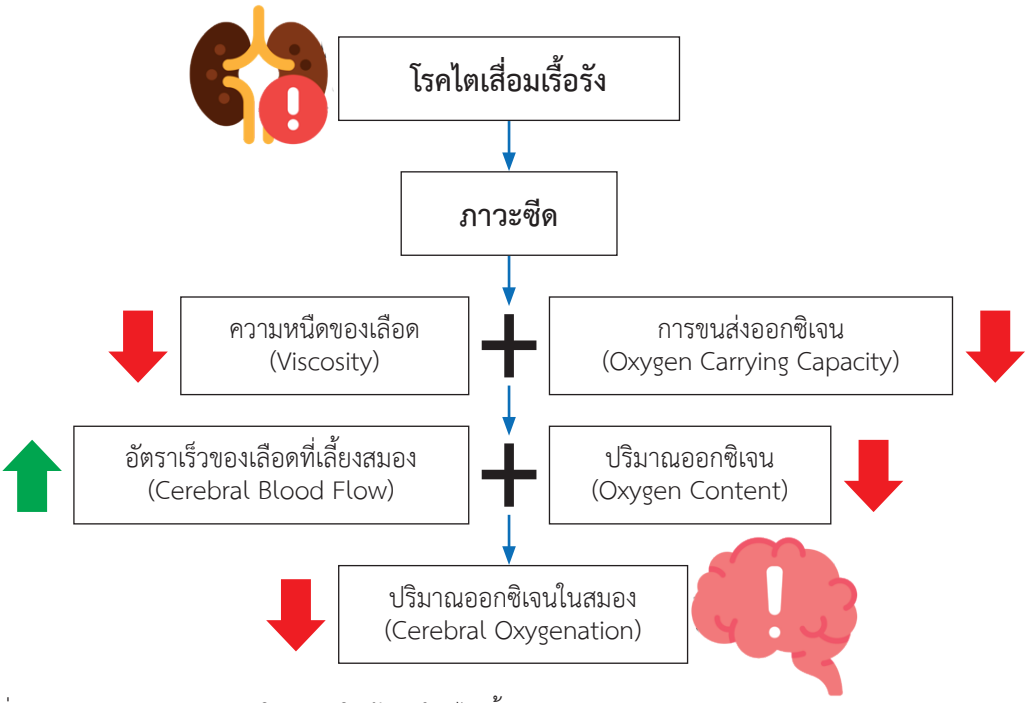
HbA1C, Hemoglobin A1C; BBB, Blood-Brain Barrier; AChE, Acetylcholinesterase; Aβ, Amyloid beta peptide; FGFR, Fibroblast Growth Factor Receptor

ความผิดปกติของหลอดเลือด (vascular dysfunction)

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสามารถพบสารของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด เช่น soluble VCAM1, thrombomodulin และ ICAM1,3 มากขึ้น[11] ซึ่งบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของหลอดเลือด ส่งผลให้ของเสียยูรีเมียผ่านเข้าสู่สมองได้มากขึ้น นอกจากนั้น ยังพบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดชั้นกลาง (medial arterial stiffness) โดยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีความผิดปกติของหลอดเลือดแดงสูงขึ้น ทั้งเกิดจากโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อน อาทิ การมีคราบหินปูนสะสมในหลอดเลือด (vascular calcification) ซึ่งภาวะเหล่านี้เป็นกลไกนำไปสู่การเกิดภาวะปริชานบกพร่องมากขึ้น

การสูญเสียการควบคุมอัตราไหลเวียนเลือดในสมอง (impaired cerebral blood flow autoregulation)

จากภาพการตรวจสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบมีจุดเข้มกระจายทั่วสมองแสดงถึงการขาดเลือดขนาดเล็กเป็นหย่อมภายในเนื้อสมอง สาเหตุเป็นจากเซลล์บุหลอดเลือดหรือเซลล์สมองทำงานผิดปกติ ทำให้การแลกเปลี่ยนสารภายในหลอดเลือดและเซลล์สมองผิดปกติ ส่งผลให้อัตราไหลเวียนเลือดเพื่อนำออกซิเจนไปเลี้ยงสมองลดต่ำลง[12] แม้ภาวะโลหิตจางจะทำให้เลือดหนืดลดลง และอัตราไหลเวียนเลือดไปสมองมากขึ้น แต่ด้วยความจุออกซิเจนในเม็ดเลือดแดงที่ต่ำลง จึงทำให้ปริมาณรวมออกซิเจนในสมองลดลงตามไปด้วย ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงของภาวะปริชานบกพร่องดัง**รูปที่ 3** การศึกษาการให้ฮอร์โมนกระตุ้นเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งมีภาวะโลหิตจางพบว่าช่วยเพิ่มระดับปริชานได้[13] แต่การได้รับฮอร์โมนกระตุ้นเม็ดเลือดแดงในปริมาณมากเกินไปจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดสมองแตกซึ่งส่งผลเสียทางอ้อมต่อปริชานเช่นกัน[14]



รูปที่ 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อปริมาณออกซิเจนในสมองในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[15]
ดัดแปลงมาจาก Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2020; 319(5):F782-91

ระบบกลิมพาติก (glymphatic system)

ระบบกลิมพาติกเป็นระบบที่สร้างขึ้นโดยเซลล์เกลีย (glial cell) ซึ่งเป็นเซลล์ที่ติดกับเซลล์สมองทำหน้าที่เป็นเซลล์พี่เลี้ยงให้เซลล์สมองทำงานดีขึ้น โดยระบบกลิมพาติกนี้ทำหน้าที่กำจัดสารพิษที่เกิดขึ้นภายในสมอง เช่น เบต้าอะไมลอยด์ (beta amyloid) เทาโปรตีน (TAO protein) และจะทำงานในช่วงหลับลึก การทำงานของระบบกลิมพาติกลดลงร่วมกับการนอนหลับที่ผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นำไปสู่การสะสมของของเสียในเซลล์สมอง จนทำให้เกิดภาวะปริชานบกพร่องและโรคสมองเสื่อม[16]

ภาวะของเสียยูรีเมียคั่ง (uremic toxins) และการอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammation)

ปัจจุบันข้อมูลของของเสียยูรีเมียมีมากกว่า 75 ชนิด แต่มีบางชนิดที่ส่งผลต่อระบบประสาท เช่น FGF-23, hippuric acid, IL-6, TNF, indoxyl sulfate, P-cresyl sulfate, leptin, neuropeptide Y, methylglyxol และ asymmetric dimethyl arginine เป็นต้น โดยมีผลต่อระบบประสาทแตกต่างกันอาจจะทำให้เซลล์สมองทำงานผิดปกติ เกิดการอักเสบในเซลล์สมอง ทำลายเซลล์สมองตั้งต้น[5] ยกตัวอย่างสารบางชนิดที่พบบ่อย เช่น ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แม้ยังไม่มีหลักฐานบ่งชัดว่าส่งผลต่อระบบประสาท[17] แต่ผลทางอ้อมคือทำให้ alkaline phosphatase (ALP) สูงขึ้น ซึ่งนอกจากจะพบที่ตับ กระดูก และไตแล้ว ยังส่งผลให้ระดับแคลเซียมในเซลล์สมองเพิ่มมากขึ้นและเซลล์ตายในที่สุด[18]

อนุพันธ์ของสารพันธุกรรมพิวรีน (purine nucleotides) กรดยูริก รวมถึงสารเมแทโบไลต์ (metabolites) เช่น adenine, hypoxanthine, xanthine ที่เพิ่มขึ้นจากการทำงานของไตที่ลดลง สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ acetylcholinesterase (AChE) รวมถึงสารโฮโมซิสเตอีน (homocysteine) ที่พบมากขึ้น ส่งผลทำให้สารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นและทำให้ภาวะปริชานแย่ลง[19]

การเพิ่มขึ้นของสาร FGF-23 เพิ่มความเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม[20] ส่งผลทำให้สาร αKlotho ลดต่ำลง ซึ่งสารชนิดนี้ทำหน้าที่ปกป้องเซลล์สมอง ช่วยคงความแข็งแรงของผนังกั้นระหว่างระบบประสาทและหลอดเลือด[21] และช่วยในการตอบสนองของสารซีโรโทนิน (serotonin) ต่อตัวรับได้ดีขึ้น[22] จากการศึกษาพบว่าการลดลงของ αKlotho ส่งผลในกระบวนการของเซลล์สมองในส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และซีรีเบลลัม (cerebellum) มีผลต่อความจำ การควบคุมพฤติกรรม และการเคลื่อนไหว[23,24]

การอักเสบเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[25] จากการตรวจพบค่าการอักเสบ เช่น interleukin-1 (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) และ tumor necrosis factor–α (TNF-α) เพิ่มสูงขึ้น แปรผกผันกับค่าการทำงานของไต[26] ซึ่งมีการศึกษาพบว่าค่า CRP และ fibrinogen ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับปริชานที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[27,28]

ภาวะพร่องวิตามินดีนำไปสู่การเกิดผลเสียหลายอย่าง เช่น

กล้ามเนื้ออ่อนแรง กระดูกพรุน เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคสมองและหลอดเลือด เพิ่มสารอนุมูลอิสระ เกิดการอักเสบเรื้อรัง ยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และส่งผลต่อระบบประสาท[29] นอกจากนั้นยังพบว่าทำให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดทำงานผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอีกด้วย[30]

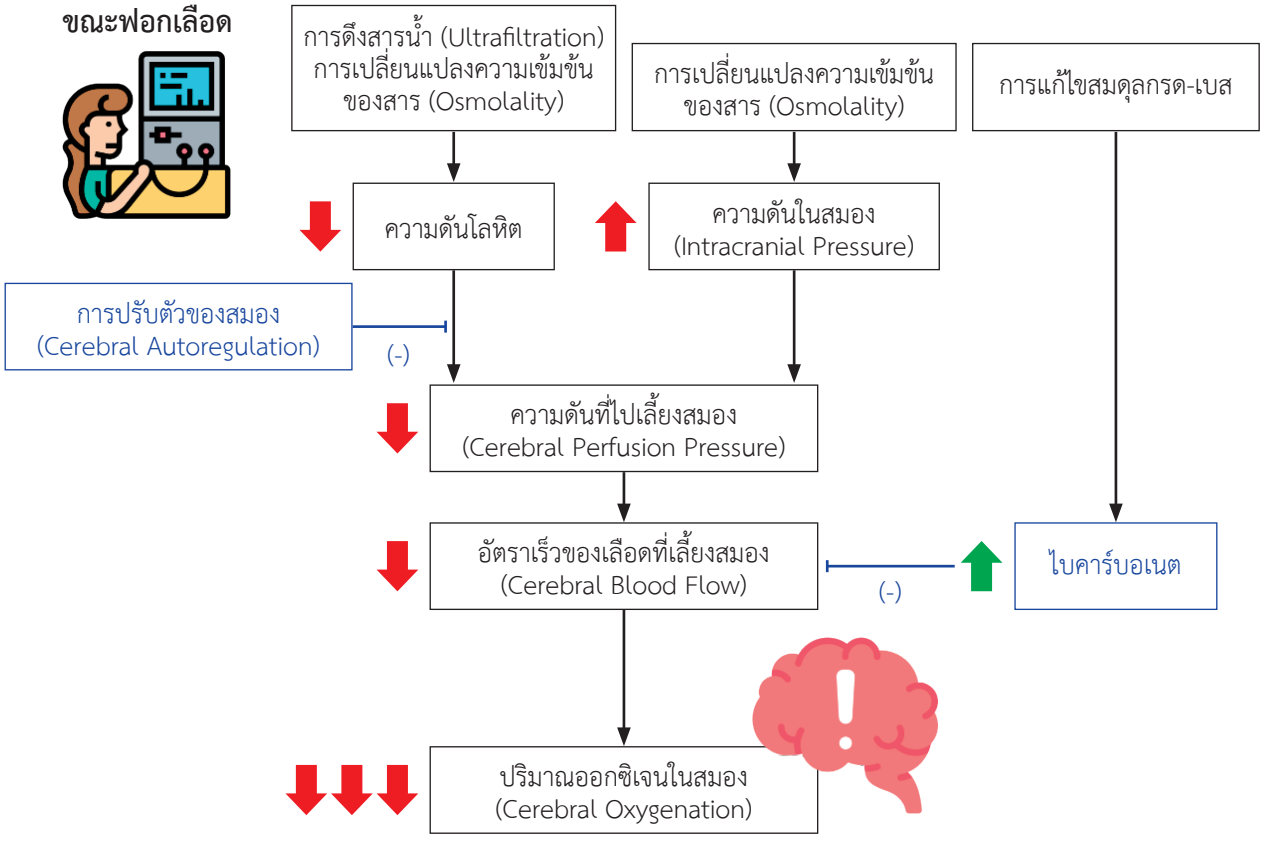
ปัจจัยจากการรักษาบำบัดแทนทางไต (kidney replacement therapy-related factors)

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การที่เลือดจากผู้ป่วยเข้าเครื่องฟอกในปริมาณมากและรวดเร็ว ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของสมองแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง[31,32] แม้ขณะฟอกเลือดจะมีสัญญาณชีพคงที่ก็ตาม เนื่องจากสมองบวมจากการที่น้ำเข้าเซลล์สมองและจากการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารยูเรีย[33] จากการวัดอัตราไหลเวียนของหลอดเลือดสมองพบว่าลดลงร้อยละ 10 ในระหว่างการฟอก[34] ส่วนในระยะยาวจะพบว่าทุก ๆ ความดันโลหิตที่ลดลง 10 มิลลิเมตรปรอทในระหว่างการฟอก จะเพิ่มอัตราการขาดเลือดร้อยละ 3 และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่เกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกสัมพันธ์กับปริชานที่ลดลงเมื่อติดตามไป 12 เดือน[35] นอกจากนั้นการได้ยาละลายลิ่มเลือดในขณะฟอกอาจทำให้เกิดจุดเลือดออกขนาดเล็กในสมอง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในขนาดใหญ่ได้[36]

นอกจากนั้น ขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ปริมาณออกซิเจนในสมองจะลดลงอย่างมากจากกลไกการดึงสารน้ำและการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสาร ส่งผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำชั่วขณะและเกิดความดันภายในสมองสูง ทำให้ความดันที่ไปเลี้ยงสมองลดน้อยลง ส่งผลเสียต่อสมองมากยิ่งขึ้น ดังแสดงใน**รูปที่ 4**

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแม้จะขจัดสารที่ละลายในน้ำและช่วยลดภาวะของเสียยูรีเมียคั่งในสมอง แต่ก็ไม่สามารถขจัดของเสียยูรีเมียขนาดกลาง และของเสียที่จับกับโปรตีนได้ ยกตัวอย่างเช่น Neuropeptide Y ส่งผลให้เกิดความเสื่อมของเซลล์สมองตามมา[37]



รูปที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อปริมาณออกซิเจนในสมองในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม[15]
ดัดแปลงมาจาก Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2020; 319(5):F782-91

การล้างไตทางช่องท้อง

การล้างไตทางช่องท้องช่วยคงภาวะปริชานและลดความเสี่ยงของโรคสมองเสื่อมได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม[38] เพราะหลักการล้างไตทางช่องท้องจะค่อย ๆ แลกเปลี่ยนของเสียออกจากร่างกาย ไม่มีการใช้ยาละลายลิ่มเลือดระหว่างการฟอก ขจัดของเสียยูรีเมียขนาดใหญ่ชนิดที่จับกับโปรตีนทางปัสสาวะได้ดีกว่า แต่ยังไม่มีข้อสรุปจากหลักฐานเชิงประจักษ์จากงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial)

การปลูกถ่ายไต

เป็นวิธีเดียวที่มีข้อมูลว่าอาจจะช่วยเพิ่มปริชานภายใน 6-12 เดือน และจะคงอยู่ไปตลอด จากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เปรียบเทียบภาวะปริชานในผู้ป่วยก่อนและหลังปลูกถ่ายไต หรือเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่า ปริชานทั่ว ๆ ไป ความเร็วและการเคลื่อนไหว การให้เหตุผลเชิงปริภูมิ (spatial reasoning) และความจำ (memory) จะดีขึ้น แต่ในส่วนของความสามารถด้านการบริหารจัดการ การสื่อสารและความเข้าใจทางภาษา (verbal ability) จะยังคงเดิม แต่ทักษะทั้งหมดเหล่านี้จะยังคงต่ำกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป นอกจากนั้นแล้วยากดภูมิคุ้มกันอาจจะมีส่วนทำให้เกิดภาวะปริชานบกพร่องได้[39]

การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อมและภาวะปริชานบกพร่อง

ภาวะปริชานบกพร่องเป็นภาวะที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของความชราและภาวะสมองเสื่อม โดยอาการแสดงนั้นส่วนใหญ่เป็นอาการของภาวะความจำที่ผิดปกติ (amnesia) หรือเป็นความสามารถทางด้านอื่นของสมองที่ผิดปกติก็ได้ เช่น ความผิดปกติของการใช้ภาษา (aphasia) ความผิดปกติในการบริหารจัดการ การสูญเสียทักษะในการทำกิจกรรม (apraxia) เป็นต้น โดยอาการดังกล่าวข้างต้นนี้ไม่ส่งผลกระทบต่อการทำกิจวัตรพื้นฐานและสภาพจิต ซึ่งยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อย หรือตาม DSM-V (Diagnostic and statistical manual mental disorders, fifth edition) เรียกว่า mild neurocognitive disorder คือ มีหลักฐานที่บ่งบอกว่ามีภาวะการทำงานของสมองบกพร่องลงจากเดิมในด้านต่าง ๆ ตั้งแต่ 1 ด้านขึ้นไป ได้แก่ ความใส่ใจเชิงซ้อน (complex attention) ความสามารถในการบริหารจัดการ การเรียนรู้และความจำ การใช้ภาษา การรับรู้ด้านมิติสัมพันธ์ และความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสังคมรอบตัว แต่ยังสามารถประกอบกิจวัตรประจำวันที่ต้องใช้อุปกรณ์ได้ปกติ แต่ถ้ารบกวนกิจวัตรประจำวันและไม่ใช่โรคทางจิตเวชหรือภาวะสับสน จึงให้การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม[4]

แนวทางการประเมินภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

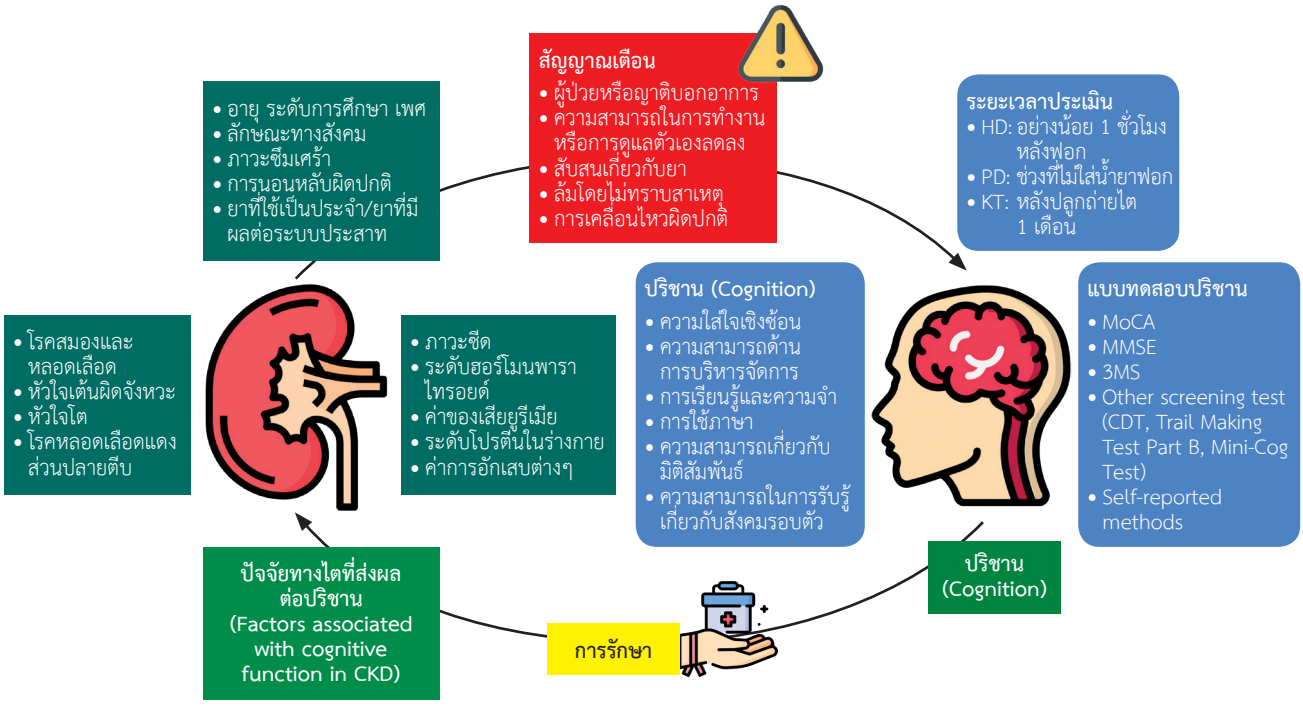
เนื่องจากภาวะปริชานบกพร่องส่งผลกระทบต่อตัวผู้ป่วยและเป็นภาระของผู้ดูแล การตรวจคัดกรอง ปริชานจึงเป็นประโยชน์ที่จะนำมาใช้ เพื่อให้ผู้ป่วยมีการปฏิบัติตัวเพื่อชะลอการเสื่อมของไต สามารถระบุสาเหตุของภาวะปริชานบกพร่องที่สามารถแก้ไขได้ เข้าใจการปรับเปลี่ยนการใช้ยา และสามารถให้ความรู้แก่ผู้ดูแลได้อย่างเหมาะสม[40] โดยแสดงแนวทางการประเมินภาวะปริชานดัง**รูปที่ 5**

รูปที่ 5 แนวทางการประเมินภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แบบประเมินปริชาน

จากงานวิจัยรูปแบบการศึกษาไปข้างหน้า (cohort studies) เปรียบเทียบการใช้ MMSE, Modified Mini-Mental State Exam (3MSE) , MoCA, Trail Making Test (TMT) Part B, Mini-Cog Test ในผู้ป่วยไตเรื้อรังได้ข้อสรุปว่า MoCA test เป็นเครื่องมือที่มีค่าความแม่นยำและมีความไวและความจำเพาะสูงสุดที่ใช้วินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม (คะแนนน้อยกว่า 25 วินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม)[41] นอกจากนั้นยังมีแบบทดสอบอื่นที่นิยมใช้ เช่น Mini-Mental State Exam แต่มีข้อจำกัดในการประเมินทักษะการบริหารจัดการ ส่วน KDQOL-cognitive function subscaleเป็นเพียงแบบสอบถามจึงมีข้อจำกัดด้านความไวในการวินิจฉัย[40]

ช่วงเวลาในการประเมินปริชานเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการวินิจฉัย เนื่องจากการประเมินในช่วงก่อนหรือขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยอาจมีสัญญาณชีพไม่คงที่ ค่าเกลือแร่และค่าของเสียยังไม่เข้าสู่สมดุล ต่างจากผู้ป่วย ล้างไตทางช่องท้องที่มีสัญญาณชีพคงที่กว่า และสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในช่วงเดือนแรกอาจจะยังไม่เหมาะสม เนื่องจากเพิ่งได้รับการผ่าตัดและมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในปริมาณสูง ร่วมกับการทำงานของไตยังไม่กลับสู่ปกติ[40] จึงมีข้อสรุปดัง **รูปที่ 6**



รูปที่ 6 การประเมินภาวะปริชานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[40]

ดัดแปลงมาจาก Pépin M, Ferreira AC, Arici M, Bachman M, Barbieri M, Bumblyte IA et al; A CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. Nephrol Dial Transplant. 2021;37(Suppl 2):ii23-32

แนวทางการรักษาภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การดูแลรักษาควรมุ่งเน้นเพื่อลดความรุนแรงของภาวะปริชานบกพร่อง เริ่มตั้งแต่การป้องกันปัจจัยเสี่ยงทางโรคสมองและหลอดเลือด หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีฤทธิ์กล่อมประสาท ยานอนหลับและการได้รับยาหลายชนิด ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อเพิ่มคุณภาพการนอน เสริมสร้างกิจกรรมเพื่อฝึกสมอง รักษาภาวะซึมเศร้า ส่งเสริมการบำบัดจิตใจ และการออกกำลังกาย[6] นอกจากนั้นการรักษาอื่นที่มีข้อมูลในปัจจุบันดัง**ตารางที่ 1**

การรักษาเฉพาะ

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม[50]

ในระยะแรกที่สมองขาดเลือด มีบางเซลล์ยังไม่ตายและสามารถกลับมาปกติได้ โดยส่วนใหญ่ใช้ระยะเวลา 12-14 วัน ดังนั้นในกรณีที่สมองบวมเยอะ แนะนำให้ใช้เครื่องฟอกเลือดชนิดต่อเนื่อง (continuous kidney replacement therapy; CKRT)

การสั่งการรักษา: ในช่วงแรกให้ฟอกเลือด 2 ชั่วโมง ความเร็วการไหลของเลือด (blood flow rate) ไม่เกิน 200 มิลลิลิตรต่อนาที ปรับระดับโซเดียมให้สูงกว่าในเลือดน้อยกว่า 10 mEq/L ใช้

น้ำยาฟอกเลือดที่มีไบคาร์บอเนต 30 mEq/L ปรับแคลเซียมอยู่ หลีกเลี่ยงการดึงสารน้ำในปริมาณมาก
ในระดับสูง ใช้อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียสหรือเท่ากับอุณหภูมิกาย[50]

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แนวทางการรักษา	กลไกการป้องกัน	ผลต่อปริชาน
ควบคุมความดันโลหิต (Systolic BP < 120 mmHg)[42]	ลดการเกิดโรคทางหลอดเลือดและสมอง	ไม่สามารถลดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วย CKD ได้
ใช้ยา ACE inhibitor the Angiotensin receptor blocker[43]	ลดระดับโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ	ช่วยชะลอการเสื่อมของปริชานในผู้ป่วย CKD
โภชนาการบำบัด[5] • วิตามินบี และ โฟเลต (Folate) • แอลคาร์นิทีน (L-Carnitine) • วิตามินดี • วิตามินอี • โอเมก้า 3 หรืออาหารเมดิเตอร์เรเนียน • ธาตุเหล็ก	• เพื่อลดระดับสารโฮโมซิสเทอีน • เร่งการเผาผลาญไขมัน ลดระดับไขมันในเลือด • รักษาภาวะวิตามินดีพร่อง • สารต้านอนุมูลอิสระ • ลดระดับไขมันในเลือด ลดความดันโลหิต • เพิ่มปริมาณธาตุเหล็กในร่างกาย	• ไม่ลดภาวะปริชานบกพร่องใน CKD • ลดภาวะปริชานบกพร่องในสัตว์ ไม่มีข้อมูลในคน • ยังไม่มีข้อมูลป้องกันภาวะปริชานบกพร่องใน CKD • ชะลอการเสื่อมของปริชานในคนทั่วไปและผู้ป่วยอัลไซเมอร์แต่ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD • ปกป้องภาวะปริชานได้เล็กน้อย ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD • ยังไม่มีข้อมูลป้องกันภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วย CKD
ยาที่ใช้ในรักษาโรคไตเสื่อมเรื้อรัง • ฮอร์โมนกระตุ้นเม็ดเลือดแดง (Erythropoietin)[13] • Hypoxic Inducible Factors (HIF) Stabilizers • ยาลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (Calcimimetics)[44]	• เพิ่มระดับเม็ดเลือดแดง • เพิ่มระดับเม็ดเลือดแดง • ลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์	• ช่วยลดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วย CKD • ยังไม่มีข้อมูล • มีเพียงรายงานเดียวที่ช่วยลดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วย CKD ได้
ยาที่ลดการอักเสบในสมอง • Canakinumab[45] • Colchicine[46]	• Anti-IL-1β antibody ลดการอักเสบในหลอดเลือด • ลดการอักเสบของผนังหลอดเลือดในสมอง	• สามารถลดขนาดเลือดออกในสมองและภาวะสมองบวมได้ในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีข้อมูลในคน • ช่วยปกป้องสมองและลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในคนทั่วไป ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD
ยาที่ใช้ในการรักษาโรคสมองเสื่อม[47] เช่น Memantine, Acetylcholinesterase inhibitors (Donepezil)	ปรับสมดุลของสารเคมีในสมอง	เป็นยาที่ FDA อนุมัติใช้รักษาโรคสมองเสื่อมในคนทั่วไป แต่ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD
ยากดภูมิคุ้มกันชนิด mTOR inhibitor (Everolimus)[48]	ใช้เพื่อยับยั้งการทำงานของเซลล์บางชนิดเพื่อป้องกันการเกิดการปฏิเสธไตใหม่ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต	มีข้อมูลช่วยเพิ่มการขจัดของเสียยูรีเมียผ่านทางระบบกลิมพาติก จึงช่วยเพิ่มปริชานในหนูทดลอง แต่ยังไม่มีข้อมูลในคน
การใช้วิธีการรักษาเพื่อควบคุมสัญญาณชีพให้คงที่ขณะฟอกเลือด • การฟอกเลือดมากกว่า 6 ครั้งต่อสัปดาห์ (Intensive HD)[49] • การปรับลดอุณหภูมิขณะฟอกเลือด (Cooler dialysate)[50]	• เพื่อเพิ่มการขจัดของเสีย • เพื่อช่วยลดการเกิดความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด	• ไม่ลดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วย HD • มีข้อมูลช่วยลดรอยโรคในสมองเนื้อสีขาว (White Matter Lesions) แต่ยังไม่ลดภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วย HD

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับ มีข้อมูลสำหรับการฟอกเลือดในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal hemodialysis) มีประโยชน์เล็กน้อย แต่ไม่เพิ่มระยะเวลาในการนอนหลับ

การล้างไตทางช่องท้อง[50]

หลีกเลี่ยงการใส่น้ำยามากกว่า 2 ลิตร และหลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาที่มีสารละลายกลูโคสสูงมากกว่าร้อยละ 3.86 เพื่อหลีกเลี่ยงการเพิ่มขึ้นของความดันในช่องท้อง ควรใช้วิธี tidal peritoneal dialysis (TPD) เพื่อลดความดันในช่องท้อง

สรุป

ภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเป็นปัญหาที่สำคัญและพบมากขึ้น ส่งผลกระทบต่อตัวผู้ป่วย ผู้ดูแล ค่าใช้จ่ายในการรักษารวมถึงระบบสาธารณสุข เพิ่มอัตรานอนโรงพยาบาล การหยุดรักษาบำบัดทดแทนไตและอัตราตาย การเข้าใจถึงปัจจัยและกลไกการดำเนินโรคจะทำให้แพทย์ผู้ดูแลตระหนักถึงปัญหาและให้การรักษาได้รวดเร็ว การศึกษาในอนาคตควรมุ่งเน้นถึงการลดปัจจัยการเกิดโรคเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะปริชานบกพร่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Xie Z, Tong S, Chu X, Feng T, Geng M. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: The Kidney-Brain Axis. Kidney Dis (Basel). 2022;8(4):275-85.
2. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พ.ศ.2565 [Internet]. Available from: https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2024/10/New-Annual-report-2021-2022.pdf
3. Lin YT, Wu PH, Liang SS, Mubanga M, Yang YH, Hsu YL et al. Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. Sci Rep. 2019;9(1):20388
4. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม, ในแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม. กรุงเทพฯ: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2564. หน้า 29-30.
5. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. Nat Rev Nephrol. 2020;16(8):452-69.
6. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. Am J Kidney Dis. 2019;74(6):782-90.
7. Brodski, J., Rossell, S. L., Castle, D. J. & Tan, E. J. A systematic review of cognitive impairments associated with kidney failure in adults before natural age-related changes J Int Neuropsychol Soc. 2019;25:101–14.
8. O'Lone, E. et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016;67:925–35.
9. Harhay, M. N. et al. Cognitive impairment in non– dialysis-dependent CKD and the transition to dialysis: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis. 2018;72:499–508.
10. Chu, N. M. et al. Frailty and changes in cognitive function after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2019;30:336–45.
11. Gennip ACEV, Broers NJH, Meulen KJT, Canaud B, Christiaans MHL, Cornelis T et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation in the transition to renal replacement therapy. PLoS One. 2019;14(9):e0222547
12. Tamura MK, Pajewski NM, Bryan RN, Weiner DE, Diamond M, Van Buren P et al; SPRINT Study Research Group. Chronic kidney disease, cerebral blood flow, and white matter volume in hypertensive adults. Neurology. 2016;86(13):1208-16.
13. Singh NP, Sahni V, Wadhwa A, Garg S, Bajaj SK, Kohli R et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. Hemodial Int. 2006;10(3):267-73.
14. Pérez-García R, Varas J, Cives A, Martín-Malo A, Aljama P et al. Increased mortality in haemodialysis patients administered high doses of erythropoiesis-stimulating agents: a propensity score-matched analysis. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(4): 690-9.
15. Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2020;319(5):F782-91
16. Kelly DM, Rothwell PM. Disentangling the Relationship Between Chronic Kidney Disease and Cognitive Disorders. Front Neurol. 2022;13:830064.
17. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuźma E, Kos K et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. PLoS One. 2015;10(5): e0127574.
18. Díaz-Hernández M, Gómez-Ramos A, Rubio A, Gómez-Villafuertes R, Naranjo JR, Miras-Portugal MT et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity effect of extracellular tau. J Biol Chem. 2010;285(42):32539-48

19. Mazumder MK, Phukan BC, Bhattacharjee A, Borah A. Disturbed purine nucleotide metabolism in chronic kidney disease is a risk factor for cognitive impairment. Med Hypotheses. 2018;111:36-9.
20. McGrath ER, Himali JJ, Levy D, Conner SC, Pase MP, Abraham CR et al. Circulating fibroblast growth factor 23 levels and incident dementia: The Framingham heart study. PLoS One. 2019;14(3):e0213321.
21. Zhu L, Stein LR, Kim D, Ho K, Yu GQ, Zhan L et al. Klotho controls the brain-immune system interface in the choroid plexus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115 (48):E11388-96
22. Paroni G, Panza F, De Cosmo S, Greco A, Seripa D, Mazzoccoli G. Klotho at the Edge of Alzheimer's Disease and Senile Depression. Mol Neurobiol. 2019;56(3):1908-20.
23. Nagai T, Yamada K, Kim HC, Kim YS, Noda Y, Imura A et al. Cognition impairment in the genetic model of aging klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. FASEB J. 2003;17(1):50-2.
24. Laszczyk AM, Nettles D, Pollock TA, Fox S, Garcia ML, Wang J et al. FGF-23 Deficiency Impairs Hippocampal-Dependent Cognitive Function. eNeuro. 2019;6(2):ENEURO.0469-18.
25. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7): 1549-57.
26. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. Circulation. 2003;107(1):87-92
27. Szerlip HM, Edwards ML, Williams BJ, Johnson LA, Vintimilla RM, O'Bryant SE. Association Between Cognitive Impairment and Chronic Kidney Disease in Mexican Americans. J Am Geriatr Soc. 2015;63(10):2023-8.
28. Kurella Tamura M, Tam K, Vittinghoff E, Raj D, Sozio SM, Rosas SE et al ; CRIC Study Investigators. Inflammatory Markers and Risk for Cognitive Decline in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. Kidney Int Rep. 2017;2(2):192-200
29. Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2016;8(5):291
30. Zhang QY, Jiang CM, Sun C, Tang TF, Jin B, Cao DW et al. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. J Nephrol. 2015;28(4):471-6.
31. Ghoshal S, Parikh A. Dialysis-Associated Neurovascular Injury (DANI) in Acute Brain Injury: Practical Considerations for Intermittent Dialysis in the Neuro-ICU. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(7):1110-2
32. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K et al. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance From a KDIGO Controversies Conference. Stroke. 2021;52(7):e328-46
33. Galons JP, Trouard T, Gmitro AF, Lien YH. Hemodialysis increases apparent diffusion coefficient of brain water in nephrectomized rats measured by isotropic diffusion-weighted magnetic resonance imaging. J Clin Invest. 1996;98(3):750-5
34. Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, Elting JWJ, Aries MJH, Krijnen WP et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. J Am Soc Nephrol. 2018;29(4):1317-25
35. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, Pugh C, Tarassenko L. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2017;28(8):2511-20
36. Watanabe A. Cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhages in patients on maintenance hemodialysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2007;16(1):30-3
37. Zoccali C, D'Arrigo G, Leonardis D, Pizzini P, Postorino M, Tripepi G et al. Neuropeptide Y predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients: a cohort study. J Hypertens. 2019;37(7):1359-65
38. Tian X, Guo X, Xia X, Yu H, Li X, Jiang A. The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(6):e14390
39. Joshee P, Wood AG, Wood ER, Grunfeld EA. Meta-analysis of cognitive functioning in patients following kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(7):1268-77
40. Pépin M, Ferreira AC, Arici M, Bachman M, Barbieri M, Bumblyte IA et al; A CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. Nephrol Dial Transplant. 2021;37(Suppl 2):ii23-32
41. Drew DA, Tighiouart H, Rollins J, Duncan S, Babroudi S, Scott T et al. Evaluation of Screening Tests for Cognitive Impairment

in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2020;31(4):855-64

42. Jiang C, Li S, Wang Y, Lai Y, Bai Y, Zhao M et al. Diastolic Blood Pressure and Intensive Blood Pressure Control on Cognitive Outcomes: Insights From the SPRINT MIND Trial. Hypertension. 2023;80(3):580-9
43. Barzilay JI, Gao P, O'Donnell M, Mann JF, Anderson C, Fagard R et al; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Albuminuria and decline in cognitive function: The ONTARGET/TRANSCEND studies. Arch Intern Med. 2011;171(2):142-50
44. Wallace HJ, Wallace IR, McCaffrey P. Cognitive decline reversed by cinacalcet. QJM. 2015;108(1):59-61
45. Liberale, L. et al. Post-ischaemic administration of the murine canakinumab-surrogate antibody improves outcome in experimental stroke. Eur Heart J. 2018;39:3511–7.
46. Sil, S., Ghosh, R., Sanyal, M., Guha, D. & Ghosh, T. A comparison of neurodegeneration linked with neuroinflammation in different brain areas of rats after intracerebroventricular colchicine injection. J Immunotoxicol. 2016;13:181–90.
47. Yiannopoulou KG, Anastasiou AI, Kyrozis A, Anastasiou IP. Donepezil Treatment for Alzheimer's Disease in Chronic Dialysis Patients. Case Rep Nephrol Dial. 2019;9(3):126-36
48. Cassano T, Magini A, Giovagnoli S, Polchi A, Calcagnini S, Pace L et al. Early intrathecal infusion of everolimus restores cognitive function and mood in a murine model of Alzheimer's disease. Exp Neurol. 2019;311:88-105
49. Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J et al, Stokes JB; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. Am J Kidney Dis. 2013;61(2):228-37.
50. Davenport A. Practical guidance for dialyzing a hemodialysis patient following acute brain injury. Hemodial Int. 2008;12(3):307-12.

Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Related Nephropathy

Tor Kaewduangjan, Adisorn Pathumarak

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

Abstract

Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are widely used for various indications, such as stroke prevention in atrial fibrillation. Previous data include numerous case reports of unexplained acute kidney injury associated with NOAC use. Kidney biopsies in these cases have revealed red blood cell obstruction in Bowman's space and renal tubules. Risk factors for NOACs-related nephropathy include underlying chronic kidney disease, diabetes mellitus, hypertension, and pre-existing IgA nephropathy. A kidney biopsy is recommended to confirm the diagnosis in patients suspected of having NOACs-related nephropathy. The primary treatment is supportive care, which may include temporarily discontinuing the medication. In cases where supportive care alone is insufficient, additional treatments such as corticosteroids or NOAC-specific antidotes have been reported to provide some benefits.

Keywords: blood thinner; AKI; CKD; kidney failure; dabigatran; apixaban; rivaroxaban

Corresponding author: *Tor Kaewdunagjan*
Email: *tortoomtam.1990@gmail.com*

Received: 19 December 2024; Revised: 31 January 2025; Accepted: 2 February 2025

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

โรคไตจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดที่ไม่ใช่ยาต้านวิตามินเค

ต่อ แก้วดวงจันทร์ และ อดิศร ปทุมารักษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOACs) มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ในหลายข้อบ่งชี้ เช่น การป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในโรคหัวใจห้องบนสั่นรัว (atrial fibrillation) เป็นต้น จากข้อมูลในช่วงหลังที่มีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างแพร่หลายมีรายงานการเกิดภาวะไตวายที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยปราศจากเหตุผลอื่น ผลทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตพบมีการอุดตันของเม็ดเลือดแดงใน Bowman's space และท่อไต สำหรับยา NOACs มีรายงานการเกิดไตวายโดยปราศจากเหตุผลอื่นที่เกิดตามหลังการได้รับยา และได้รับการยืนยันจากผลทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต ปัจจัยเสี่ยงที่พบ ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรังเดิม โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และการมีโรคไตอักเสบเดิม เช่น IgA nephropathy เป็นต้น ให้พิจารณาการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อยืนยันการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา โดยการรักษาหลักจะเน้นการรักษาแบบประคับประคองและพิจารณาหยุดยาเป็นการชั่วคราว ขณะที่การใช้ยาสเตียรอยด์และการให้ยาต้านพิษมีรายงานว่าอาจจะได้ประโยชน์ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบประคับประคอง

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม; ไตวายเฉียบพลัน; ยาต้านการแข็งตัวของเลือด; วิตามินเค

บทนำ

ภาวะหัวใจห้องบนสั่นรัว (atrial fibrillation) เป็นภาวะที่ได้รับการวินิจฉัยเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน โดยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นถึง 5 เท่า ในปัจจุบันจากคำแนะนำของสมาคมโรคหัวใจของยุโรปและสมาคมโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกาได้ออกคำแนะนำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นสั่นรัวทุกราย ให้ได้รับการประเมินความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน โดยจากคำแนะนำของสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นรัวที่ได้รับการผ่าตัดลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic mechanical heart valve) หรือมีการตีบของลิ้นหัวใจไมทรัลระดับปานกลางจนถึงสูง (moderate-severe mitral stenosis) ควรได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิด warfarin สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจฝ่องบนสั่นรัวรายอื่นที่ไม่มีสองภาวะข้างต้น แนะนำให้ประเมินฝงความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบโดยอาศัย CHA_2DS_2-VASc score1 โดยหากมีคะแนนจากการคำนวณความเสี่ยงอย่างน้อย 2 คะแนนในผู้ชาย หรืออย่างน้อย 3 คะแนนในผู้หญิง ถือเป็นคำแนะนำระดับ IA ที่ควรได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด[1,2]

ปัจจุบันจากคำแนะนำของสมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกาได้ให้คำแนะนำพิจารณาการใช้ Non-vitamin K antagonist Oral Anticoagulant (NOACs/DOACs) เป็นยาตัวแรกในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันเหนือกว่ายา warfarin เป็นคำแนะนำระดับ I[1]

สำหรับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม Non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants (NOACs) ถูกคิดค้นมาแทนยากลุ่ม Vitamin K antagonist หรือ warfarin โดยปัจจุบันยาที่ถูกใช้อย่างแพร่หลายแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ กลุ่ม direct thrombin inhibitor ได้แก่ dabigatran และกลุ่ม Factor Xa inhibitor ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ edoxaban โดย

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *ต่อ แก้วดวงจันทร์*
อีเมล: *tortoomtam.1990@gmail.com*

รับบทความ: 19 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 31 มกราคม 2568; รับตีพิมพ์: 2 กุมภาพันธ์ 2568

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

ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเทียบเท่าหรือดีกว่า warfarin และมี major bleeding น้อยกว่า นอกจากนี้ยังมีข้อดีโดยไม่ต้องตรวจระดับยาเหมือนกลุ่ม Vitamin K antagonist[3, 4]

ในปัจจุบันมีรายงานการเกิด anticoagulant-related nephropathy ทั้งจากยากลุ่ม vitamin K antagonist และ NOACs โดยการวินิจฉัยอาศัยข้อมูลทางพยาธิวิทยาจากการเจาะชิ้นเนื้อไตเป็นหลัก ซึ่งอุบัติการณ์การเกิด NOACs-related nephropathy ในปัจจุบัน ยา dabigatran เป็นยาที่มีรายงานการเกิดมากที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนที่มีโรคประจำตัวเดิม เช่น IgA nephropathy จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด NOACs-related nephropathy มากขึ้น จากการศึกษาของ Trujillo และคณะในปี ค.ศ. 2022 ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลัง hematuria ในผู้ป่วยที่ได้รับ oral anticoagulant จำนวน 26 คน ซึ่งได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตพบว่า ผลทางพยาธิมี underlying เป็น IgA Nephropathy คิดเป็นร้อยละ 73 ของทั้งหมด[5-8]

การใช้ Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant ทางคลินิกในปัจจุบัน

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulants) มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะ venous/arterial thromboembolism สำหรับยากลุ่มแรก ได้แก่ vitamin K antagonist (VKA) ได้แก่ warfarin ในเวลาต่อมาได้มีการพัฒนายาชนิดใหม่ คือ กลุ่ม NOACs ซึ่งมีข้อดีกว่ายากลุ่ม VKA ในเรื่องประสิทธิภาพในการป้องกัน thromboembolism อย่างน้อยไม่แตกต่างจาก warfarin และสามารถให้ยาโดยไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามระดับยา นอกจากนี้ยังมีการเกิดภาวะ Major bleeding น้อยกว่า warfarin อ้างอิงจากการศึกษา ARISTOTLE study พบมี major bleeding ร้อยละ 2.1 ในกลุ่มที่ได้รับ apixaban ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ warfarin มีการเกิด major bleeding มากกว่าที่ร้อยละ 3.01 โดยยากลุ่ม NOACs ที่มีใช้ในปัจจุบันประกอบด้วย dabigatran, rivaroxaban, apixaban และ edoxaban ซึ่งมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ดังแสดงใน**ตารางที่ 1**[9] สำหรับข้อบ่งชี้ของการใช้ NOACs ทางคลินิกในปัจจุบันมี 3 ข้อ ได้แก่ 1) ป้องกันการเกิดโรคเส้นเลือดสมองตีบจาก non-valvular atrial fibrillation 2) ป้องกันและรักษา venous thromboembolism 3) ป้องกัน venous thromboembolism ภายหลังการผ่าตัดกระดูกสะโพก[10]

ตารางที่ 1 ข้อมูลยาเภสัชจลนศาสตร์และกลไกการออกฤทธิ์ของ Vitamin K antagonist และ Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	Prodrug	เภสัชจลนศาสตร์		
			Metabolism	Dialyzable	Dose adjustment in renal impairment
Warfarin	Vitamin K antagonist	No	ผ่าน Cytochrome P450 type 2C9	No	No
Dabigatran	Direct thrombin Inhibitor	Yes	Renal excretion 80%	Yes	Yes
Rivaroxaban	Factor Xa inhibitor	No	Renal excretion 66%, feces 28%	No	Yes
Apixaban	Factor Xa inhibitor	No	ส่วนใหญ่ผ่านตับทาง CYP3A4 (73%) และมี Renal excretion 27%	Partial	No
Edoxaban	Factor Xa inhibitor	No	Renal excretion 50%, liver and biliary/intestinal 50%	No	Yes

ดัดแปลงจาก Aursulesei V, Costache, II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. Clin Cardiol. 2019;42(8):774-82.[9]

รายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ภายหลังการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างแพร่หลาย ในปี ค.ศ. 2009 Brodsky และคณะ ได้รายงานผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด warfarin เกินขนาดจำนวน 9 ราย ที่มีอาการปัสสาวะเป็นเลือดและมีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมีค่าโดยเฉลี่ยระดับ INR เท่ากับ 4.4 ค่าเฉลี่ยครีเอตินินในเลือดเท่ากับ 4.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยทุกรายได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไต โดยคัดผู้ป่วยที่มีภาวะไตอักเสบออก ผลทางพยาธิวิทยาพบ acute tubular injury, glomerular hemorrhage, red blood cells in bowman's space และ red blood cell cast อุดตันในท่อไต โดยผู้ป่วยจำนวน 6 รายจากทั้งหมดหรือคิดเป็นร้อยละ 67 ไม่มีการฟื้นตัวของไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน[11]

สำหรับยากลุ่ม NOACs มีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันภายหลังการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในปี ค.ศ. 2017 Brodsky และคณะ ได้รายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการใช้ยา apixaban โดยเป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 82 ปี มีโรคประจำตัวเป็นไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 พบภาวะหัวใจห้องบนสั่นรัว และได้รับการรักษาด้วยยา apixaban 2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลังได้รับยา apixaban พบภาวะไตวายเฉียบพลัน ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โดยผลการตรวจอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไต พบเม็ดเลือดแดงจำนวนมากอุดตันในท่อไต ถือเป็นรายงานแรกในผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันภายหลังได้รับยากลุ่ม Anti-Factor Xa inhibitor[7]

นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2017 Oliveira และคณะได้รายงานการเกิด rivaroxaban-related nephropathy ในผู้ป่วยหญิงอายุ 82 ปี มีค่าการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจห้องบนสั่นรัว และได้รับการรักษาด้วยยา rivaroxaban ต่อมาได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะปัสสาวะเป็นเลือดร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับลักษณะของ anticoagulant-related nephropathy[12]

ในปี ค.ศ. 2023 Chen และคณะได้รายงานผลการรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย NOACs-related nephropathy โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อไตจำนวน 20 ราย พบว่าจำนวน 14 ราย (คิดเป็นร้อยละ 70) ได้รับยา Dabigatran ที่เหลือได้รับยา rivaroxaban จำนวน 4 ราย ได้รับยา Apixaban และ Edoxaban อย่างละ 1 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูงคิดเป็นร้อยละ 65 สำหรับระยะเวลาที่เกิด NOACs-related nephropathy หลังจากได้รับยาเฉลี่ยประมาณ 28 วัน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตพบโรค IgA nephropathy จากผลทางพยาธิวิทยาร่วมด้วย 8 ราย สำหรับผลทางพยาธิวิทยาที่พบ ได้แก่ การพบ red blood cell และ red blood cell cast ใน renal tubule และ Bowman's space[5]

การวินิจฉัยภาวะ Anticoagulant – related nephropathy

คือการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยไม่มีเหตุอื่นอธิบายอย่างชัดเจน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งกลุ่ม vitamin K antagonist หรือ NOACs และปราศจากลักษณะของการมีเลือดออกตามระบบอื่น ๆ ซึ่งการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับระดับยาที่สูงเกินระดับปกติเสมอไป โดยผู้ป่วยได้รับการสืบค้นหาภาวะอื่นทั้งหมดแล้วไม่อธิบายสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และผลทางพยาธิวิทยาจากการเจาะชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ Anticoagulant-related nephropathy[5, 13]

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

จากข้อมูลที่พบในปัจจุบัน ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ การมีภาวะไตเสื่อมเรื้อรังอยู่เดิม, อายุที่มากกว่า 75 ปี, มีระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด, ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin และมีค่า INR > 3, การมีโรคร่วมเดิม เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และการมีโรคไตอักเสบเดิม เช่น IgA nephropathy เป็นต้น[5, 13]

กลไกในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการใช้ NOACs

สำหรับพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันภายหลังการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด เชื่อว่าเกิดจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง dabigatran และ warfarin มีผลยับยั้งการเปลี่ยน Proteinase-activated receptors ที่พบในเซลล์หลายชนิดรวมถึง endothelium จากรูป inactive ไปเป็น active ทำให้เกิดการสูญเสียความแข็งแรงของ endothelium จนเกิดการฉีกขาดของหลอดเลือดทำให้เม็ดเลือดแดงเข้ามาสะสมใน Bowman's space และ renal tubule จนทำให้เกิดภาวะขาดเลือดของท่อไตและเกิดการตายของท่อไต ในระยะยาวหากมีการอุดตันและการตายของท่อไตเป็นระยะเวลานาน จะทำให้จำนวนหน่วยไตลดลงจนสุดท้ายจะเกิดภาวะไตวายเรื้อรังตามมาหากไม่ได้รับการแก้ไข[13]

พยาธิวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการใช้ NOACs

จากรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการได้รับการ NOACs ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบ ได้แก่ การพบ

ลักษณะ dysmorphic red blood cells ใน glomerulus โดยไม่พบลักษณะของ active glomerulonephritis, พบ red blood cells casts อุดตันในท่อไต, พบ red blood cell และ red blood cell cast ใน renal tubule และ bowman space[11]

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกับการลดลงของอัตราการทำงานของไต

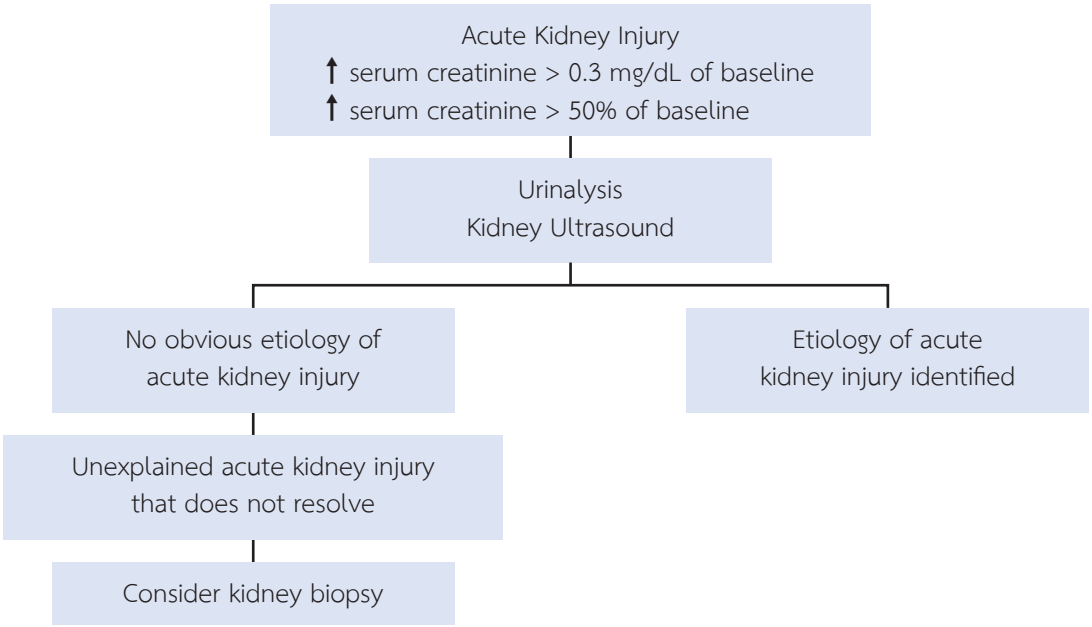
ในปี ค.ศ. 2010 Brodsky และคณะ ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด warfarin โดยดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine กับค่า INR ในผู้ป่วยที่มีค่า INR มากกว่า 3.0 อย่างน้อย 1 ครั้ง พบว่ามีผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยไม่มีเหตุอื่นอธิบายในผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังเดิม คิดเป็นร้อยละ 33 เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคไตเรื้อรังที่มีเพียงร้อยละ 16.5 ซึ่งเชื่อว่าอาจมีสาเหตุจากการมีการ glomerular hemorrhage ที่ทำให้มีการเสื่อมของไตเร็วกว่าปกติ[14]

สำหรับข้อมูลของยากลุ่ม NOACs ในปี ค.ศ. 2016 มีรายงานของ Chan และคณะ เปรียบเทียบความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างยา warfarin กับยา dabigatran ในชาวเอเชีย พบว่ายา dabigatran สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยา warfarin และเมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา dabigatran พบว่าคนไข้ที่เป็นโรคไตเรื้อรังเดิมมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคไตเรื้อรังเดิม[15]

การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการใช้ NOACs

อาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ การพบค่าอัตราการทำงานของไตเสื่อมลงอย่างรวดเร็วตามหลังการได้รับ NOACs และการพบเม็ดเลือดแดงออกมาในปัสสาวะ โดยควรสงสัยภาวะ NOACs-related nephropathy ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs ที่มาด้วยปัญหา acute kidney injury หรือ rapidly-progressive CKD[13]

สำหรับการตรวจเบื้องต้นควรได้รับการตรวจ urinalysis, kidney/doppler ultrasound ร่วมกับหาสาเหตุอื่นของการเกิด acute kidney injury หากไม่พบความผิดปกติอื่นที่อธิบายได้ควรได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อหาสาเหตุต่อไป (**รูปที่ 1**)[13]



รูปที่ 1 Diagnostic flow chart of anticoagulant-related nephropathy
ดัดแปลงจาก Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. J Thromb Haemost. 2016;14(3):461-7.[13]

แนวทางการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันตามหลังการใช้ NOACs[5]

1. พิจารณาให้สารน้ำ โดยอาจพิจารณาการให้ urine alkalinization ร่วมด้วย

2. พิจารณาหยุดยาต้านการแข็งตัวเป็นการชั่วคราว ร่วมกับอาจพิจารณาการให้ยาต้านพิษ สำหรับยา dabigatran มีรายงานการให้ Idarucizumab เป็นยาต้านพิษที่ช่วยให้ค่าการทำงานของไตกลับมาใกล้เคียงค่าปกติได้[16]

3. พิจารณาเจาะชิ้นเนื้อไต
4. มีรายงานการให้ corticosteroid ในกรณีอาการรุนแรง หรือมีภาวะไตวายที่ยังไม่ฟื้นตัว
5. พิจารณาบำบัดทดแทนไตชั่วคราวเมื่อมีข้อบ่งชี้
6. ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ NOACs ต่อ อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาที่มีรายงานการเกิดไตวายเฉียบพลันน้อยกว่าหรือปรับระดับยาลดลง

ตารางที่ 2 สรุปแนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะ anticoagulant-related nephropathy

Clinical criteria	• มีอาการปัสสาวะเป็นเลือด ร่วมกับ new onset AKI หรือ Acute worsening CKD • ได้รับการรักษาด้วย anticoagulant (NOACs) ก่อนเริ่มมีอาการ • Exclude สาเหตุความผิดปกติในทางเดินปัสสาวะ
Pathological criteria	• Extensive erythrocyte cast formation in distal nephron segments • Acute tubular injury with intracytoplasmic tubule ferric deposit unrelated to ischemia/toxins • Absence of active glomerulonephritis or other inflammatory changes
Therapy	• พิจารณาปรับยา anticoagulant ให้อยู่ใน therapeutic range (อาจพิจารณาหยุดยาเป็นการชั่วคราว) • ให้ยารักษาแบบประคับประคอง

ดัดแปลงจาก Belcic Mikic T, Kojc N, Frelih M, Ales-Rigler A, Veceric-Haler Z. Management of Anticoagulant-Related Nephropathy: A Single Center Experience. J Clin Med. 2021;10(4).[17]

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; NOACs, non-vitamin K oral anticoagulant.

แนวทางการติดตามค่าการทำงานของไตภายหลังการใช้ NOACs

จากข้อมูลในปัจจุบัน หากผู้ป่วยทุกรายที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม NOACs ให้พิจารณาติดตามการทำงานของไตภายหลังได้รับยาทุก 3-4 สัปดาห์ในระหว่าง 3 เดือนแรกหลังจากเริ่มได้รับยา ในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 ml/min/1.73m2 ควรติดตามการทำงานของไตทุก 3-6 เดือน และเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับยา NOACs มีค่าอัตราการทำงานของไตลดลง ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุทันที[13]

ตารางที่ 3 แนวทางการติดตามค่าการทำงานของไตภายหลังได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

	Initiation (3 เดือนแรก)	Maintenance		
		อัตราการกรอง > 60 ml/min	อัตราการกรอง 30-60 ml/min	อัตราการกรอง < 30 ml/min
Warfarin	3-4 สัปดาห์	6 เดือน	2-3 เดือน	2-3 เดือน
NOACs	3-4 สัปดาห์	12 เดือน	6 เดือน	3 เดือน

ดัดแปลงจาก Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. J Thromb Haemost. 2016;14(3):461-7.[13]

คำแนะนำการใช้ NOACs ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติในปัจจุบัน

สำหรับคำแนะนำในการวินิจฉัยและการรักษาภาวะหัวใจห้องบนสั่นรัวในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง แนะนำในการพิจารณาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดโดยประเมินจาก CHA2DS2-VASc risk score สำหรับชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือด แนะนำการใช้ NOACs เหนือกว่า vitamin K antagonists และปรับลดขนาดยาแต่ละชนิดตามค่า estimated creatinine clearance ดัง**ตารางที่ 4**[1]

ตารางที่ 4 แนวทางการปรับยา NOACs ตามค่า estimated creatinine clearance

eCrCl (ml/min)	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
>95	5 or 2.5 mg bid	150 mg bid	60 mg OD	20 mg OD
51-95	5 or 2.5 mg bid	150 mg bid	60 mg OD	20 mg OD
31-50	5 or 2.5 mg bid*	150 mg bid or 110 mg bid	30 mg OD	15 mg OD
15-30	5 or 2.5 mg bid*	Unknown (75 mg bid)	30 mg OD could be considered	15 mg OD could be considered
<15 or on dialysis	5 or 2.5 mg bid*	Not recommend	Not recommend	Unknown (15 mg OD)

ดัดแปลงจาก Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(1):e1-e156.[1]

eCrCl, estimated creatinine clearance.

*หากผู้ป่วยมีเกณฑ์เข้าได้อย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ 1. ค่า creatinine ≥1.5 mg/dL 2. อายุ ≥80 ปี หรือ 3. น้ำหนัก ≤60 กิโลกรัม แนะนำลดขนาดเป็น 2.5 mg bid

สรุป

ปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่ม NOACs ทางคลินิกอย่างแพร่หลาย ในหลายข้อบ่งชี้ มีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันภายหลังได้รับยาโดยปราศจากสาเหตุอื่นร่วมกับได้รับการยืนยันจากผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต โดยการรักษาในปัจจุบันเป็นการรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก ขณะที่ข้อมูลการให้ยาต้านพิษเพื่อหวังผลให้ค่าอัตราการทำงานของไตกลับมายังมีจำกัด ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรมีการติดตามค่าอัตราการทำงานของไตเป็นระยะในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NOACs รวมถึงปรับระดับยาตามค่าอัตราการทำงานของไต

เอกสารอ้างอิง

1. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(1):e1-e156.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.
3. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(5):1056-65.
4. Chen A, Stecker E, B AW. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9(13):e017559.
5. Chen S, Liao D, Yang M, Wang S. Anticoagulant-related nephropathy induced by direct-acting oral anticoagulants: Clinical characteristics, treatments and outcomes. Thromb Res. 2023;222:20-3.
6. Sharfuddin N, Nourbakhsh M, Box A, Benediktsson H, Muruve DA. Anticoagulant Related Nephropathy Induced by Dabigatran. Case Rep Nephrol. 2018;2018:7381505.
7. Brodsky SV, Mhaskar NS, Thiruveedi S, Dhingra R, Reuben SC, Calomeni E, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. Kidney Res Clin Pract. 2017;36(4):387-92.
8. Trujillo H, Sandino J, Cavero T, Caravaca-Fontan F, Gutierrez E, Sevillano AM, et al. IgA Nephropathy Is the Most Common

Underlying Disease in Patients With Anticoagulant-Related Nephropathy. Kidney Int Rep. 2022;7(4):831-40.

9. Aursulesei V, Costache, II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. Clin Cardiol. 2019;42(8):774-82.
10. Paul C, Baby M, Anthraper AR, K K. NOACs: an emerging class of oral anticoagulants-a review article. Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;6(1).
11. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. Am J Kidney Dis. 2009;54(6):1121-6.
12. Oliveira M, Lima C, Góis M, Viana H, Carvalho F, Lemos S. Rivaroxaban-related nephropathy. Port J Nephrol Hypert 2017; 31(3): 212-216
13. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. J Thromb Haemost. 2016;14(3):461-7.
14. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2010;115(2):c142-6.
15. Chan YH, Yeh YH, See LC, Wang CL, Chang SH, Lee HF, et al. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin. J Am Coll Cardiol. 2016;68(21):2272-83.
16. Alsamarrai A, Eaddy N, Curry E. Idarucizumab for the treatment of dabigatran-related nephropathy. Clin Kidney J. 2021;14(2):710-1.
17. Belcic Mikic T, Kojc N, Frelih M, Ales-Rigler A, Veceric-Haler Z. Management of Anticoagulant-Related Nephropathy: A Single Center Experience. J Clin Med. 2021;10(4).

Metabolomics in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Kidney Disease

Methawoot Khemmongkon, Sukit Raksasuk

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

Abstract

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

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

Corresponding author: *Methawoot Khemmongkon*
Email: *m.khemmongkon@gmail.com*

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

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

การใช้เมแทบอโลมิกส์ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

เมธาวุฒิ เข็มมงคล และ สุกิจ รักษาสุข

สาขาวิชาวักกะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (Diabetic Kidney Disease) เป็นสาเหตุหลักหนึ่งของโรคไตเรื้อรังในปัจจุบัน ซึ่งการวินิจฉัยต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกที่เข้ากันได้ ร่วมกับพบโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะและอัตราการกรองไตที่ลดลงตามลำดับ ทำให้ขณะวินิจฉัยได้นั้นการทำงานของไตอาจลดลงไปมากแล้ว จึงมีการพยายามหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว จากวิธีการศึกษาที่เรียกว่า “เมแทบอโลมิกส์ (Metabolomics)” ซึ่งหมายถึงการศึกษาอย่างเป็นระบบ เชิงปริมาณวิเคราะห์ของเมแทบอไลต์ทั้งหมดในสารชีวภาพหนึ่ง อันเป็นผลจากกระบวนการสร้างและสลายสารชีวภาพภายในร่างกาย ร่วมกับปัจจัยจากสิ่งเร้าภายนอกด้วย ทั้งนี้ปัจจุบันการศึกษาเมแทบอโลมิกส์มีการพัฒนามากขึ้น ทั้งเทคโนโลยีที่ใช้อย่าง Mass spectrometry หรือ Nuclear Resonance Spectroscopy และกระบวนการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้ ทำให้มีการตรวจพบเมแทบอไลต์ใหม่ทั้งกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต ลิพิด และกรดนิวคลิอิกที่มีแนวโน้มจะสามารถใช้วินิจฉัย และพยากรณ์โรคได้ โดยเมแทบอไลต์ที่พบก็สามารถย้อนไปอธิบายกลไกการเกิดโรคที่สำคัญบางประการได้ เช่น การมีไมโทคอนเดรียที่ทำงานผิดปกติในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน เป็นต้น ทำให้ความเข้าใจในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีมากขึ้น และนำไปสู่การวินิจฉัย การพยากรณ์ และการรักษาโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่เหมาะสมมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ชะลอการเสื่อมของไต; ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรังซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทยและทุกประเทศทั่วโลก โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานนอกจากจะเพิ่มความเสี่ยงในการดำเนินโรคสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายแล้ว ยังเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย เช่น เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น ทำให้ต้องใช้ทรัพยากรทั้งบุคคล งบประมาณ ในการดูแลผู้ป่วยส่วนนี้เป็นจำนวนมาก การวินิจฉัยการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานอย่างรวดเร็ว และพยากรณ์การดำเนินโรคของผู้ป่วยจึงมีความจำเป็นอย่างมาก เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาได้อย่างเหมาะสม ลดโอกาสการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และความเจ็บป่วยทางด้านหัวใจและหลอดเลือดดังกล่าว[1, 2]

ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากประวัติโรคเบาหวาน ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ค่าอัตราการกรองของไต (estimated Glomerular Filtration rate) และโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (albuminuria)[3] ทั้งนี้ต้องอาศัยการดำเนินโรคที่สอดคล้องกันเพื่อการวินิจฉัย กล่าวคือระยะเวลาการเป็นเบาหวานต้องนานพอที่จะอธิบายได้ และพบความรุนแรงของโปรตีนอัลบูมินรั่วตามระยะการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่ไม่สามารถอธิบายได้จากโรคอื่นได้ ดังสรุปใน**ตารางที่ 1**[3]

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

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *เมธาวุฒิ เข็มมงคล*
อีเมล: *m.khemmongkon@gmail.com*

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

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

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

เห็นได้ว่าการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังกล่าวข้างต้น การวินิจฉัยอาจทำได้ในช่วงระยะหลังของโรค ซึ่งไตได้รับความเสียหายพอสมควรแล้ว ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร นอกจากนี้โปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะก็ไม่ได้มีความจำเพาะต่อการวินิจฉัยแยกโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานออกจากสาเหตุอื่นได้ชัดเจน ร่วมกับปัจจุบันเริ่มมีการพบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่มีค่าอัตราการกรองของไตลดลงมากแล้วโดยไม่มีโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะอีกด้วย จากปัญหาของการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังกล่าว จึงมีการพยายามศึกษาหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ เพื่อให้สามารถวินิจฉัยได้เร็วขึ้น ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรค รวมถึงสามารถใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่นั้นในการทำนายการอุบัติของโรค การพยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อการรักษาวิธีต่าง ๆ จึงเป็นที่มาของวิธีการศึกษาเพื่อเสาะหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ที่เหมาะสม หนึ่งในวิธีการศึกษานั้นคือการใช้ลักษณะรูปแบบของสารชีวภาพกลุ่มแมแทบอโลมิกส์ (metabolomics) นั่นเอง โดยบทความนี้จะกล่าวถึงการใช้เมแทบอโลมิกส์ในการวินิจฉัย และพยากรณ์การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานเป็นหลัก

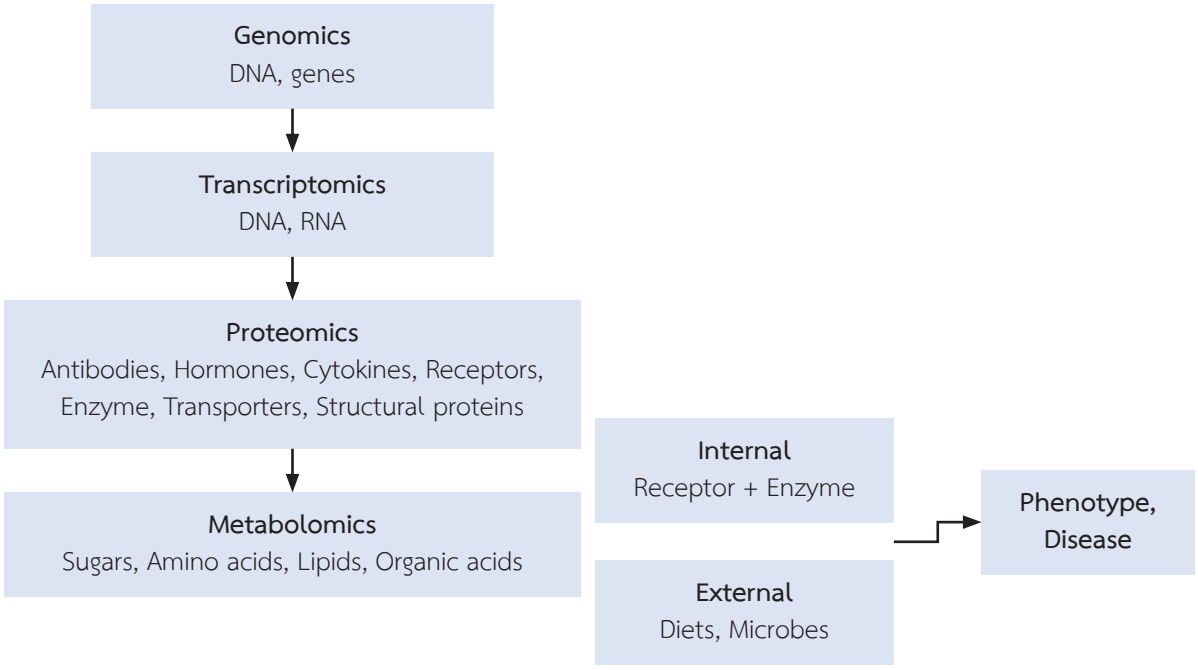
ตารางที่ 1 ระยะการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

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

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

นิยามของเมแทบอโลมิกส์และการนำมาใช้

เมแทบอโลมิกส์ (Metabolomics) มีองค์ประกอบของรากศัพท์ คือ เมแทบอไลต์ (metabolite) และโอมิกส์ (omics) โดยเมแทบอไลต์ คือ สารที่ได้จากกระบวนการสร้างหรือสลายในสิ่งมีชีวิต จึงอาจเป็นตัวบ่งชี้ได้ว่ากำลังเกิดกระบวนการใดขึ้นและจะออกมาเป็นผลลัพธ์ลักษณะปรากฏ (phenotype) รูปแบบใดได้ ส่วนโอมิกส์มีรากศัพท์มาจากภาษาละตินคือ “-omne” หมายความว่าทุกอย่าง หรือองค์ประกอบโดยรวม ฉะนั้นการศึกษาหรือเทคโนโลยีโอมิกส์ที่นำมาใช้ในการศึกษาทางวิทยาศาสตร์ของสิ่งมีชีวิตจึงหมายถึงการศึกษาหรือเทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์องค์ประกอบโดยรวมของสิ่งมีชีวิตนั้นอย่างเป็นระบบ ซึ่งการศึกษาโอมิกส์ในสิ่งมีชีวิตมีหลายระดับขั้นด้วยกัน แล้วแต่สิ่งที่นำมาศึกษาโดยมีตั้งแต่ระดับตั้งต้น คือ จีน (gene) เป็นจีโนมิกส์ (genomics) หรือศึกษาอาร์เอ็นเอ (RNA, ribonucleic acid) ที่ถูกถอดรหัสมาแล้ว เรียกว่าทรานสคริปโทมิกส์ (transcriptomics) หรือขั้นต่อมา คือศึกษาโปรตีนที่สร้างขึ้นมา เช่น ฮอร์โมน เอนไซม์ เป็นต้น เรียกว่าโปรตีโอมิกส์ (proteomics) และปลายทางสุด คือ ศึกษาสารประกอบที่เกิดต่อมาจากกระบวนการสร้างหรือสลายในร่างกายก่อนจะแสดงผลเป็นลักษณะปรากฏหรือโรค นั่นคือเมแทบอโลมิกส์ ทั้งนี้เมแทบอไลต์ดังกล่าวจะได้มาจากสารคัดหลั่งหรือองค์ประกอบของเลือดในร่างกายสิ่งมีชีวิต ตัวอย่างเมแทบอไลต์ เช่น กรดอะมิโน ลิพิด อนุพันธ์ของน้ำตาล หรือกรดอินทรีย์ เป็นต้น[4, 5] ดังแสดงใน**รูปที่ 1**[4]



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

เมแทบอโลมิกส์ถูกกล่าวถึงมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 โดย Nicholsen[6] และปีค.ศ. 2001 โดย Oliver Fiehn[7] ได้ให้นิยามว่าเป็น “การศึกษาเชิงปริมาณวิเคราะห์อย่างองค์รวมของเมแทบอไลต์ทั้งหมด โดยเมแทบอไลต์นั้นมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงต่อเนื่องเป็นพลวัต เป็นผลได้ทั้งจากการกระตุ้นจากสิ่งเร้าภายนอก และกระบวนการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายเอง” ฉะนั้นการศึกษาเมแทบอโลมิกส์สำหรับทำนายโรคหรือลักษณะปรากฏทางคลินิกจึงต้องทำอย่างเป็นระบบโดยประกอบด้วยหลักการสามส่วน คือ

1) ตรวจวัดเมแทบอไลต์ที่เกี่ยวข้องได้ครบถ้วนและถูกต้องจากสารคัดหลั่งหรือเลือด

2) คัดเลือกชนิดเมแทบอไลต์หรือรูปแบบการเพิ่มลดของกลุ่มเมแทบอไลต์ที่สามารถทำนายโรคหรือลักษณะปรากฏทางคลินิกได้

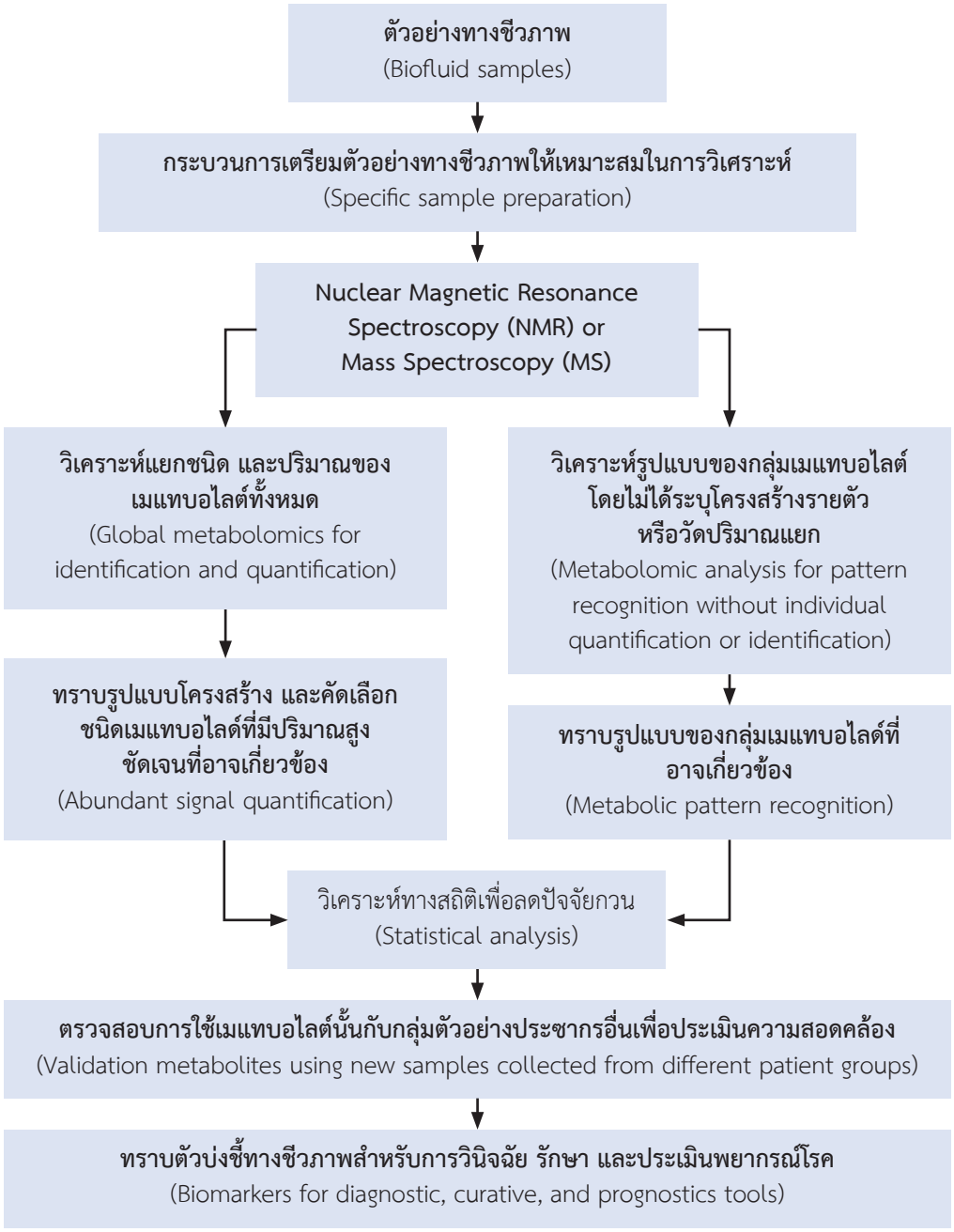
3) สามารถใช้เมแทบอไลต์ดังกล่าวในผู้ป่วยลักษณะเดียวกันในกลุ่มอื่นได้อีกด้วย[8]

การศึกษาเมแทบอโลมิกส์ที่เป็นระบบจึงเป็นดังแสดงใน **รูปที่ 2**[6-8] เริ่มตั้งแต่กระบวนการเตรียมตัวอย่างชีวภาพให้เหมาะสมกับเทคโนโลยีการวิเคราะห์ จากนั้นทำการวิเคราะห์หาเมแทบอไลต์ด้วยเทคโนโลยีดังกล่าว โดยต้องคำนึงถึงข้อจำกัดของแต่ละวิธี และนำมาสู่การวิเคราะห์ผล ซึ่งสามารถทำได้ในสองรูปแบบ ได้แก่

1) วิเคราะห์เมแทบอไลต์ทั้งหมดที่พบ โดยแยกชนิดโครงสร้างและวัดปริมาณสัมพันธ์ (global metabolomics for identification and qauntification) จากนั้นเลือกเมแทบอไลต์ที่ปริมาณสูงชัดเจนในการวิเคราะห์ต่อ

2) วิเคราะห์เป็นรูปแบบของกลุ่มเมแทบอไลต์ที่พบ ได้ข้อมูลเป็นรูปแบบของกลุ่มเมแทบอไลต์ที่เกี่ยวข้อง (metabolomic pattern recognition) โดยอาจไม่ได้วิเคราะห์ระบุโครงสร้าง หรือวัดปริมาณสัมพันธ์รายตัวของเมแทบอไลต์

ขั้นตอนต่อไป เมื่อได้ข้อมูลของเมแทบอไลต์มาจากสองวิธีดังกล่าว คือการวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติมเพื่อลดปัจจัยรบกวนและประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเมแทบอไลต์ด้วยกัน และส่วนสุดท้ายคือการตรวจสอบเมแทบอไลต์ ที่ได้กับกลุ่มประชากรอื่นว่าให้ผลไปในแนวทางเดียวกันหรือไม่ (validation metabolites by using different patient groups)[6-8]



รูปที่ 2 วิธีการศึกษาทางเมแทบอโลมิกส์เพื่อหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers)

เทคโนโลยีของเมแทบอโลมิกส์

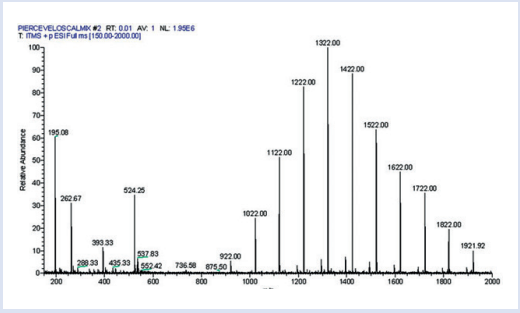
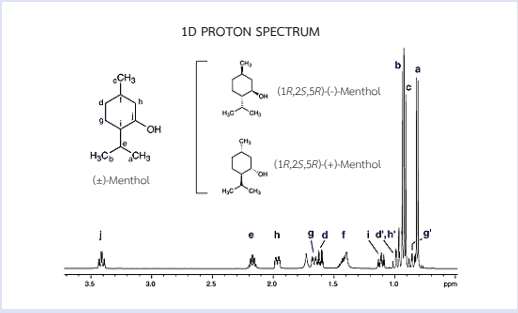
เทคโนโลยีของเมแทบอโลมิกส์ที่ใช้ในการตรวจวัด และระบุโครงสร้างของเมแทบอไลต์มีความซับซ้อนในการใช้ รวมถึงมีความจำเพาะ ข้อดี ข้อเสียที่แตกต่างกันไป[9] โดยหลักมีสองเทคโนโลยีที่ใช้กันในปัจจุบัน คือ mass spectrometry (MS) และ nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy

Mass spectrometry เป็นเทคโนโลยีทางเคมีในการวิเคราะห์สาร หลักการคือ การทำให้โมเลกุลของสารแตกตัวออกเป็นไอออน (ionization) จากนั้นแยกและตรวจสอบไอออนโดยใช้อัตราส่วนของมวลต่อประจุ (mass to charge ratio) ได้ออกมาเป็นรูปแบบสเปกตรัมของมวล (mass spectrum) ทำให้ทราบโครงสร้างเมแทบอไลต์ สามารถระบุชนิด และเปรียบเทียบปริมาณได้โดยไม่จำเป็นต้องมีสารมาตรฐานมาเปรียบเทียบ ทั้งนี้ MS อาจใช้ร่วมกับวิธีการวิเคราะห์สารอื่นด้วยได้ เช่น gas chromatography หรือ liquid chromatography MS ส่วน NMR spectroscopy หลักการคือ การอาศัยปรากฏการณ์อันตรกิริยาระหว่างคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและนิวเคลียสของสาร ที่ทำให้เกิดการหมุน (spin) ของโปรตอนรอบตัวเอง เมื่อให้พลังงานที่ความถี่ตรงกับการหมุน

ของโปรตอน จะเกิดการเปลี่ยนทิศทางการหมุน เรียกว่าเกิดเรโซแนนซ์ (resonance) ได้ข้อมูลเป็น chemical shift คือตำแหน่งของโปรตอนที่ห่างจากสารอ้างอิงกำหนด วัดออกมาเป็นสเปกตรัม ซึ่งทำให้วินิจฉัยโครงสร้างสารได้ ร่วมกับความเข้มของสัญญาณที่ได้ยังสามารถนำมาใช้เทียบอัตราส่วนเป็นปริมาณเมแทบอไลต์ชนิดนั้นได้ด้วย[9-13]

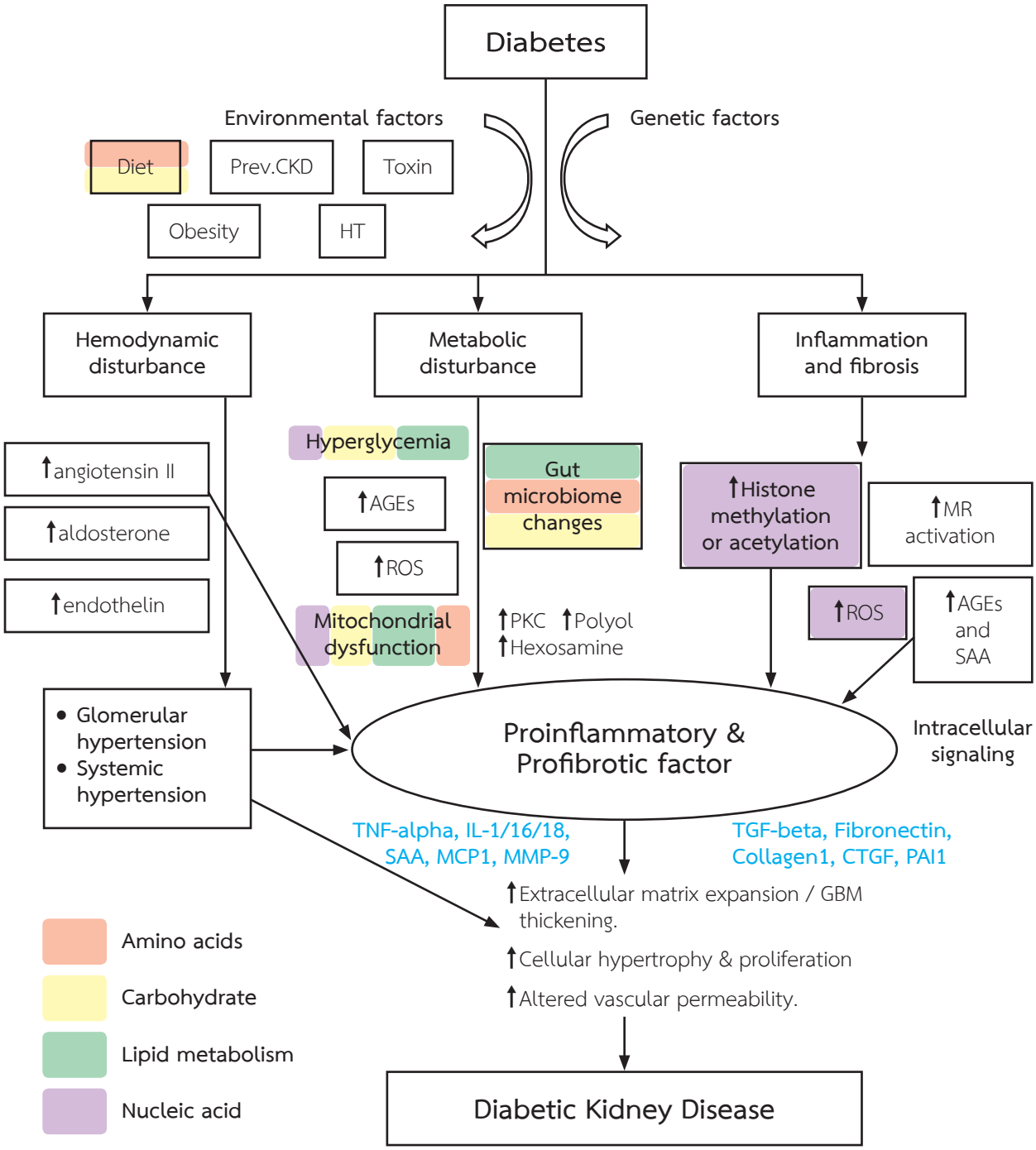
เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วทั้ง MS และ NMR spectroscopy ต่างมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันโดยสรุปไว้ใน**ตารางที่ 2** การเลือกใช้ให้เหมาะสมกับสารตัวอย่างที่จะนำมาวิเคราะห์และผลที่ต้องการได้จึงมีความสำคัญ[9, 10]

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบเทคโนโลยีการตรวจจับสารทางเมแทบอโลมิกส์ระหว่าง Mass Spectrometry และ Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

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

กลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานและตัวอย่างวิถีเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้อง

กลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานโดยหลักแบ่งออกเป็นสามส่วนด้วยกัน ได้แก่ 1) ความผิดปกติทางพลศาสตร์ของเลือด (hemodynamic disturbance) 2) ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (metabolic disturbance) และ 3) กระบวนการอักเสบและการเกิดพังพืด (inflammation and fibrosis) ดังแสดงใน**รูปที่ 3**[14]



รูปที่ 3 กลไกการเกิดภาวะโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานและวิถีเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้อง

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

ความผิดปกติทางพลศาสตร์ของเลือด (Hemodynamic disturbance)

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

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

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (Metabolic disturbance)

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

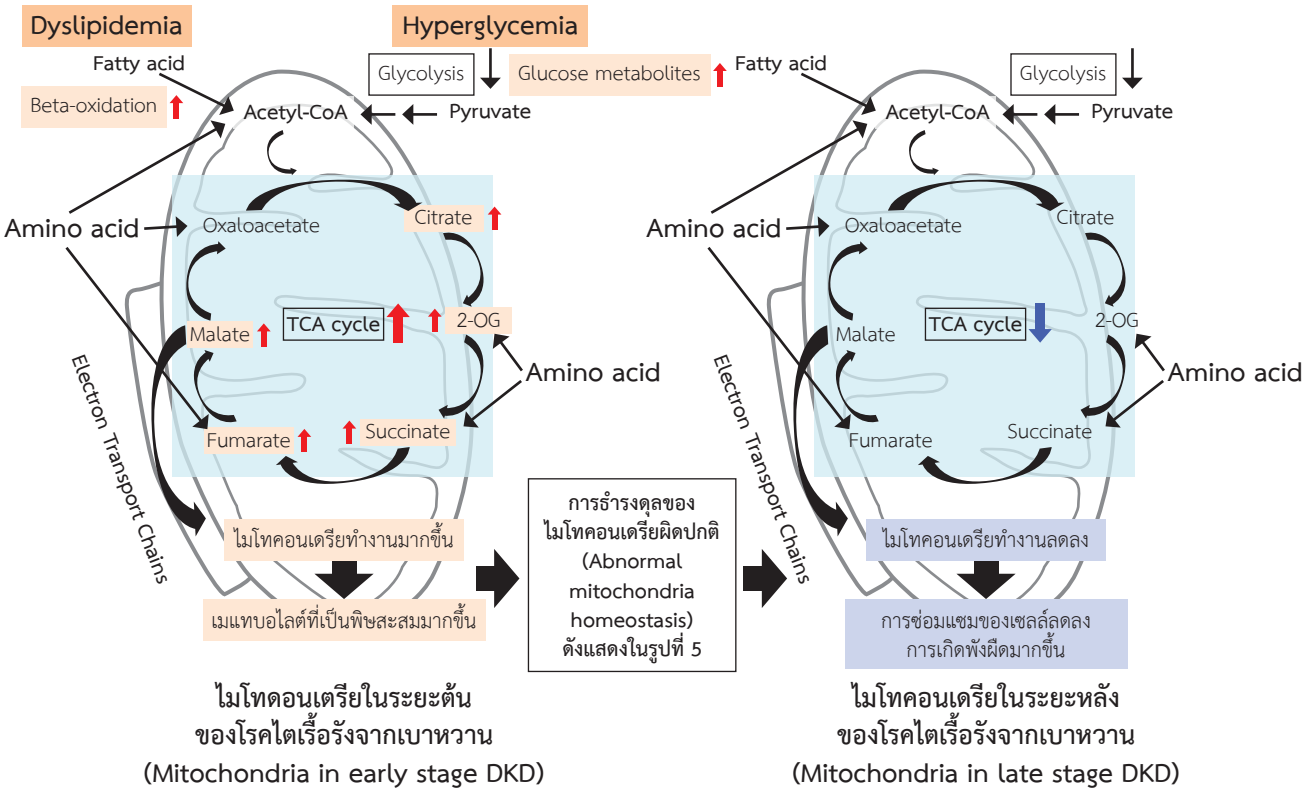
กระบวนการอักเสบและการเกิดพังพืด (Inflammation and Fibrosis)

การอักเสบและการเกิดพังพืด ส่วนหนึ่งนอกจากเป็นผลจากสองกลไกดังกล่าวข้างต้นแล้ว โรคเบาหวานหรือภาวะน้ำตาลในเลือดสูงยังกระตุ้นการอักเสบได้โดยตรงโดยไม่ต้องผ่านกระบวนการทางเมแทบอลิซึม เช่น การเติมหมู่เมทิลในโปรตีนฮิสโทน (histone methylation) ที่ทำให้โครงสร้างของดีเอนเอเสียหายโดยตรง หรือที่สำคัญคือการมี mineralocorticoid overactivity ที่จะกระตุ้นการสร้าง reactive oxygen species หรือการสร้าง AGEs ได้โดยตรง[14-16]

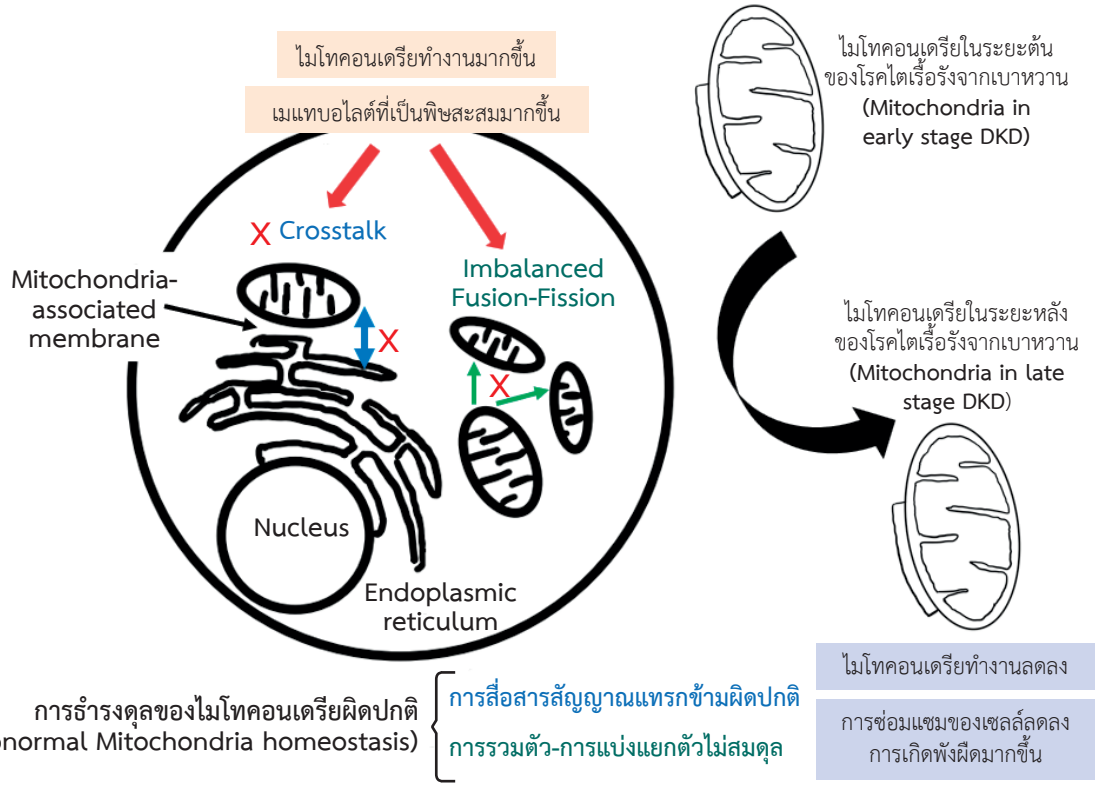
อีกกลไกหนึ่งที่มีการตั้งสมมติฐานว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน คือการทำงานลดลงผิดปกติของไมโทคอนเดรีย ดังแสดงใน**รูปที่ 4** การทำงานที่ลดลงนี้ทำให้การผลิตพลังงานให้เซลล์ และกระบวนการซ่อมแซมของเซลล์ลดลง ส่งเสริมให้เกิดการบาดเจ็บเรื้อรัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณเซลล์ที่ต้องใช้พลังงานมาก เช่น เซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) นำมาซึ่งการอักเสบและเกิดพังพืดเป็นโรคไตเรื้อรังในที่สุด[16]

ไมโทคอนเดรียเป็นแหล่งผลิตพลังงานให้กับเซลล์ โดยผ่านกระบวนการหลักคือ tricarboxylic acid (TCA) cycle ที่ได้ผลลัพธ์เป็น reduced form NADH และ FADH2 ให้กับ electron transport chain ที่ผิวของไมโทคอนเดรียแล้วได้เป็น adenosine triphosphate (ATP) ในที่สุด ทั้งนี้สารตั้งต้นของ TCA cycle ได้มาจากกลูโคสเมแทบอลิซึมเอง (Glycolysis > Pyruvate > Acetyl-CoA), เมแทบอลิซึมของกรดไขมัน (Beta-Oxidation > Acetyl-CoA), และกระอะมิโนที่สามารถเข้าสู่ TCA cycle ได้โดยตรง เมื่อเป็นโรคเบาหวานในช่วงต้น ภาวะน้ำตาลกลูโคสสูงภายในเซลล์ทำให้กลูโคสเมแทบอลิซึมสูงขึ้น พบกลูโคสเมแทบอไลต์ต่าง ๆ มากขึ้น ร่วมกับการควบคุมไขมันที่ผิดปกติ ทำให้มี beta-oxidation มากขึ้น ทั้งสองกระบวนการที่เพิ่มขึ้นทำให้ไมโทคอนเดรียทำงานมากขึ้น TCA cycle และ electron transport chainที่ทำงานมากขึ้นทำให้มีการผลิต ATP มากขึ้น และตรวจพบเมแทบอไลต์ต่างๆ ในกระบวนการดังกล่าวเพิ่มขึ้นด้วย ลักษณะดังกล่าวนี้เองเป็นสมมติฐานของไมโทคอนเดรียและรูปแบบเมแทบอไลต์ที่ตรวจพบได้ในช่วงต้นของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน[16-19]

ในระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน การทำงานหนักของไมโทคอนเดรีย และการสะสมของเมแทบอไลต์จาก TCA cycle และกระบวนการ glycolysis ที่เป็นพิษเอง ทำให้ภาวะธำรงดุลของไมโทคอนเดรียเสียไปดังแสดงใน**รูปที่ 5** ภาวะเมแทบอลิซึมใน TCA cycle ที่เพิ่มขึ้นเป็นเวลานาน ทำให้กระบวนการสื่อสารระหว่างร่างแหเอนโดพลาซึมกับไมโทคอนเดรียเสียไป ร่วมกับกระบวนการแยกตัว-รวมตัว (Fission-Fusion) ของไมโทคอนเดรียที่เสียสมดุล ทั้งหมดนี้ทำให้การทำงานของไมโทคอนเดรียเสียไป ในช่วงระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานนี้เองจึงคาดว่าการตรวจเมแทบอไลต์ใน TCA cycle จะพบได้ลดลง ดังตัวอย่างในการศึกษาของ Sharma[18] และคณะในปี ค.ศ.2013 ที่ศึกษาเมแทบอโลมิกส์จากปัสสาวะในผู้ป่วยระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานเทียบกับคนปกติ พบว่ามีเมแทบอไลต์ 13 ชนิดที่ลดลงแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน ซึ่งหลายชนิดเป็นส่วนประกอบในเมแทบอลิซึมของ TCA cycle เช่น citric acid เป็นต้น[16-19]



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



รูปที่ 5 แสดงสาเหตุของการทำงานผิดปกติของไมโทคอนเดรียในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน
DKD, diabetic kidney disease

นอกจากนี้ อาหารและการทำงานของจุลินทรีย์ในลำไส้เป็นส่วนหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และอาจสัมพันธ์กับการศึกษาเมแทบอโลมิกส์ในการทำนายโรคอีกด้วย การกินอาหารจะมีน้ำตาลหรือคาร์โบไฮเดรตบางส่วนที่หลงเหลือจากการดูดซึมในทางเดินอาหาร เกิดเป็น AGEs ที่ทำปฏิกิริยาเปลี่ยนแปลงกับจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ (colonic microbiota) เกิดการกระตุ้นการอักเสบในบริเวณนั้น ร่วมกับ AGEs ที่จับกับตัวรับบริเวณลำไส้เอง (receptor of advanced glycation end products, RAGE) ทำให้เยื่อบุลำไส้ทำงานผิดปกติ มีการส่งผ่านกระบวนการอักเสบในบริเวณดังกล่าวเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดไปทั่วร่างกาย ส่วนหนึ่งก็สามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บ และการอักเสบที่ไตได้[14]

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

วิถีเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ส่วนใหญ่แล้ววิถีเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต ลิพิด และกรดนิวคลิอิก เป็นส่วนหนึ่งของกลไกความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (metabolic disturbance) ในการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน ดังแสดงใน**รูปที่ 3** อาทิเช่น การทำงานของไมโทคอนเดรียที่เพิ่มขึ้นในช่วงแรก และลดลงผิดปกติในโรคระยะหลัง ส่วนนี้สัมพันธ์กับวิถีเมแทบอลิซึมทั้งคาร์โบไฮเดรตเองที่ glycolysis และ TCA cycle โดยตรง วิถีเมแทบอลิซึมของลิพิดเองส่วนของ beta-oxidation เพื่อสร้าง acetyl-CoA เข้าสู่ TCA cycle และวิถีเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนเองที่สามารถเป็นสารตั้งต้นของ TCA cycle ได้ในหลายระยะด้วยกัน[10, 14, 16]

นอกจากนี้ในการศึกษาเมแทบอโลมิกส์ดังที่แสดงใน**รูปที่ 1** มีความแตกต่างจากวิถีโอมิกส์อื่น คือ สามารถมีทั้งปัจจัยภายในเองที่เกี่ยวข้อง เช่น การทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ในวิถีเมแทบอลิซึม และมีปัจจัยภายนอกที่มาเกี่ยวข้องได้ด้วย ดังเช่นในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน เรื่องอาหาร และการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่เป็นปัจจัยภายนอก สามารถส่งผลและนำมาอธิบายเมแทบอโลมิกส์บางส่วนได้ ตัวอย่างเช่น สาร1,5-anhydroglucitol ที่เป็น monosaccharide ชนิดหนึ่งในอาหาร โดยปกติ 1,5-anhydroglucitol ที่ได้รับจากอาหาร จะถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสแล้วถูกดูดกลับที่ท่อไตทั้งหมด ทั้งนี้หากเป็นเบาหวานแล้วมีน้ำตาลกลูโคสออกมาทางปัสสาวะ จะทำให้ 1,5-anhydroglucitol ถูกดูดกลับที่ท่อไตลดลง ระดับ 1,5-anhydroglucitol ในเลือดจึงสูงขึ้น และระดับสารในปัสสาวะจึงต่ำลงได้ ทำให้มีการพยายามนำสารดังกล่าวมาเป็นค่าวัดน้ำตาลเฉลี่ยในเลือดที่แสดงผลในช่วงเวลา 1-2 สัปดาห์ นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานพบว่าสารดังกล่าวยังสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานอีกด้วย ทั้งนี้จากการศึกษา Li และคณะ[22] ในปีค.ศ. 2017 เป็น case control study ศึกษาเปรียบปัสสาวะในประชากร 3 กลุ่ม ระหว่างคนปกติ ผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และไม่มีโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน โดยเทคโนโลยี MS พบว่าในผู้ป่วยที่เกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมี 1,5-anhydroglucitol เพิ่มมากขึ้นในปัสสาวะ และอีกการศึกษาหนึ่งของ Tavares และคณะ[23] ปี ค.ศ.2018 ที่เป็น prospective study ศึกษาพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานด้วยเทคโนโลยี MS พบในทางตรงข้ามว่า 1,5-anhydroglucitol ที่ต่ำซึ่งสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่มากขึ้น

ฉะนั้นการใช้เมแทบอโลมิกส์ที่ศึกษาเมแทบอไลต์องค์รวมทั้งหมดในสารตัวอย่างชีวภาพ หากพิจารณาร่วมกันกับกลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานด้วยแล้ว อาจช่วยทำให้สามารถคัดเลือกเมแทบอไลต์ที่น่าจะเกี่ยวข้องได้ถูกต้องเหมาะสม และสามารถต่อยอดอธิบายการเกิดโรค การดำเนินโรค และแนวทางการรักษาได้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น

ตัวอย่างการใช้เมแทบอโลมิกส์สำหรับการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

การศึกษาเมแทบอไลต์สำหรับการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีรายงานทั้งกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต ลิพิด และกรดนิวคลิอิก ดังสรุปการศึกษาเมแทบอโลมิกส์สำหรับวินิจฉัยใน**ตารางที่ 3** และสำหรับการพยากรณ์โรคใน**ตารางที่ 4** โดยเปรียบเทียบสารตัวอย่างชีวภาพที่ใช้ เทคโนโลยีการวิเคราะห์เมแทบอไลต์ที่พบ และวิถีเมแทบอไลต์ที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 3 แสดงตัวอย่างเมแทบอไลต์ที่มีแนวโน้มเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

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

ตารางที่ 3 แสดงตัวอย่างเมแทบอไลต์ที่มีแนวโน้มเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (ต่อ)

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

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

ตารางที่ 4 เมแทบอไลต์ที่มีแนวโน้มเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

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

ตารางที่ 4 เมแทบอไลต์ที่มีแนวโน้มเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (ต่อ)

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

ตารางที่ 4 เมแทบอไลต์ที่มีแนวโน้มเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (ต่อ)

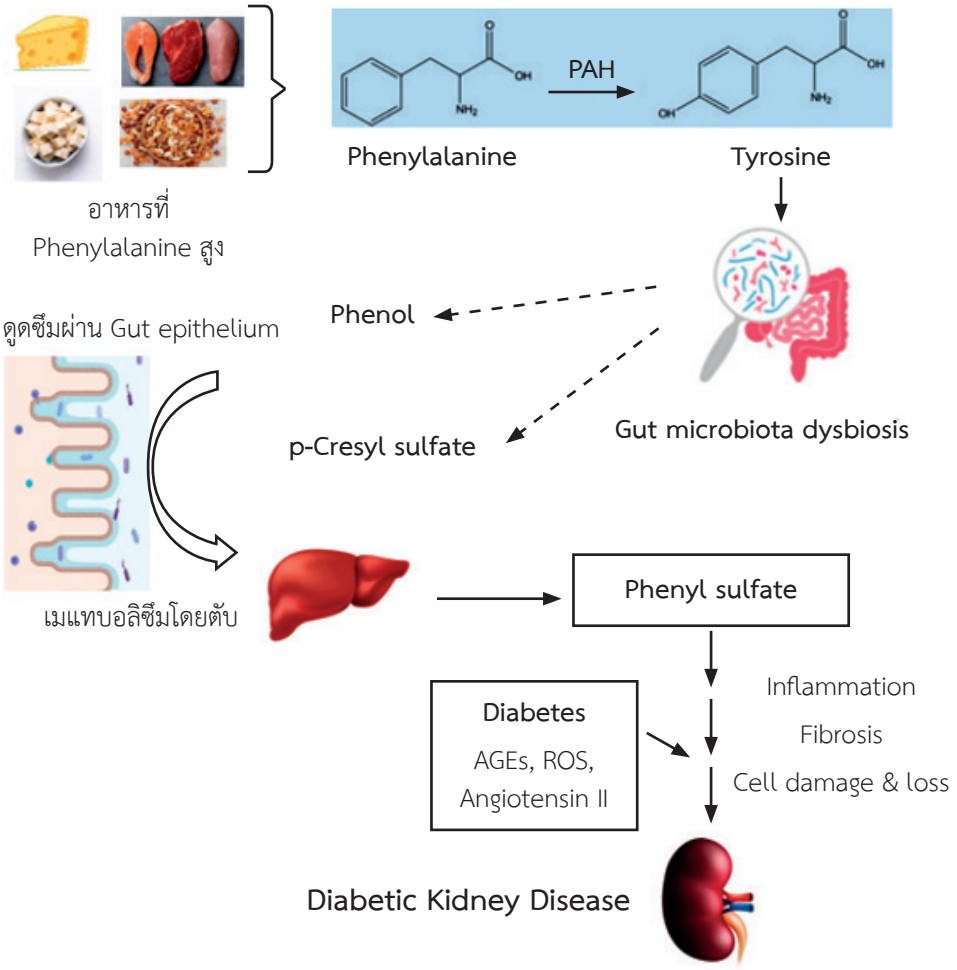
ประเภทของการศึกษา	ประชากร	วิธีการวิเคราะห์	การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอไลต์	Metabolic pathway	ผลลัพธ์
Tavares และคณะ[23] Prospective study	DKD (n=56)	พลาสมา: Non-targeted GC-MS	↓ 1,5-anhydroglucitol	Dietary intake	การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน, อัตราการเสียชีวิต
ลิพิด และอนุพันธ์ของลิพิด (Lipids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

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

กรดอะมิโน

กรดอะมิโนเป็นส่วนประกอบพื้นฐานของโปรตีนที่ทำหน้าที่สำคัญในการควบคุมการจัดการพลังงาน และวิถีเมแทบอลิซึมอื่น การรบกวนเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนเองจึงอาจเป็นส่วนโดยตรงในการก่อโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้ ในขณะเดียวกันกรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงก็สามารถเป็นผลมาจากการทำงานของไตที่ผิดปกติได้เช่นกัน ฉะนั้นกรดอะมิโนที่ได้จากการศึกษาเมแทบอโลมิกส์สำหรับโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานจึงต้องวิเคราะห์ต่อว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรค หรือเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับโรค หรือเป็นได้ทั้งสองรูปแบบ[10]

หนึ่งในกรดอะมิโนที่มีรายงานในหลายการศึกษา คือ tyrosine ซึ่งอยู่ในวิถีเมแทบอลิซึม phenylalanine ดังแสดงใน**รูปที่ 6**[46] จากการศึกษาของ Zhang และคณะ[24] ในปี ค.ศ.2020 ที่ศึกษาพลาสมาของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเสื่อมเรื้อรังเปรียบเทียบกับคนที่ไม่เป็นโรคไตเสื่อมเรื้อรัง และคนปกติด้วยวิธี MS พบว่า tyrosine ที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับอุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่เพิ่มขึ้น แต่ในทางตรงกันข้าม การศึกษาของ Liu Y และคณะ[26]ในปี ค.ศ.2019 ที่ศึกษาในปัสสาวะด้วยวิธี MS เช่นกัน พบว่า tyrosine ที่ต่ำลงในปัสสาวะ สัมพันธ์กับอุบัติการณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่เพิ่มขึ้น



รูปที่ 6 วิถีเมแทบอลิซึมของ Phenylalanine
AGE, advanced glycation end products; ROS, reactive oxygen species

Tyrosine เป็นกรดอะมิโนที่ได้รับมาทั้งจากอาหาร และจากร่างกายผลิตเองด้วย โดยสารตั้งต้น คือ phenylalanine ซึ่งพบมากในอาหารจำพวกผลิตภัณฑ์จากนม เต้าหู้ ถั่ว กุ้ง เนื้อแดง และถั่วบางชนิด ซึ่ง phenylalanine จะถูกเปลี่ยนโดย phenylalanine hydroxylase (PAH) เป็น tyrosine ซึ่งในผู้ป่วยเบาหวานจะมีภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้ผิดปกติ (gut microbiota dysbiosis) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น p-cresyl sulfate และphenol ซึ่งจะผ่านเยื่อบุของลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดได้ง่ายขึ้นอีกจากภาวะจุลินทรีย์ในลำไส้ผิดปกติเอง สารทั้งสองชนิดนี้จะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเปลี่ยนเป็น phenyl sulfate (PS) โดยสารนี้เองเมื่อสะสม

ในกระแสเลือดและไตจะทำให้เกิดการกระตุ้นการอักเสบ มี glomerular basement membrane ที่หนาขึ้น และสร้างความเสียหายต่อ podocyte ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังในที่สุด ฉะนั้นจะเห็นได้ว่า tyrosine จึงน่าจะเป็นเมแทบอไลต์ที่บ่งชี้อุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้ ในขณะเดียวกันก็เป็นสารตั้งต้นของหนึ่งในสาเหตุการเกิดโรคอีกด้วย ร่วมกับหากมองในมุมการศึกษา หรือพัฒนาการรักษา tyrosine เองนอกจากจะมีปัจจัยภายในที่เกี่ยวข้อง เช่น เอนไซม์ในวิถีเมแทบอลิซึมแล้ว ยังมีปัจจัยภายนอกเซลล์ของร่างกายที่สามารถศึกษาการดัดแปลงหรือรักษาได้อีก นั่นคือการปรับอาหารที่กิน และการทำงานของจุลินทรีย์ในลำไส้[46, 47]

คาร์โบไฮเดรต

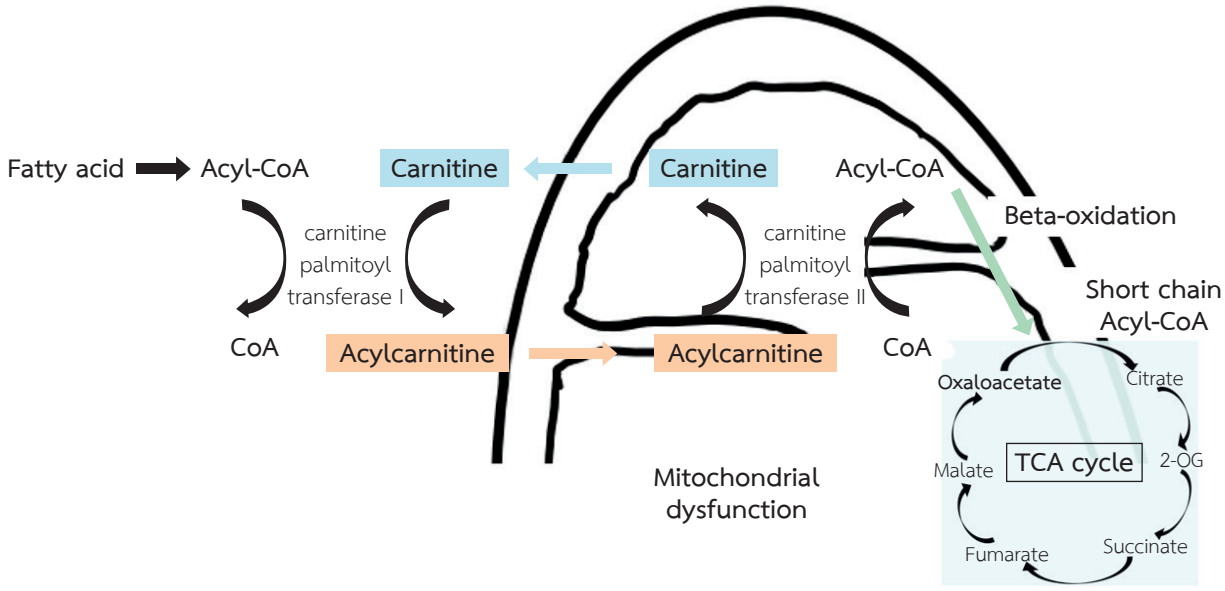
ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีเมแทบอลิซึมของกลูโคส และคาร์โบไฮเดรตที่ผิดปกติตั้งแต่ต้น โดยเกี่ยวข้องตั้งแต่กระบวนการ glycolysis และ TCA cycle ในการสร้างพลังงาน ไปจนถึงการมีน้ำตาลในเลือดสูงนานจนสร้าง advanced glycation end products ดังที่อธิบายข้างต้น จึงมีการศึกษาพบเมแทบอไลต์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการดังกล่าวเพื่อบอกอุบัติการณ์ และพยากรณ์โรค[10]

ส่วนสำคัญหนึ่งของการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน คือการมีไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ ทำให้การตรวจพบเมแทบอไลต์ของ TCA cycle อาจพบความแตกต่างกันระหว่างระยะต้นและระยะหลังของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังที่อธิบายไว้ข้างต้น ทั้งนี้จากการศึกษาเมแทบอโลมิกส์พบว่าข้อมูลบางส่วนยังขัดแย้งกันอยู่ เช่น จากการศึกษาของ Sharma และคณะ[18] ในปี ค.ศ.2013 และ Li และคณะ[22] ในปี ค.ศ.2017 กลับพบว่าเมแทบอไลต์ที่เกี่ยวข้องกับ TCA ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เป็นโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน หรือเป็นในระยะต้น ฉะนั้นข้อมูลส่วนนี้อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ลิพิด และอนุพันธ์ของลิพิด

เมแทบอลิซึมของลิพิดในผู้ป่วยโรคเบาหวานมีความผิดปกติได้หลายส่วน และเมแทบอไลต์ที่เกี่ยวข้องก็มีหลายรูปแบบ ทั้งกลุ่มฟอสโฟลิพิด กลุ่มกรดไขมัน หรือกลุ่มอนุพันธ์ของ carnitine[10]

นอกจากเมแทบอไลต์ของกลุ่มกรดไขมันในกระบวนการ beta-Oxidation แล้ว เมแทบอไลต์กลุ่ม carnitine ยังมีรายงานในหลายการศึกษาว่าสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานดังตารางที่ 4 โดย carnitine นี้เองทำงานอยู่บริเวณผนังของไมโทคอนเดรีย ดังแสดงใน**รูปที่ 7** carnitine จะทำงานโดยการเปลี่ยนรูปกับacylcarnitine โดยเอนไซม์ carnitine palmitoyl transferase I และ II บริเวณผนังของไมโทคอนเดรีย เพื่อขนส่งกรดไขมันสายยาวผ่านเข้าไมโทคอนเดรียไปแล้วกลายเป็น acyl-CoA เข้าสู่กระบวนการ beta-oxidation และ TCA cycle ต่อไป ฉะนั้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไมโทคอนเดรียที่ผิดปกติไป ทำให้ acylcarnitine ที่ทำงานบริเวณผิวของไมโทคอนเดรียผิดปกติไป และศึกษาพบว่าอาจเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน ได้[48]



รูปที่ 7 แสดงวิถีเมแทบอลิซึมของ acylcarnitine ที่มีความสัมพันธ์กับภาวะไมโทคอนเดรียทำงานลดลงผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

กรดนิวคลิอิก และอนุพันธ์ของกรดนิวคลิอิก

การเกิด reactive oxygen species และภาวะอักเสบในโรคเบาหวานเอง ทำให้เกิดความเสียหายต่อดีเอนเอและกระบวนการเมแทบอลิซึมของกรดนิวคลิอิกได้ ดังที่พบในหลายการศึกษาว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึมของพิวรีน (purine) และไพริมิดีน (pyrimidine) เมแทบอไลต์ในกระบวนการดังกล่าว เช่น การเพิ่มขึ้นของ adenosine และ cystosine จึงพบว่ามีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานด้วย[10, 49]

ข้อจำกัดของการใช้เมแทบอโลมิกส์ และแนวทางการศึกษาในอนาคต

เนื่องจากการศึกษาสารชีวภาพกลุ่มเมแทบอโลมิกส์ มีความหลากหลายทั้งการวิเคราะห์ การเลือกสารตัวอย่าง รวมถึงกลุ่มประชากรที่ศึกษา ทำให้การใช้เมแทบอโลมิกส์สำหรับการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีข้อจำกัดบางประการ[8, 10, 19] ได้แก่

1) รูปแบบของเมแทบอไลต์ที่พบ อาจไม่จำเพาะกับโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

เนื่องจากกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกายซับซ้อน เกี่ยวข้องกันในหลายส่วน ทำให้รูปแบบของเมแทบอไลต์ที่พบอาจไม่จำเพาะกับภาวะที่ต้องการวินิจฉัย เช่น ผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวาน และไตวายเรื้อรังจากโรคเบาหวาน เมแทบอไลต์ที่วิเคราะห์อาจแยกได้ยากว่าเกิดจากเพราะเป็นโรคเบาหวาน หรือเป็นจากไตวายเรื้อรังจากเบาหวาน เป็นต้น

2) โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีลักษณะและการแสดงออกของโรคที่หลากหลาย รูปแบบของเมแทบอไลต์ที่พบจึงอาจไม่สามารถใช้ได้ทั่วไปกับทุกกลุ่มประชากร

ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีการแสดงออกของโรคที่หลากหลาย มีทั้งชนิดโปรตีนอัลบูมินรั่วหรือไม่รั่ว เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 เป็นต้น ทำให้หนึ่งรูปแบบของเมแทบอไลต์อาจไม่สามารถใช้ได้กับประชากรทุกกลุ่ม

3) กลไกการสร้างและสลายเมแทบอไลต์ในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีความเป็นพลวัต และเปลี่ยนแปลงได้จากหลายปัจจัย

ในแต่ละช่วงเวลาของการดำเนินโรค จะมีความเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันของเมแทบอไลต์ การวิเคราะห์เมแทบอไลต์ที่จำเพาะจึงยากขึ้นไปอีก รวมถึงปัจจัยนอกเหนือจากกระบวนการของเมแทบอไลต์เองด้วยที่ทำให้เปลี่ยนแปลงซึ่งพบมากในโรคเบาหวาน เช่น อาหาร พฤติกรรมการออกกำลังกาย สิ่งแวดล้อม พันธุกรรม เป็นต้น โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวานที่อาจมีปัจจัยเหล่านี้แตกต่างกันได้มาก ฉะนั้นรูปแบบเมแทบอไลต์ที่ศึกษามาว่าจำเพาะต่อภาวะหรือโรคใด อาจต้องประเมินเงื่อนไขของกลุ่มประชากรในขณะนั้นด้วยว่าเป็นแบบใด ตรงกับกลุ่มที่เราจะนำมาใช้เทียบเคียงได้หรือไม่

4) เทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์มีราคาแพง ใช้เวลา และมีความซับซ้อนในการใช้งาน

การวิเคราะห์ทางเมแทบอโลมิกส์มีความจำเป็นต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญทั้งการจัดการตัวอย่าง เทคนิคการวิเคราะห์และแปลผล

จากข้อจำกัดดังกล่าว และการค้นพบเพิ่มเติม ทำให้ในอนาคตเริ่มมีแนวทางพัฒนาการศึกษาทางเมแทบอโลมิกส์มากขึ้น[8, 10] เช่น การปรับเทคโนโลยีการวิเคราะห์ให้เป็นการตรวจหาแบบไม่เจาะจงมากขึ้น (non-targeted metabolomic analysis) เพื่อลดความลำเอียงในการศึกษา การพยายามติดตามความสัมพันธ์ของเมแทบอไลต์กับลักษณะของผู้ป่วยให้นานขึ้นเพื่อดูผลในระยะยาว การประยุกต์ใช้ศาสตร์อื่นร่วมกับเมแทบอโลมิกส์ เช่น เภสัชศาสตร์ที่นำมาใช้งานร่วมกันเป็น pharmaco-metabolomics ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาที่ออกฤทธิ์เจาะจง โดยประเมินจากเมแทบอไลต์ที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น

บทสรุป

ปัจจุบันเมแทบอโลมิกส์มีการนำมาใช้เพื่อศึกษาโรคแพร่หลายมากขึ้น โดยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานก็เป็นหนึ่งในนั้น การศึกษาเมแทบอไลต์ในสารตัวอย่างทางชีวภาพแล้วนำมาวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ นอกจากจะทำให้เราได้เข้าใจกลไกการเกิดโรคได้มากขึ้นแล้ว การศึกษาดังกล่าวยังนำมาสู่การประยุกต์ใช้รูปแบบของเมแทบอไลต์ในการบอกอุบัติการณ์โรค และพยากรณ์ทิศทางโรคได้ ซึ่งโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีความเหมาะสมในการใช้เมแทบอโลมิกส์ในการศึกษา อันเนื่องมาจากการมีสเปคตรัมของโรคค่อนข้างกว้าง การได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ช่วงต้นและให้การรักษาจะให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า และการใช้เมแทบอโลมิกส์แล้วนำไปสู่การวินิจฉัย พยากรณ์โรคได้ตั้งแต่ช่วงต้น โดยไม่อาศัยหัตถการที่รุกล้ำร่างกาย เช่น การตัดชิ้นเนื้อไต เป็นต้น จึงอาจช่วยแก้ปัญหาข้อจำกัดดังกล่าวในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้ ในอนาคตการศึกษาเมแทบอโลมิกส์จะพัฒนาขึ้นได้ อาจโดยการเพิ่มจำนวนของประชากรในการศึกษา หรือคัดเลือกกลุ่มประชากรให้หลากหลายมากขึ้น รวมถึงติดตามผลลัพธ์ให้นานมากขึ้นกว่าเดิม นอกจากนี้การวิเคราะห์ดังกล่าวอาจต้องเอาปัจจัยภายนอกมาประเมินร่วมด้วยด้วย ได้แก่ อาหาร ยา จุลินทรีย์ เป็นต้น เพื่อทำให้ผลลัพธ์ทางการศึกษาให้แม่นยำมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

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

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

2019;314:108815.

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

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

Sepsis-associated Acute Kidney Injury Subphenotypes in Critically Ill Patients by Staging Trajectories

Nuttha Lumlertgul[1*], Norawit Kijpaisalratana[2*], Win Kulvichit[1], Sadudee Peerapornratana[1], Nattachai Srisawat[1]

[1]*Excellence Center for Critical Care Nephrology, Division of Nephrology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

[2]*Department of Emergency Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand*

Abstract

Background: Sepsis is the leading cause of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. The current Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria rely on maximal serum creatinine levels, which do not account for longitudinal changes. This study aimed to examine AKI staging trajectories and hypothesized that subphenotypes based on these trajectories are associated with different outcomes.

Methods: Two independent databases of patients in the intensive care unit (ICU) with AKI in Southeast Asia were analyzed. The SEA-AKI cohort served as the development cohort, while the KCMH cohort was used for validation. Group-based trajectory modelling identified subphenotypes of AKI staging in septic patients during the first seven days after ICU admission. Baseline characteristics, AKI staging, duration, recovery, and the occurrence and staging of acute kidney disease were compared between clusters. Associations between clusters and 28-day mortality, ICU and hospital mortality, and major adverse kidney events at day 28 (MAKE28) were evaluated.

Results: A total of 457 patients were included in the development cohort and 333 in the validation cohort. AKI occurred in 70.7% of the development cohort and 63.4% of the validation cohort. Three distinct clusters of AKI staging trajectories were identified in the development cohort: Cluster 1 (No AKI, 29.3%), Cluster 2 (early mild transient AKI, 50.9%), and Cluster 3 (early severe persistent AKI, 19.7%). Compared with the other clusters, an independent association was found between Cluster 3 and increased 28-day mortality. These findings were confirmed in the validation cohort.

Conclusions: AKI staging trajectories identified distinct subphenotypes associated with different outcomes. Further studies are needed to explore subphenotype-based interventions.

Keywords: acute renal failure; AKD; septicemia; infection; renal failure; survival

**Co-first authors*
Corresponding author: *Nuttha Lumlertgul*
Email: *nuttha.l@chula.ac.th*

Received: 23 December 2024; Revised: 30 January 2025; Accepted: 2 February 2025

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

การศึกษาซับฟีโนไทป์ในภาวะไตวายเฉียบพลันที่สัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยวิกฤต

ณัฏฐา ล้ำเลิศกุล[1*], นรวิชญ์ กิจไพศาลรัตนา[2*], วิณห์ กุลวิชิต[1], สดุดี พีรพรรัตนา[1], ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์[1]

[1]ศูนย์ความเป็นเลิศด้านโรคไตในภาวะวิกฤต หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย, คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

[2]หน่วยเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะไตวายเฉียบพลันในหอผู้ป่วยวิกฤต เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันในปัจจุบันใช้การเพิ่มขึ้นของระดับครีแอทินินที่สูงที่สุดเพียงครั้งเดียวโดยไม่ได้ติดตามในระยะยาว การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้าซับฟีโนไทป์โดยจำแนกจากการเปลี่ยนแปลงของระยะภาวะไตวายเฉียบพลัน และนำมาสร้างโมเดลทางคลินิกเพื่อประเมินความสัมพันธ์กับผลลัพธ์

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้อาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลของผู้ป่วยภาวะวิกฤตในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ 2 ฐานข้อมูล คือ 1) SEA-AKI เป็นฐานข้อมูลในการสร้างโมเดล (development cohort) และ 2) ฐานข้อมูล KCMH ในการพิสูจน์โมเดล (validation cohort) และใช้เทคนิค group-based trajectory modelling ในการสร้างซับฟีโนไทป์จากการเปลี่ยนแปลงของระยะภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นเวลา 7 วันของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้วิจัยได้เปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะผู้ป่วย ระยะความรุนแรง ระยะเวลาและการฟื้นตัวของภาวะไตวายเฉียบพลัน การเกิดและระยะความรุนแรงของโรคไตเฉียบพลัน (acute kidney disease) ระหว่างแต่ละกลุ่ม และนำมาสร้างโมเดลทางคลินิกเพื่อศึกษาความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน อัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤตและในโรงพยาบาล และการเกิดภาวะแทรกซ้อนด้านไตที่ 28 วัน (MAKE28)

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยใน development cohort มีจำนวน 457 ราย และใน validation cohort มีจำนวน 333 ราย ความชุกของภาวะไตวายเฉียบพลันอยู่ที่ร้อยละ 70.7 ใน development cohort และร้อยละ 63.4 ใน validation cohort สามารถแบ่งกลุ่มที่จำเพาะของภาวะไตวายเฉียบพลันได้ 3 กลุ่ม (ซับฟีโนไทป์) ประกอบไปด้วย กลุ่มที่ 1: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (ร้อยละ 29.3) กลุ่มที่ 2: ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดเร็ว รุนแรงน้อย และฟื้นตัวเร็ว (ร้อยละ 50.9) กลุ่มที่ 3: ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดเร็ว รุนแรงสูง และไม่ฟื้นตัว (ร้อยละ 19.7) จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่ากลุ่มที่ 3 มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ ข้อมูลจาก development cohort นี้ได้รับการยืนยันจาก validation cohort

สรุป: สามารถใช้การเปลี่ยนแปลงของระยะความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันจำแนกซับฟีโนไทป์ของไตและสร้างโมเดลที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน ผลการศึกษานี้อาจนำมาใช้วางแผนการรักษาได้แต่ต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ไอซียู; ติดเชื้อ; การอยู่รอด

ผู้ประพันธ์แรกร่วม
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *ณัฏฐา ล้ำเลิศกุล*
อีเมล: *nuttha.l@chula.ac.th*

รับบทความ: 23 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 30 มกราคม 2568; รับตีพิมพ์: 2 กุมภาพันธ์ 2568

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

Background

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in various clinical settings, especially in intensive care units (ICUs).[1] AKI is associated with increased morbidity and mortality, including progression to chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESKD).[2] Sepsis is one of the most common causes of AKI in critical illness.[3] Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is a heterogeneous syndrome with complex mechanisms, different temporal courses, and prognoses. The mechanisms include macrocirculatory and microcirculatory alterations, inflammation, neurohormonal activation, mitochondrial dysfunction, metabolic reprogramming, etc. In addition, processes of care or interventions such as fluid therapy or nephrotoxic medications could contribute to AKI occurrence and progression.[4]

While the current Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria for AKI diagnosis is well-validated, the utilisation of a single serum creatinine (SCr) might be an oversimplification and only focuses on "peak SCr" or maximal staging.[5] More recent evidence suggests that longer duration of AKI and non-recovery are associated with higher mortality and ESKD.[6,7] Therefore, characterisation of AKI subtypes by clinical trajectory could help predict outcomes, guide tailored treatment and inform post-discharge surveillance.

Previous studies have identified SCr trajectories in sepsis patients but focused on the first few days after ICU admission and excluded patients who received renal replacement therapy (RRT).[8-10] From our previously published literature from Southeast Asia (SEA), approximately 25% of critically ill patients required RRT. Therefore, we aimed to explore the trajectories of AKI staging within the first 7 days after ICU admission by using two independent cohorts and determine if these trajectory patterns were associated with worse clinical outcomes.

Methods

Study design

This study was an observational study of critically ill patients with sepsis. The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand (No. 0731/65). Informed consent was waived due to the retrospective nature. The study was performed in accordance with Good Clinical Practice and the Helsinki Declaration of 1975 and reported according to The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.[11]

Data sources

We used data from two independent databases – 1) Southeast Asia – Acute Kidney Injury (SEA-AKI) and 2) King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH).

SEA-AKI was an international multicentre database prospectively recruiting patients who were admitted to intensive care units (ICUs) from 17 Thai, 5 Lao and 1 Indonesia centres in 2015, for which details were published previously.[12] The SEA-AKI database was used to develop **AKI staging trajectory models** and to assess whether these trajectories impact clinical outcomes in sepsis patients. The KCMH database was a single-centre database of patients who were admitted to ICUs at King Chulalongkorn Memorial Hospital, a tertiary-care centre in Bangkok, Thailand between 2020-2021. The KCMH database was used as an independent external validation cohort.

Study population

We included adult (≥18 years old) patients with sepsis who were admitted to ICUs for at least 7 days. We identified sepsis according to SEPSIS-3 criteria i.e. suspicion of infection and an increase in Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score by two or more within a 24-h period.[13] We assumed a SOFA score of zero before ICU admission. The diagnosis of sepsis was adjudicated by attending clinicians and recorded in the discharge summaries. For patients with multiple ICU admissions, we included data from only the first ICU admission. We included patients who were admitted to ICUs for at least 7 days with available SCr on day 7. We excluded patients under the age of 18 years, those with ESKD or prior kidney transplant, those who received RRT prior to ICU admission or with missing SCr >40% (i.e. 3 time points) in the first week.

Variables

We extracted data on patient demographics, comorbidities, baseline SCr, severity scores including Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, mechanical ventilation, vasopressor use during the first 7 days of ICU admission. The receipt of RRT and the date of RRT initiation were recorded. Following published literature, the missing SCr values were imputed using predictive mean matching techniques with five imputations based on Multivariate Imputation via Chained Equations (MICE) function in R.[14] We then used SCr values to diagnose AKI and acute kidney disease (AKD) and to identify their staging. The onset of AKI, the first and the maximal AKI staging were identified. As per KDIGO guidelines, we defined AKI as an increase in serum creatinine (SCr) by 0.3 mg/dL or more within 48 h or an increase by at least 1.5 times the baseline SCr within 7 days. The receipt of RRT was considered AKI stage 3. In accordance with previous literature, we determined baseline SCr as an outpatient SCr within 12 months before ICU admission. In patients without available baseline SCr, the first admission SCr or estimation of SCr by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula equivalent to estimated glomerular filtration rate (eGFR) 75 ml/min/1.73m^2, whichever one was lower, was used.[5, 15] Persistent AKI was defined as the continuance of AKI by SCr criteria beyond 48 hours after AKI onset. AKD was defined as the elevation of SCr as per the KDIGO AKI criteria in survivors at day 7.[16] Recovery was defined by no longer meeting AKI criteria at hospital discharge.[16]

Outcomes

The primary outcome was 28-day all-cause mortality. Secondary outcomes were all-cause ICU mortality, hospital mortality, ICU and hospital length of stay and major adverse kidney events on day 28 (MAKE28). MAKE28 was defined as a composite outcome of death, receipt of RRT or persistent loss of kidney function (≥50% decline in eGFR).

Statistical analysis

To achieve a 20% difference in 28-day mortality between patients without AKI and the most severe cluster based on a previously reported 50% prevalence of AKI in ICU, an approximate 200 patients were needed to offer 80% power with type 1 error < 0.05. We employed group-based trajectory modeling (GBTM), a statistical approach for identifying distinct subgroups of individuals following similar developmental trajectories over time, to determine the optimal number of clusters for AKI staging trajectory. The model was iteratively applied, testing configurations ranging from two to six clusters. To select the best-fit model, we utilized two criteria: first, we identified the model yielding the lowest Bayesian Information Criterion (BIC), a criterion for model selection that balances goodness of fit with model complexity. Second, to avoid overfitting, we mandated that each cluster in the development cohort must comprise at least 5% of the total sample. This dual approach ensured both statistical rigor and practical applicability in our cluster determination process. The model performances were assessed using the average of the posterior probability (AvgPP) assignment, odds of correct classification (OCC) and the relative entropy.[17] For external validation, we applied the classification from the development cohort to cluster AKI staging and SCr trajectories with the validation cohort.

We expressed descriptive results as numbers with percentages, means with standard deviation or median with interquartile range, depending on the distribution. To compare between development and validation cohorts, we compared categorical features using Chi-Square and continuous features using Student t test and Mann-Whitney U tests. To compare clusters, we used Chi-square for categorical variables, one-way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test for continuous data. We used logistic regression to determine the association of the trajectory patterns and outcomes. We used Kaplan-Meier survival curve and Cox regression analyses to evaluate the relationship between the trajectories and 28-day mortality. We performed the analyses using R version 4.4.0 and Stata version 18.0.

Results

Baseline characteristics

A total of 6,993 patients from SEA-AKI database and 6,267 patients from the KCMH database were evaluated. After excluding patients with missing SCr, ESKD, had RRT before ICU admission, and did not have sepsis, 457 critically ill patients with sepsis from SEA-AKI database were included as the development set and a total of 333 patients in the KCMH database served as external validation set. **(Figure 1)** More participants in the development cohort were male and had higher baseline SCr. They were more likely to require mechanical ventilation, had higher non-renal SOFA score and higher lactate but were less likely to require vasopressors, have liver dysfunction or coagulopathy compared with the validation cohort. 70.7% and 63.4% of patients in the development and validation cohort developed AKI, respectively. The development cohort had more proportions and more severe AKI with higher ICU and 28-day mortality compared with the validation cohort. **(Table 1)**

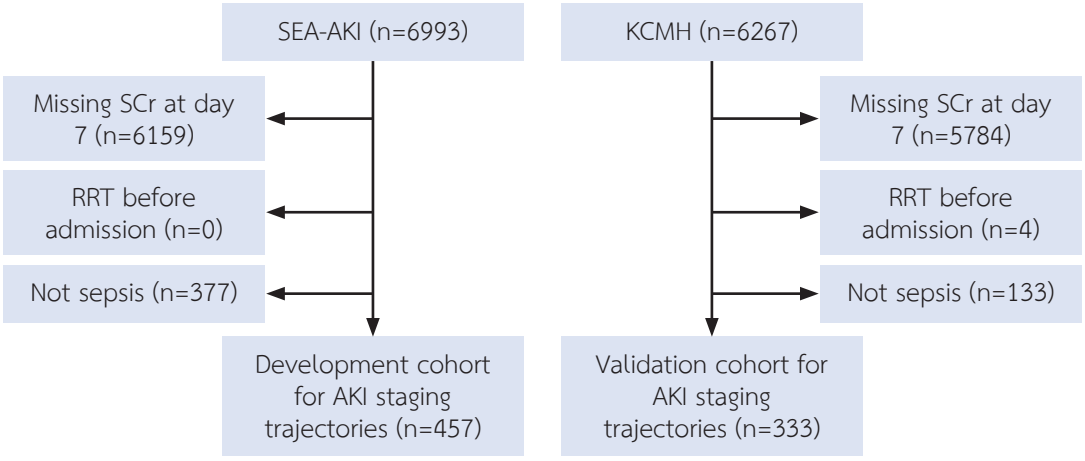


Figure 1 Study flow diagram

Table 1 Characteristics and outcomes between the development (SEA-AKI) and validation (KCMH) cohorts

	SEA-AKI N=457	KCMH N=333	P-value
Age (years)	65 (19)	64 (18)	0.81
Male sex (%)	251 (55%)	141 (42%)	<0.001
Underlying diseases (%)			
Diabetes	129 (28%)	102 (31%)	0.46
Hypertension	172 (37.6%)	160 (48.0%)	0.003
Cerebrovascular disease	40 (8.8%)	19 (5.7%)	0.11
Chronic kidney disease	41 (9.0%)	25 (7.5%)	0.46
Coronary artery diseases	34 (7.4%)	62 (18.6%)	<0.001
Organ support (%)			
Mechanical ventilation	409 (89.5%)	245 (73.6%)	<0.001
Vasopressors	276 (60.4%)	256 (76.9%)	<0.001
SOFA score on ICU admission			
Liver ≥2 (%)	2 (0.4%)	103 (30.3%)	<0.001
Coagulation ≥2 (%)	7 (1.5%)	88 (26.4%)	<0.001

Table 1 Characteristics and outcomes between the development (SEA-AKI) and validation (KCMH) cohorts (continued)

	SEA-AKI N=457	KCMH N=333	P-value
Cardiovascular ≥2 (%)	211 (46.2%)	256 (76.9%)	<0.001
Respiratory ≥2 (%)	306 (67.0%)	31 (9.3%)	<0.001
Non-renal SOFA score	6 (4-8)	2 (1-3)	<0.001
APACHE II	20 (16-25)	19.5 (13-25.5) (n=84)	0.32
Lactate (mmol/L)	2.78 (1.5, 5.8) (n=167)	2 (1.1, 3.5) (n=321)	0.0001
Baseline creatinine (mg/dL)	0.99 (0.77,1.16)	0.86 (0.69, 1.06)	<0.001
AKI in 7 days (%)	323 (70.7%)	211 (63.4%)	0.030
First AKI staging (%)			<0.001
0	134 (29.3%)	122 (36.6%)	
1	113 (24.7%)	117 (35.1%)	
2	46 (10.1%)	20 (6.0%)	
3	164 (35.9%)	74 (22.2%)	
Maximal AKI staging (%)			<0.001
0	134 (29.3%)	122 (36.6%)	
1	74 (16.2%)	84 (25.2%)	
2	56 (12.3%)	35 (10.5%)	
3	193 (42.2%)	92 (27.6%)	
AKI onset (days)	1 (0-1)	1 (0-1)	0.50
Persistent AKI (%)	(n=323) 254 (78.6%)	(n= 211) 158 (74.9%)	0.31
Recovery (%)	(n=323) 128 (39.6%)	(n= 211) 118 (55.9%)	<0.001
RRT (%)	122 (26.7%)	84 (25.2%)	0.64
RRT date from ICU admission (days)	2 (1-4) (n=122)	2 (1-7.5) (n=84)	0.85
ICU mortality (%)	152 (33.3%)	48 (14.4%)	<0.001
Hospital mortality (%)	216 (47.3%)	161 (48.3%)	0.76
ICU length of stay (days)	13 (9-19)	11 (8-16)	<0.001
Hospital length of stay (days)	22 (14-35)	32 (19-53)	<0.001
28-day mortality (%)	166 (36.3%)	94 (28.2%)	0.017
AKD (%)	230 (50.3%)	141 (42.3%)	0.026
AKD staging (%)			0.012
0	227 (49.7%)	192 (57.7%)	
1	49 (10.7%)	45 (13.5%)	
2	44 (9.6%)	18 (5.4%)	
3	137 (30.0%)	78 (23.4%)	

AKD, acute kidney disease; AKI, acute kidney injury; APACHE II, Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; ICU, intensive care units; RRT, renal replacement therapy; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

AKI staging trajectories

Classification of AKI staging trajectories

With the lowest BIC **(Table S1)**, we identified 3 distinct clusters of AKI staging trajectories in the development cohort. These clusters showed differences in AKI prevalence, staging, duration and AKD prevalence and staging. **(Table 2 and Figure 2A)**

Cluster 1: stable SCr throughout 7 days (No AKI)

Cluster 2: early mild and transient AKI with recovery at day 7 (early mild transient AKI)

Cluster 3: early severe AKI with persistence and non-recovery at day 7 (early severe persistent AKI)

The most prevalent was "early mild transient AKI" (Cluster 2) (50.9%), followed by "no AKI" (Cluster 1) (29.3%) and "early severe persistent AKI" (Cluster 3) (19.7%). There were significant differences among clusters in age (p=0.03), diabetes (p=0.003), hypertension (p<0.001), mechanical ventilation (p<0.001), vasopressor use (p<0.001), APACHE II score (p<0.001) and baseline SCr (p=0.007).

In cluster 2, 48.5% had an initial AKI stage 1, but the maximal AKI stage was predominantly stage 3 (44.2%), followed by stage 1 (31.8%) and stage 2 (24%). In contrast, all patients in cluster 3 had AKI stage 3, which persisted throughout day 7. Both clusters 2 and 3 had the median onset of AKI on day 1, but those in cluster 3 were more likely to receive RRT earlier than cluster 2 (2, interquartile range (IQR) 1,4 days) vs 3 (IQR 2,6) days (p<0.001). Compared with cluster 2, patients in cluster 3 were more likely to have persistent AKI (96.7% vs 71.7%). On day 7, 60.1% of Cluster 2 were diagnosed with AKD, in contrast to all of Cluster 3.

Table 2 Baseline characteristics and outcomes by AKI staging clusters in the development (SEA-AKI) cohort

Parameters	Cluster (N=457)			
	1 N=134 (29.3%)	2 N=233 (51.0%)	3 N=90 (19.7%)	P-value
Age (years)	61.51 (20.34)	66.75 (17.69)	63.38 (18.92)	0.030
Male sex (%)	80 (59.7%)	120 (57.5%)	51 (56.7%)	0.294
Diabetes (%)	24 (17.9%)	71 (30.5%)	34 (37.8%)	0.003
Hypertension (%)	32 (23.9%)	96 (41.2%)	44 (48.9%)	<0.001
Cerebrovascular disease (%)	15 (11.2%)	20 (8.6%)	5 (5.7%)	0.341
Chronic kidney disease (%)	9 (6.7%)	21 (9.0%)	11 (12.2%)	0.368
Coronary artery disease (%)	6 (4.5%)	23 (9.9%)	5 (5.6%)	0.125
Mechanical ventilation (%)	127 (94.8%)	194 (83.3%)	88 (97.8%)	<0.001
Vasopressors (%)	64 (47.8%)	139 (59.7%)	73 (81.1%)	<0.001
Liver SOFA ≥ 2 (%)	0	2 (0.9%)	0	0.700
Coagulation SOFA ≥ 2 (%)	0	7 (3%)	0	0.034
Cardiovascular SOFA ≥ 2 (%)	45 (22.6%)	108 (46.4%)	58 (64.4%)	<0.001
Respiratory SOFA ≥ 2 (%)	86 (64.2%)	161 (69.1%)	59 (65.6%)	0.597
Non-renal SOFA score	5 (4,8)	6 (4,8)	7 (5,9)	<0.001
APACHE II	18 (14,21)	21 (17,25)	23 (19,28)	<0.001
Baseline creatinine (mg/dL)	1.05 (0.70)	1.38 (1.92)	1.75 (1.82)	0.007

Table 2 Baseline characteristics and outcomes by AKI staging clusters in the development (SEA-AKI) cohort (continued)

Parameters	Cluster (N=457)			
	1 N=134 (29.3%)	2 N=233 (51.0%)	3 N=90 (19.7%)	P-value
AKI within 7 days (%)	0	233 (100%)	90 (100%)	<0.001
First AKI stage (%)				
1		113 (48.5%)	0	
2		46 (19.7%)	0	
3	0	74 (31.8%)	90 (100%)	<0.001
Maximal AKI stage (%)				
1		74 (31.8%)	0	
2		56 (24.0%)	0	
3	0	103 (44.2%)	90 (100%)	<0.001
AKI onset (days)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	<0.001
Persistent AKI (%)	0	167 (71.7%)	87 (96.7%)	<0.001
RRT (%)	2 (1.5%)	46 (19.7%)	74 (82.2%)	<0.001
RRT date from ICU admission (days)	11 (1,21)	3 (2,6)	2 (1,4)	<0.001
ICU mortality (%)	37 (27.8%)	74 (31.8%)	41 (45.6%)	0.017
Hospital mortality (%)	57 (42.5%)	107 (45.9%)	52 (57.8%)	0.069
ICU length of stay (days)	13 (9,21)	13 (9,19)	13 (10,20)	0.927
Hospital length of stay (days)	23 (14,34)	21 (14,36)	23 (14,33)	0.070
28-day mortality (%)	43 (32.1%)	79 (33.9%)	44 (48.9%)	0.020
AKD (%)	0	140 (60.1%)	90 (100%)	<0.001
AKD staging (%)				
0		93 (39.9%)		
1		49 (21.0%)	0	
2		44 (18.9%)	0	
3	0	47 (20.2%)	90 (100%)	<0.001

AKD, acute kidney disease; AKI, acute kidney injury; APACHE II, Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; ICU, intensive care units; RRT, renal replacement therapy; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

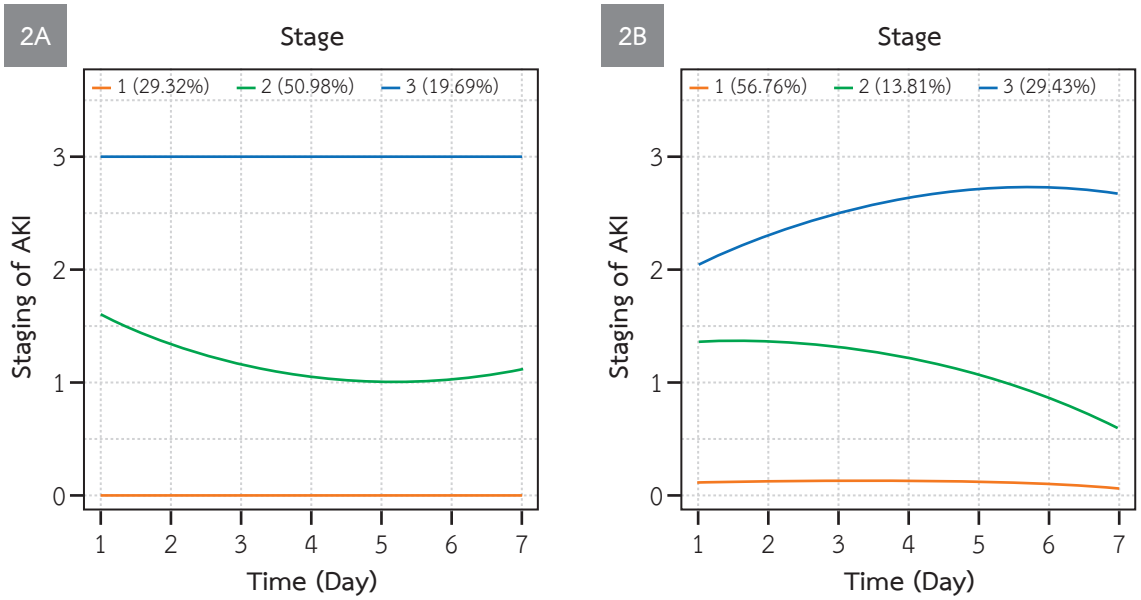


Figure 2 Three AKI staging trajectories from the development (2A) and validation (2B) cohort, including cluster 1: no AKI (yellow line), cluster 2: early mild transient AKI (green line) and cluster 3: early persistent severe AKI (blue line)
AKI, acute kidney injury

Association between AKI staging trajectories and outcomes in the development cohort

Significant differences existed among clusters for 28-day mortality (p=0.020) and ICU (p=0.017). In comparison with cluster 1, cluster 3 was significantly associated with an increased risk of 28-day mortality (Odds ratio (OR) 2.02; 95% confidence interval (CI) 1.17-3.51; p = 0.012), ICU mortality (OR 2.17; 95% CI 1.24-3.81; p = 0.007) and hospital mortality (OR 1.85; 95% 1.08-3.17; p = 0.026). The association persisted after adjustment with non-renal SOFA score. **(Table S2 and S3)** In both unadjusted and adjusted survival analyses, cluster 3 was associated with 28-day mortality with cluster 1 as the reference group (adjusted hazard ratio (aHR) 2.45; 95% CI 1.57-3.84; p < 0.001). **(Table 3 and Figure 3A)**

Table 3 Cox regression analysis by AKI staging trajectory clusters for 28-day mortality

	Unadjusted			Adjusted*		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
SEA-AKI						
Cluster 1	1					
Cluster 2	1.02	0.62-1.67	0.94	1.41	0.73-2.70	0.302
Cluster 3	3.26	1.99-5.34	<0.001	2.45	1.57-3.84	<0.001
KCMH						
Cluster 1	1					
Cluster 2	1.47	0.69-3.13	0.321	1.34	0.70-2.58	0.376
Cluster 3	2.42	1.42-4.10	0.001	2.26	1.44-3.55	<0.001

*By non-renal SOFA score

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

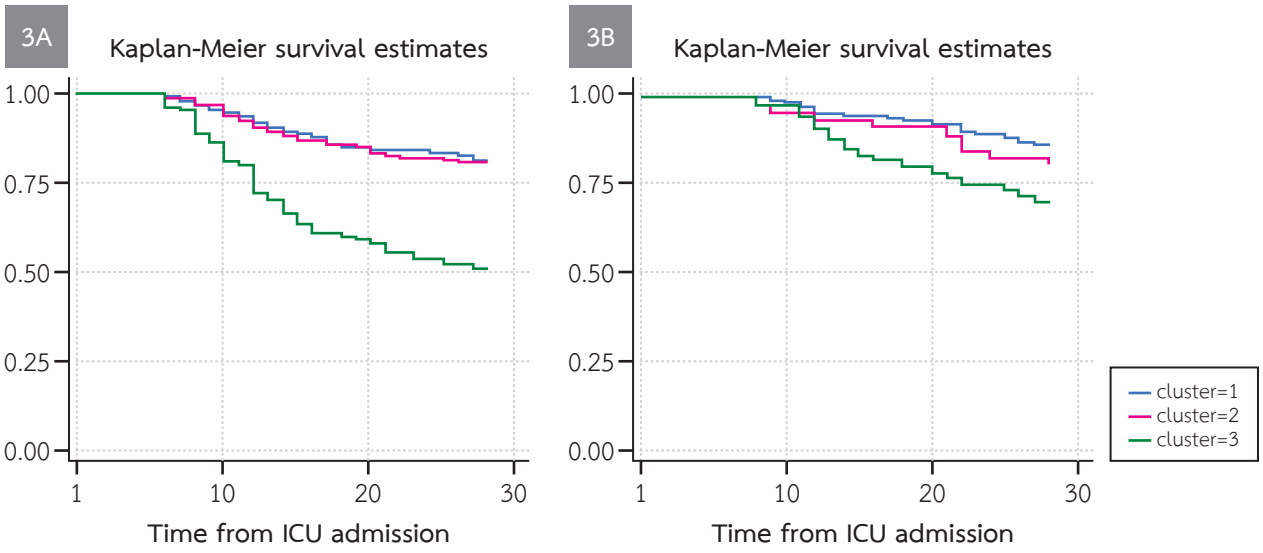


Figure 3 Kaplan-Meier survival estimates among 3 clusters in the development cohort (3A) and the validation cohort (3B). Cluster 1: No AKI, cluster 2: early mild transient AKI (green line) and cluster 3: early persistent severe AKI. ICU; intensive care unit

External validation of AKI staging trajectories

We externally validated the AKI staging trajectories model with the KCMH database. **(Figure 2B)** There were significant differences among clusters in AKI diagnosis (p<0.001), proportions of initial (p<0.001) and maximal AKI staging (p<0.001), persistence (p<0.001) and the development of AKD (p<0.001). **(Table S4)** Cluster 3 was associated with an increased risk of 28-day mortality (OR 2.49; 95% CI 1.46-4.23; p = 0.001), ICU mortality (OR 2.90; 95% CI 1.50-5.62; p = 0.002), and hospital mortality (OR 2.40; 95% CI 1.45-3.96; p = 0.001). (Table S3) Cox regression analysis revealed an increase in 28-day mortality in cluster 3, both in unadjusted (HR 2.42; 95% CI 1.42-4.10; p = 0.001) and adjusted analyses (aHR 2.26; 95% CI 1.44-3.55; p<0.001). **(Table 3 and Figure 3B)**

Table 3 Cox regression analysis by AKI staging trajectory clusters for 28-day mortality

	Unadjusted			Adjusted*		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
SEA-AKI						
Cluster 1	1					
Cluster 2	1.02	0.62-1.67	0.94	1.41	0.73-2.70	0.302
Cluster 3	3.26	1.99-5.34	<0.001	2.45	1.57-3.84	<0.001
KCMH						
Cluster 1	1					
Cluster 2	1.47	0.69-3.13	0.321	1.34	0.70-2.58	0.376
Cluster 3	2.42	1.42-4.10	0.001	2.26	1.44-3.55	<0.001

*By non-renal SOFA score

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

Discussion

In this study, using data from two independent ICU databases from Southeast Asia, we derived and validated 3 AKI staging trajectories from ICU admission to 7 days in critically ill patients with sepsis. There was heterogeneity among clusters in both baseline characteristics, AKI patterns and outcomes. Patients with severe persistent AKI had the highest mortality rate and MAKE28.

The current KDIGO consensus criteria defined and staged AKI by maximum SCr and/or minimum urine output.[5] However, AKI is a syndrome with dynamic changes in stages, duration and aetiologies. The severity can be influenced by inherent factors, such as the severity of illness or receipt of therapy. Refining classification could aid studies evaluating the pathophysiology and molecular mechanisms of aetiology-specific AKI.[18] Identifying subphenotypes is important to designing personalised management strategies and informing appropriate monitoring and follow-up.[19-21]

Previous studies have demonstrated different AKI trajectories and associations with outcomes. Kellum et al. used a priori approach to determine 5 categories based on AKI reversal, relapse and recovery status at hospital discharge.[6] Bhatraju et al. divided critically ill patients with AKI into non-resolving and resolving AKI based on SCr in the first 72 hours of ICU stay.[22] Abdel-Nabey et al. defined 3 patterns of AKI staging trajectory in 350 critically ill patients, 50% of whom had sepsis.[23] Andrew et al. identified 12 SCr trajectory-based subphenotypes in patients who underwent nonemergent coronary artery bypass grafts.[9] Takkavatrakarn et al. identified 8 distinct clusters in critically ill patients with SA-AKI who developed AKI within the first 48 h based on SCr in the first 4 days.[8] Horie et al. recently classified trajectory patterns based on changes in urine liver-type acid-binding protein (uL-FABP).[10] Chaudhary et al. routinely collected vital signs, health information, and laboratory parameters from electronic health records (EHRs) and used deep learning to identify SA-AKI subphenotypes.[24] These studies were able to demonstrate differing subphenotypes associated with different prognoses. However, these data were from resource-sufficient settings, used early trajectories and excluded patients who received RRT. Therefore, only a minority of patients were classified into the most severe and persistent form of AKI.

In our study, 15-20% were in the most severe cluster. We could differentiate subphenotypes based on AKI severity, duration and recovery. Our data stem from resource-limited settings where a significant proportion of patients had community-acquired AKI and often required RRT early. This stresses the importance of early recognition, early referral and the role of community-based preventive strategies. In patients who did not require RRT in the first week, the peak SCr was after day 4, suggesting AKI progression after ICU admission. This might be explained by other factors such as haemodynamic optimisation, nephrotoxic agents, fluid balance, glucose control, etc. Our study also demonstrated a high prevalence of AKD, which is associated with the development of CKD, ESKD, and higher mortality.[25] Therefore, identification of high-risk patients might inform targeted therapies to alleviate the onset and severity of AKD, thereby reducing long-term adverse consequences.[26]

These findings support that SA-AKI is a complex syndrome with heterogeneous trajectories and outcomes. For clinical applications, risk prediction models could be developed and embedded in EHRs to identify subphenotypes early and allocate resources appropriately. In addition, biomarkers may aid in differentiation between subphenotypes and potentially show heterogeneity in treatment effects.[27]

There are several limitations to this study. First, we did not include urine output in the models. However, there may be heterogeneity in the recordings of urine output. Second, baseline SCr concentrations were available in only 22.1% of the development cohort, which limits our ability to perform sensitivity analyses with subjects containing baseline SCr. However, longitudinal follow-up of SCr could inform the diagnosis of AKI, AKI on CKD, or CKD, and might bypass the need for baseline SCr. Due to the small sample size, trajectory modeling might miss small trajectory classes, such as recurrent AKI, and a prospective study is required to confirm these findings.

There may also be inherent confounders not included in the multivariable models. In addition, several factors can affect SCr concentrations, making subphenotyping by SCr alone insufficient. Therefore, additional biomarkers may be needed for improved risk stratification. Nevertheless, SCr is widely available and can be easily measured, making the model practical and applicable in clinical practice. Despite these limitations, this is one of the first studies using a prospectively collected database from resource-limited settings. We used 7-day data to visualize the trajectories in one week. The models were externally validated; therefore, these findings could serve as the basis for larger studies using subphenotyping for risk stratification and interventions.

Conclusions

We identified 3 distinct AKI staging trajectories based on SCr changes within the 1st week after ICU admission. These clusters were different regarding AKI and AKD characteristics. The risk stratification was independently associated with outcomes and validated in an external cohort. Further studies are needed to identify the therapeutic implications of these subphenotypes towards personalised medicine.

References

1. Hoste EA, 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. Jeong R, Haines R, Ostermann M. Outcomes after acute kidney injury and critical illness. Curr Opin Crit Care. 2024; 30(5):502-9.
3. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. Lancet. 2016;387(10032):2017-25.
4. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nat Rev Nephrol. 2023;19(6):401-17.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-84.
6. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EA, Chawla LS. Recovery after Acute Kidney Injury. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(6):784-91.
7. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, et al. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. Crit Care Med. 2015;43(8): e269-75.
8. Takkavatakarn K, Oh W, Chan L, Hofer I, Shawwa K, Kraft M, et al. Machine learning derived serum creatinine trajectories in acute kidney injury in critically ill patients with sepsis. Crit Care. 2024;28(1):156.
9. Andrew BY, Pieper CF, Cherry AD, Pendergast JF, Privratsky JR, Mathew JP, et al. Identification of Trajectory-Based Acute Kidney Injury Phenotypes Among Cardiac Surgery Patients. Ann Thorac Surg. 2022;114(6):2235-43.
10. Horie R, Hayase N, Asada T, Yamamoto M, Matsubara T, Doi K. Trajectory pattern of serially measured acute kidney injury biomarkers in critically ill patients: a prospective observational study. Ann Intensive Care. 2024;14(1):84.
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. Int J Surg. 2014;12(12):1495-9.
12. Srisawat N, Kulvichit W, Mahamitra N, Hurst C, Praditpornsilpa K, Lumlertgul N, et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(10):1729-38.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
14. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. BMJ. 2009;338:b2393.
15. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, et al. A comparison of three methods to

estimate baseline creatinine for RIFLE classification. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(12):3911-8.

16. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2017;13(4):241-57.
17. Nagin DS. Group-based trajectory modeling: an overview. Ann Nutr Metab. 2014;65(2-3):205-10.
18. Bhatraju PK, Cohen M, Nagao RJ, Morrell ED, Kosamo S, Chai XY, et al. Genetic variation implicates plasma angiopoietin-2 in the development of acute kidney injury sub-phenotypes. BMC Nephrol. 2020;21(1):284.
19. Titeca-Beauport D, Diouf M, Daubin D, Vong LV, Belliard G, Bruel C, et al. The combination of kidney function variables with cell cycle arrest biomarkers identifies distinct subphenotypes of sepsis-associated acute kidney injury: a post-hoc analysis (the PHENAKI study). Ren Fail. 2024; 46(1):2325640.
20. Vasquez-Rios G, Oh W, Lee S, Bhatraju P, Mansour SG, Moledina DG, et al. Joint Modeling of Clinical and Biomarker Data in Acute Kidney Injury Defines Unique Subphenotypes with Differing Outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(6):716-26.
21. Wiersema R, Jukarainen S, Vaara ST, Poukkanen M, Lakkisto P, Wong H, et al. Two subphenotypes of septic acute kidney injury are associated with different 90-day mortality and renal recovery. Crit Care. 2020;24(1):150.
22. Bhatraju PK, Mukherjee P, Robinson-Cohen C, O'Keefe GE, Frank AJ, Christie JD, et al. Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death. Crit Care. 2016;20(1):372.
23. Abdel-Nabey M, Ghrenassia E, Mariotte E, Valade S, Morel G, Lemiale V, et al. Acute Kidney Injury Recovery Patterns in Critically Ill Patients: Results of a Retrospective Cohort Study. Crit Care Med. 2021;49(7):e683-e92.
24. Chaudhary K, Vaid A, Duffy Á, Paranjpe I, Jaladanki S, Paranjpe M, et al. Utilization of Deep Learning for Subphenotype Identification in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(11):1557-65.
25. Su CC, Chen JY, Chen SY, Shiao CC, Neyra JA, Matsuura R, et al. Outcomes associated with acute kidney disease: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023;55:101760.
26. Bhatraju PK, Prince DK, Mansour S, Ikizler TA, Siew ED, Chinchilli VM, et al. Integrated Analysis of Blood and Urine Biomarkers to Identify Acute Kidney Injury Subphenotypes and Associations With Long-term Outcomes. Am J Kidney Dis. 2023;82(3):311-21.e1.
27. Bhatraju PK, Zelnick LR, Herting J, Katz R, Mikacenic C, Kosamo S, et al. Identification of Acute Kidney Injury Subphenotypes with Differing Molecular Signatures and Responses to Vasopressin Therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(7):863-72.

Effects of Empagliflozin/Linagliptin on Oxidative Stress Markers in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Controlled Trial

Supaporn Suebsiripong, Saranyapong Runprapan, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Background: Combined therapies using sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) are expected to yield additive effects on glycemic control and reactive oxygen species (ROS) among patients with type 2 diabetes (T2DM). This study evaluated whether SGLT2i and DPP-4i could attenuate renal oxidative stress caused by chronic hyperglycemia.

Methods: A clinical trial was conducted among patients with T2DM and stage 3 chronic kidney disease (CKD). Patients were randomized 1:1 to receive either empagliflozin (10 mg/day)/linagliptin (5 mg/day) or standard treatment for 12 weeks. Renal oxidative stress and renal biomarkers were measured using urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and the urine albumin-to-creatinine ratio.

Results: Forty-eight patients were analyzed. At week 12, the empagliflozin/linagliptin group showed a significant reduction in urinary 8-OHdG compared with the control group. Additionally, the empagliflozin/linagliptin group had a significant reduction in urinary albumin compared with the control group. The reduction in HbA1c with empagliflozin/linagliptin treatment was also superior to that observed with the control treatment. No between-group differences were observed regarding body weight, blood pressure, or estimated glomerular filtration rate at the end of follow-up. The proportion of subjects experiencing adverse events over 12 weeks was similar across treatment arms, with no hypoglycemic events requiring assistance.

Conclusions: Combined SGLT2i and DPP-4i treatment for 12 weeks improved renal oxidative stress and glycemic control in patients with T2DM and CKD. The treatment was well-tolerated.

Keywords: diabetic nephropathy; oxidative stress; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; albuminuria

Corresponding author: *Bancha Satirapoj*
Email: *satirapoj@yahoo.com*

Received: 10 December 2024; Revised: 19 January 2025; Accepted: 27 January 2025

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

การศึกษาแบบทดลองสุ่มถึงผลของยา Empagliflozin/Linagliptin ต่อภาวะ Oxidative Stress ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ศุภภรณ์ สืบศิริพงศ์, ศรัณยพงศ์ รุ่นประพันธ์ และ บัญชา สถิระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: การรักษาด้วยยา sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) และ dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) คาดว่าช่วยเสริมฤทธิ์ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และลดภาวะ reactive oxygen species (ROS) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษานี้จึงประเมินผลของยา SGLT2i ร่วมกับ DPP-4i เพื่อลดภาวะ oxidative stress ภายในไตจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 โดยทดลองสุ่มให้ยา empagliflozin 10 มก./วัน ร่วมกับ linagliptin 5 มก./วัน เทียบกับการรักษามาตรฐานเป็นเวลา 12 สัปดาห์ แล้วประเมินภาวะ oxidative stress ภายในไตจากการตรวจวัด 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) และแอลบูมินต่อครีแอทินินในปัสสาวะ

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยจำนวน 48 รายเข้าร่วมการศึกษา หลังการรักษา 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ empagliflozin/linagliptin สามารถลดระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ empagliflozin/linagliptin สามารถลดระดับแอลบูมินในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และสามารถลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเช่นกัน โดยไม่พบความแตกต่างกันของน้ำหนักตัว ความดันโลหิตและการทำงานของไตระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ผลข้างเคียงจากการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน รวมถึงการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

สรุป: การใช้ยา SGLT2i และ DPP-4i ร่วมกันเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ สามารถเพื่อลดภาวะ oxidative stress ภายในไต และระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน ซึ่งอาจช่วยชะลอการไตเสื่อมจากโรคเบาหวาน โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี

คำสำคัญ: โรคไตจากเบาหวาน; ภาวะ oxidative stress; ยา sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; ยา dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; แอลบูมินต่อครีแอทินิน

Introduction

Approximately 40% of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) develop chronic kidney disease (CKD), which presents a higher risk of mortality and often progresses to end-stage renal disease[1,2]. Glycemic control is used to reduce diabetes-associated complications. However, evidence on the impact of intensive glycemic control in preventing macroalbuminuria and cardiovascular diseases, particularly myocardial infarction, remains limited[3]. Furthermore, the efficacy and safety of glucose-lowering agents for patients with both diabetes and CKD are still not well-established[4]. Among patients with T2DM receiving sulfonylureas or combined sulfonylureas and metformin, only about half achieve glycemic goals, with similar rates of treatment compliance[5]. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2)

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *บัญชา สถิระพจน์*
อีเมล: *satirapoj@yahoo.com*

รับบทความ: 10 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 19 มกราคม 2568; รับตีพิมพ์: 27 มกราคม 2568

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

inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors have shown promise in improving glycemic control with a low risk of hypoglycemia, along with additional benefits beyond glycemic control in patients with T2DM and CKD[6].

Oxidative stress, chronic inflammation, and endothelial dysfunction form a vicious cycle between CKD and systemic complications. Elevated oxidative stress in T2DM and CKD is attributed to increased mitochondrial reactive oxygen species (ROS) driven by hyperglycemia[7]. Evidence suggests that SGLT2 and DPP-4 inhibitors may offer renoprotective effects beyond glycemic control[8, 9]. These renoprotective effects result from the antioxidant and anti-apoptotic properties of these agents, which benefit kidney and endothelial function[10, 11]. This has generated interest in inhibiting renal oxidative stress through combined therapy to prevent renal injury in T2DM with CKD, though this effect has not been extensively studied. Thus, our study aimed to assess the effect of combined SGLT2 inhibitor empagliflozin and DPP-4 inhibitor linagliptin on biomarkers of renal oxidative stress in patients with T2DM and CKD.

Methods

Study design

This study used a 12-week, single-center, randomized, open-label, controlled design among patients with T2DM and CKD stage 3 at Phramongkutklao Hospital in Bangkok, Thailand, between July 1, 2020, and December 31, 2020. Approval was obtained from the Institutional Review Board at the Royal Thai Army Medical Department (R063h/63), and the study was conducted following the Declaration of Helsinki. This study was registered in the Thai Clinical Trials Registry (TCTR2021316009: 22/03/2021). All patients provided written informed consent. Treatment protocols were randomly assigned using a computer-generated randomization procedure in blocks of four.

Study population

Eligible participants were aged 18 years or older, had an estimated GFR of 30 to 59 mL/min/1.73 m², were on stable glycemic treatment for T2DM, and had glycosylated hemoglobin A1C between 7 and 10% for at least 12 weeks before the study. Exclusion criteria included recent changes in renin–angiotensin system inhibitors, acute kidney injury, malignancy, severe cardiovascular, pulmonary, or liver disease, chronic infection, pregnancy, limited life expectancy, or history of urinary or genital tract infection within 12 weeks. In the absence of preliminary data on the effects of empagliflozin/linagliptin on urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels, the sample size was estimated using anticipated oxidative stress improvement observed with dapagliflozin as an add-on therapy. A total of 22 participants per group was calculated to provide 80% power at a significance level of α= 0.05 to detect a significant between-group difference in the change of urinary 8-OHdG levels[12].

Interventions

Eligible patients were randomly assigned to two groups: 24 patients received empagliflozin 10 mg/day and linagliptin 5 mg/day orally, while the other 24 received a placebo. Interventions lasted for 12 weeks, with data collected every 4 weeks.

Initial screening included medical history, physical examination, and routine blood tests. Every eight weeks, all patients were monitored regarding body weight, body mass index (BMI), blood pressure, symptoms, and signs of adverse effects and compliance with the medication. The subjects were provided with pills, and compliance was assessed by pill counts at follow-up visits. Adverse events, whether or not considered related to pioglitazone treatment, were monitored every four weeks.

Outcomes

The primary endpoint was the change from baseline in urinary 8-OHdG over 12 weeks. Other outcomes included changes in the urine albumin-to-creatinine ratio (UACR), estimated GFR, serum creatinine, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fasting plasma glucose, and hemoglobin A1C. Urine 8-OHdG was determined using a two-site (NH2-terminal/C-terminal) enzyme-linked immunosorbent assay (Novus Biologicals, LLC, Centennial, CO, USA).

Statistical Analysis

Data were expressed as percentages for categorical

variables and as mean ± standard deviation (SD) or 95% CI for continuous variables. The chi-square or Fisher's exact test and the Student's t-test or Mann-Whitney U test were used to compare differences between groups for categorical and continuous variables, respectively. Changes in continuous measures between baseline and study periods were tested using the paired t-test. Data were analyzed using SPSS Software, Version 15.0. All statistical tests were two-sided, with $P < 0.05$ considered statistically significant.

Results

A total of 64 patients in the outpatient clinic were screened for eligibility, of whom 48 (75%) underwent randomization (Figure 1). Fourteen CKD patients were excluded for not meeting eligibility criteria, and two patients declined to participate. Patients with T2DM, mean age 69.0±9.9 years, and mean GFR 43.4±8.9 mL/min/1.73 m² met the entry criteria. Baseline characteristics were similar between groups, except for a significantly higher proportion using pioglitazone, hs-CRP, body weight, BMI, and triglycerides in the empagliflozin/linagliptin group **(Table 1)**. Patients were adherent to study drugs, defined as >80% pill consumption throughout the study based on pill counts.

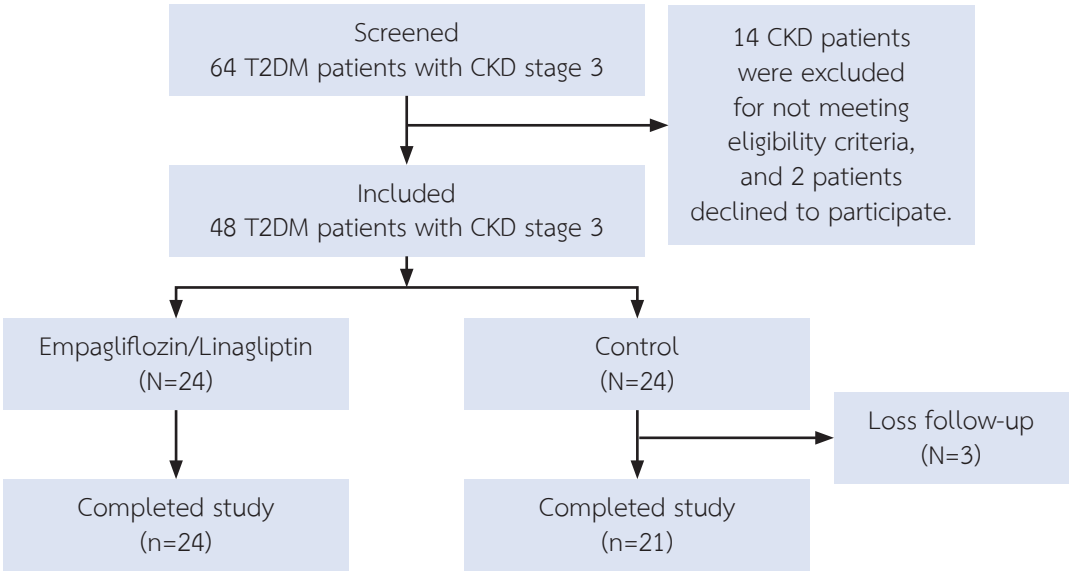


Figure 1 Flow chart of enrolled patients
T2DM, type 2 diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease

Table 1 Baseline characteristics between two groups

Parameters	Empagliflozin/linagliptin (N=24)	Placebo (N=21)	P value
Male (N, %)	16 (66.8%)	15 (71.4%)	0.731
Age (years)	67.4±7.9	70.7±11.7	0.27
Comorbidities (N, %)			
• Hypertension	21 (87.5)	21 (100)	0.236
• Dyslipidemia	22 (91.7%)	20 (95.2%)	1.000
• Coronary heart disease	4 (16.8%)	2 (9.5%)	0.670
• Congestive heart failure	1 (4.2)	-	1.000

Table 1 Baseline characteristics between two groups (continued)

Parameters	Empagliflozin/linagliptin (N=24)	Placebo (N=21)	P value
Current medications (N, %)			
• ACEI/ARB	15 (66.7)	14 (66.7)	0.965
• Calcium channel blockers	19 (79.2)	18 (85.7)	0.705
• Loop diuretics	1 (4.5)	1 (4.2)	0.950
• Metformin	15 (62.5)	9 (42.9)	0.188
• Sulfonylureas	15 (62.5)	14 (66.7)	0.771
• Thiazolidinediones	4 (16.7)	12 (57.1)	0.005
Body weight (kg)	75.7±11.8	67.0±10.5	0.006
Body mass index (kg/m^2)	28.4±4.7	25.5±4.2	0.015
Systolic blood pressure (mmHg)	139.6±19.6	141.7±19.2	0.721
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.9±12.6	73.9±11.5	0.787
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2)	45.3±8.8	41.1±8.7	0.116
Serum creatinine (mg/dL)	1.48±0.3	1.6±0.4	0.802
Fasting plasma glucose (mg/dL)	183.6±64.4	169.0±61.2	0.444
Hemoglobin A1C (%)	8.4±1.2	7.8±1.4	0.140
Urine albumin creatinine ratio (mg/gCr)	337.9±737.1	566.6±972.3	0.415
Urine 8-OHdG (ng/mg Cr)	49.7(30.2,121.19)	69.04(33.91,76.57)	0.699
LDL-cholesterol (mg/dL)	104.5±9.2	96.1±.7.7	0.493
Triglycerides (mg/dL)	185.9±18.6	126.7±15.1	0.020

Comparison of Glycemic, Metabolic Profiles, and Blood Pressure Between Groups

Mean changes in hemoglobin A1C [-1.04%; 95%CI -1.48 to -0.61 vs. -0.43%; 95%CI -0.76 to -0.10, P=0.028] were significantly greater in the empagliflozin/linagliptin group compared to the placebo group after 12 weeks, despite no significant differences in blood pressure, body weight, fasting plasma glucose, uric acid, or LDL-cholesterol between groups **(Table 2)**.

Comparison of Urine 8-OHdG Levels, Albumin, and Other Parameters Between Groups

After 12 weeks, the empagliflozin/linagliptin group showed significant reductions in mean urine albumin levels [-159.64 mg/gCr; 95% CI -318.23 to -1.06, P = 0.049] **(Figure 2)**. Similarly, a significant difference in mean changes in urine 8-OHdG levels was observed between the groups [-53.90 ng/mg Cr; 95%CI -102.93 to -4.84, P = 0.034] **(Figure 2)**. No significant differences in hs-CRP, serum creatinine, or estimated GFR were observed between groups **(Table 3)**.

Table 2 Comparison of the changes of glycemic, metabolic profiles and blood pressure before and after treatment between two groups

Mean changes	Empagliflozin/linagliptin (N=24)	Placebo (N=21)	P value
Mean fasting plasma glucose (mg/dL)			
Baseline	183.55±64.36	169.03±61.19	0.444
Week 12	147.46±45.27	162.9±55.92	0.312
Change from baseline (95% CI)	-36.1 (-65.53, -6.67)*	-6.12 (-32.65, 20.40)	0.128
Mean hemoglobinA1C (%)			
Baseline	8.45±1.2	7.85±1.44	0.140
Week 12	7.38±1.07	7.42±1.31	0.920
Change from baseline (95% CI)	-1.04 (-1.48, -0.61)*	-0.43 (-0.76, -0.10)*	0.028
Mean serum uric acid (mg/dL)			
Baseline	6.83±1.22	6.6±1.15	0.523
Week 12	7.11±1.62	6.63±1.22	0.270
Change from baseline (95% CI)	0.28 (-0.19, 0.75)	0.02 (-0.28, 0.33)	0.365
Median LDL-cholesterol (mg/gCr)			
Baseline	104.49±45.07	96.06±35.15	0.493
Week 12	107.01±41.67	102.25±23.65	0.635
Change from baseline (95% CI)	2.52 (-13.85, 18.88)	6.19 (-6.90, 19.28)	0.723
Mean systolic blood pressure (mmHg)			
Baseline	139.63±19.57	141.71±19.23	0.721
Week 12	134.57±20.92	142.48±16.28	0.172
Change from baseline (95% CI)	-5.39 (-15.57, 4.78)	0.76 (-8.95, 10.48)	0.370
Mean diastolic blood pressure (mmHg)			
Baseline	72.87±12.56	73.86±11.48	0.787
Week 12	70.17±12.12	73.29±11.37	0.386
Change from baseline (95% CI)	-2.44 (-9.23, 4.36)	-0.57 (-6.80, 5.65)	0.678
Mean body weight (kg)			
Baseline	75.66±11.75	67.02±10.52	0.013
Week 12	74.8±11.65	67.5±10.31	0.034
Change from baseline (95% CI)	-0.85 (-1.95, 0.24)	0.48 (-0.70, 1.65)	0.092

CI, confidence interval; *P <0.05

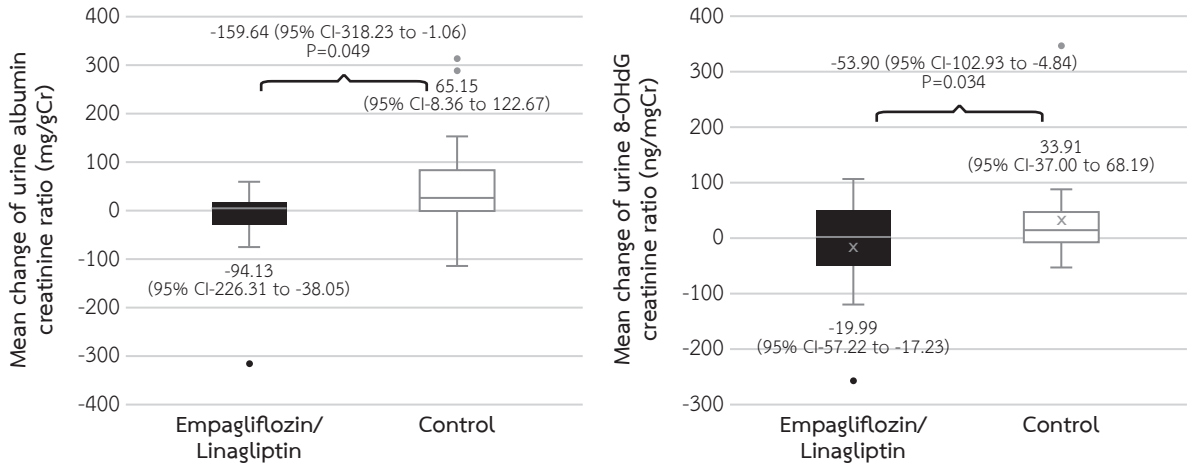


Figure 2 Baseline and final urine albumin and urine oxidative stress levels by treatment group

Table 3 Comparison of the changes of renal function, renal oxidative stress and inflammation before and after treatment between two groups

Mean changes	Empagliflozin/linagliptin (N=24)	Placebo (N=21)	P value
Mean serum creatinine (mg/dL)			
Baseline	1.48±0.28	1.59±0.44	0.331
Week 12	1.51±0.29	1.55±0.49	0.721
Change from baseline (95% CI)	0.03 (-0.06, 0.13)	-0.03 (-0.11, 0.04)	0.263
Mean estimated GFR (mL/min/1.73 m^2)			
Baseline	45.34±8.82	41.11±8.66	0.116
Week 12	44.05±9.4	43.62±10.89	0.887
Change from baseline (95% CI)	-1.29 (-4.83, 2.25)	1.11 (-0.97, 3.19)	0.257
Median high sensitivity C-reactive protein (pg/mL)			
Baseline	3.59±3.76	1.67±1.78	0.033
Week 12	7.63±15.55	1.72±2.09	0.078
Change from baseline (95% CI)	4.04 (-2.71, 10.79)	0.05 (-0.84, 0.94)	0.274
Mean urine albumin creatinine ratio (mg/gCr)			
Baseline	337.93±737.13	566.59±972.34	0.415
Week 12	243.8±583.06	632.1±1019.51	0.185
Change from baseline (95% CI)	-94.13 (-226.31, -38.05)*	65.51 (8.36, 122.67)*	0.049
Mean urine 8-OHdG/creatinine ratio (ng/mg Cr)			
Baseline	89.98±87.98	63.1±39.31	0.186
Week 12	77.91±39.36	97.01±101.85	0.428
Change from baseline (95% CI)	-19.99 (-57.22, 17.23)	33.91 (-37.00, 68.19)	0.034

CI, confidence interval; *P <0.05

Throughout the 12-week study, no serious adverse events, related or unrelated to empagliflozin/linagliptin, were reported, including drug-induced urinary tract infection, pancreatitis, or severe hypoglycemia. One patient in the empagliflozin/linagliptin group and two in the placebo group experienced nausea and vomiting. Two patients in each group reported fatigue. All patients continued treatment through the end of the study.

Discussion

This is the first randomized, controlled trial to evaluate the effects of empagliflozin/linagliptin on renal oxidative stress in patients with T2DM and CKD. After 12 weeks of treatment, patients showed reductions in hemoglobin A1C, urine 8-OHdG, and albumin levels, without significant differences in renal function or inflammation between groups. These results provide proof of concept that empagliflozin/linagliptin improves glycemic control related to renal oxidative stress in patients with T2DM and CKD.

Oxidative stress plays a significant role in developing diabetic complications, particularly in settings of uncontrolled hyperglycemia[13], and renal oxidative stress is directly linked to podocyte damage, tubulointerstitial injury, and diabetic kidney progression[14]. Advanced diabetic microvascular complications have shown significantly higher serum 8-OHG levels, contributing to microvascular complications in diabetes[15]. Urinary 8-OHG levels have been reported as a predictive marker for incident albuminuria during long-term follow-up[16]. Combined SGLT2 and DPP-4 inhibitors target several pathophysiological pathways and are associated with improved glycemic control and reduced renal risks in T2DM[17]. This study demonstrated that urinary 8-OHG excretion decreased following empagliflozin/linagliptin treatment compared to the control group in patients with CKD and T2DM. To our knowledge, this is the first randomized clinical trial demonstrating the preventive effect of empagliflozin/linagliptin treatment on renal oxidative injury in T2DM. The experimental model also supports that empagliflozin or linagliptin attenuates diabetic kidney disease by inhibiting renal oxidative stress and enhancing renal autophagy[18-20]. Empagliflozin reduced high glucose-induced oxidative stress, inhibited human renal proximal tubular epithelial cell migration, and epithelial-to-mesenchymal transition[21]. Furthermore, combined empagliflozin and linagliptin enhanced glomerular autophagy and decreased renal apoptosis in an animal model of T2DM[22], and linagliptin partially attenuated oxidative stress markers in pilot clinical studies[23].

Large randomized controlled trials have demonstrated that canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin lower the risk of kidney outcomes and albuminuria in patients with established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors and CKD[24-26]. Conversely, DPP-4 inhibitors have shown potentially renoprotective effects, though not consistently. Saxagliptin and linagliptin decreased the risk of albuminuria progression among patients with cardiovascular disease and CKD[27, 28]. Both classes have been reported to reduce urinary albumin excretion, with additional benefits expected from combining the agents beyond the advantages of each compound alone. Experimental studies indicate that DPP-4 inhibitor treatment prevents tubulointerstitial injury by inhibiting kidney fibrosis through the endothelial–mesenchymal transition, and adding DPP-4 inhibitors to SGLT2 inhibitors significantly enhanced attenuation of the inflammasome, kidney dysfunction, and renal pathological changes in diabetic mice[29, 30]. This suggests that combined treatment might be more effective in protecting against tubulointerstitial injury in T2DM with CKD. Consistent with these findings, empagliflozin/linagliptin reduced urine albumin levels in patients with T2DM and CKD.

Combined SGLT2 and DPP-4 inhibitors enhanced glycemic control and were proven safe in managing T2DM[31]. In line with reports on hemoglobin A1C reduction and low risk of hypoglycemic events with SGLT2/DPP-4 inhibitors[32, 33], our study showed that this combination resulted in a greater mean hemoglobin A1C reduction of -1.04%, with baseline hemoglobin A1C at 8.4%, and no severe hypoglycemia was reported. The complementary mechanisms of SGLT2 and DPP-4 inhibitors address

multiple pathophysiological aspects of T2DM. Combined therapy showed potential benefits for weight loss and blood pressure reduction, as SGLT2 inhibitors promote weight and blood pressure reduction while DPP-4 inhibitors are weight-neutral[32]. Our results indicated that combined SGLT2 and DPP-4 inhibitors tended to reduce body weight (-0.85 kg; 95% CI -1.95 to 0.24) and systolic blood pressure (-5.39 mmHg; 95% CI -15.57 to 4.78). Based on current evidence, SGLT2/DPP-4 inhibitors as combination therapy may offer benefits beyond glycemic control and good tolerability profiles, including a low risk of hypoglycemia without significant changes in laboratory parameters[34].

This study has several limitations. First, it was a single-center study, and the control group did not include DPP-4 inhibitors for comparison of urine 8-OHG and albumin levels. Second, the small sample size and lack of blinding could introduce detection and performance bias. Third, while the effects of empagliflozin/linagliptin on urine 8-OHdG were observed, we could not determine the impact on clinical endpoints related to renal oxidative pathology in patients with CKD. Further research is needed to confirm these results and evaluate long-term clinical outcomes.

Conclusions

Our study demonstrated that empagliflozin/linagliptin, as an add-on to standard therapy, significantly improved glycemic control and reduced renal oxidative stress in patients with T2DM and CKD. This combination therapy may have a therapeutic role in managing renal oxidative stress in this population.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the contributions of the following individuals to this study: the staff in the Division of Nephrology and the Biomedical Clinical Research Center at Phramongkutklao Hospital.

Statement of Ethics

The study was approved by the Ethics Committee of the Institutional Review Board at the Royal Thai Army Medical Department (R063h/63) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

Funding Sources

This research was supported by a grant from Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.

Author Contributions

S.S. and S.R. conceived the study idea. S.S. and B.S. completed the analysis and drafted the manuscript with contributions from all authors. N.N. and B.S. reviewed and supervised the work. All authors contributed to the article, and the final version of the manuscript was reviewed and approved by all authors.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are not publicly available due to the risk of participant identification and the need to protect the privacy of research participants. Further inquiries can be directed to the corresponding author and will be made available upon reasonable request.

References

1. Nata N, Rangsin R, Supasyndh O, Satirapoj B. Impaired Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. J Diabetes Res. 2020;2020:6353949.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013;24(2): 302-8.
3. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD010137.
4. Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9(9):CD011798.

5. Satirapoj B, Pratipanawatr T, Ongphiphadhanakul B, Suwanwalaikorn S, Benjasuratwong Y, Nitiyanant W. Real-world Evaluation of glycemic control and hypoglycemic Events among type 2 Diabetes mellitus study (REEDS): a multicentre, cross-sectional study in Thailand. BMJ Open. 2020;10(2):e031612.
6. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:161-74.
7. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. Int J Mol Sci. 2019;20(15).
8. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. J Cell Physiol. 2018;234(1):223-30.
9. Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;307(4):H477-92.
10. Ishibashi Y, Matsui T, Maeda S, Higashimoto Y, Yamagishi S. Advanced glycation end products evoke endothelial cell damage by stimulating soluble dipeptidyl peptidase-4 production and its interaction with mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:125.
11. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. Metabolism. 2018;85:32-7.
12. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):84.
13. Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. Cell Biochem Biophys. 2005;43(2):289-330.
14. Suzuki D, Miyata T, Saotome N, Horie K, Inagi R, Yasuda Y, et al. Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. J Am Soc Nephrol. 1999;10(4):822-32.
15. Shin CS, Moon BS, Park KS, Kim SY, Park SJ, Chung MH, et al. Serum 8-hydroxy-guanine levels are increased in diabetic patients. Diabetes Care. 2001;24(4):733-7.
16. Schei J, Fuskevag OM, Stefansson VTN, Solbu MD, Jenssen TG, Eriksen BO, et al. Urinary Markers of Oxidative Stress Are Associated With Albuminuria But Not GFR Decline. Kidney Int Rep. 2018;3(3):573-82.
17. Chadha M, Das AK, Deb P, Gangopadhyay KK, Joshi S, Kesavadev J, et al. Expert Opinion: Optimum Clinical Approach to Combination-Use of SGLT2i + DPP4i in the Indian Diabetes Setting. Diabetes Ther. 2022;13(5):1097-114.
18. Nakashima S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi SI. Linagliptin blocks renal damage in type 1 diabetic rats by suppressing advanced glycation end products-receptor axis. Horm Metab Res. 2014;46(10):717-21.
19. Ashrafi Jigheh Z, Ghorbani Haghjo A, Argani H, Roshangar L, Rashtchizadeh N, Sanajou D, et al. Empagliflozin alleviates renal inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats partly by repressing HMGB1-TLR4 receptor axis. Iran J Basic Med Sci. 2019;22(4):384-90.
20. Lee YH, Kim SH, Kang JM, Heo JH, Kim DJ, Park SH, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. Am J Physiol Renal Physiol. 2019;317(4):F767-F80.
21. Das NA, Carpenter AJ, Belenchia A, Aroor AR, Noda M, Siebenlist U, et al. Empagliflozin reduces high glucose-induced oxidative stress and miR-21-dependent TRAF3IP2 induction and RECK suppression, and inhibits human renal proximal tubular epithelial cell migration and epithelial-to-mesenchymal transition. Cell Signal. 2020;68:109506.
22. Korbut AI, Taskaeva IS, Bgatova NP, Muraleva NA, Orlov NB, Dashkin MV, et al. SGLT2 Inhibitor Empagliflozin and DPP4 Inhibitor Linagliptin Reactivate Glomerular Autophagy in db/db Mice, a Model of Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2020;21(8).
23. Makino H, Matsuo M, Hishida A, Koezuka R, Tochiya M, Ohata Y, et al. Effect of linagliptin on oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a pilot study. Diabetol Int. 2019;10(2):148-52.
24. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney

Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.
25. 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): 2295-306.
26. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):606-17.
27. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, Cahn A, Hirshberg B, Wei C, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. Diabetes Care. 2017;40(1):69-76.
28. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69-79.
29. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, He J, Nagai T, Nakamura Y, et al. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. Diabetes. 2014;63(6):2120-31.
30. Birnbaum Y, Bajaj M, Yang HC, Ye Y. Combined SGLT2 and DPP4 Inhibition Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Nephropathy in Mice with Type 2 Diabetes. Cardiovasc Drugs Ther. 2018;32(2):135-45.
31. Rizos CV, Filippatos TD, Elisaf MS. Pharmacokinetic drug evaluation of empagliflozin plus linagliptin for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(1):117-25.
32. Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2018;44(5): 393-401.
33. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(3):394-402.
34. Watada H, Yamauchi T, Yamamoto F, Taniguchi A, Yarush L, Heilmann C, et al. Safety and tolerability of empagliflozin and linagliptin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of data from five randomized, controlled clinical trials. Expert Opin Drug Saf. 2020;19(9):1193-202.

Incidence and Associated Factors of Post-Transplant Erythrocytosis Following Kidney Transplantation

Thanachai Siriphotjanakun, Korntip Phonphok

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Post-transplant erythrocytosis (PTE) is a persistent increase in red blood cell count following kidney transplantation. Patients with PTE face an increased thrombotic risk, which leads to higher morbidity and mortality. This retrospective cohort study aimed to identify the incidence and risk factors of PTE in kidney transplant recipients.

Methods: A total of 286 kidney transplant recipients from 1998 to 2022 were included in the study. The diagnosis of PTE was based on hemoglobin levels >17 g/dL and/or hematocrit >51%. Baseline factors associated with PTE were analyzed using the Cox proportional hazards regression model.

Results: PTE occurred in 26 (9.1%) patients, with a median onset of 7.1 months (4-41.6 months) post-transplantation. Male sex, a history of smoking, higher body mass index, higher pretransplant hematocrit, and absence of pretransplant renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade were associated with the development of PTE. In multivariate analysis, only male sex and higher body mass index were independent predictors of PTE. Most patients responded well to RAAS blockade, with 7 (27%) patients experiencing spontaneous recovery, and 7 (27%) undergoing phlebotomy. Transplant renal artery stenosis was diagnosed in 3 (11%) patients.

Conclusions: Nine percent of kidney transplant recipients developed PTE approximately seven months post-transplantation. Male sex and higher body mass index were identified as independent predictors of PTE. Most patients responded well to RAAS blockade, with a quarter experiencing spontaneous recovery.

Keywords: renal transplant; renal transplantation; RAAS blockade; kidney allograft; sex; BMI

Corresponding author: *Korntip Phonphok*
Email: *korntip_p@rajavithi.go.th*

Received: 18 December 2024; Revised: 20 January 2025; Accepted: 27 January 2025

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

อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นหลังการปลูกถ่ายไต

ธนชัย ศิริพจนากุล และ กรทิพย์ ผลโภค

งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นหลังการปลูกถ่ายไตสามารถเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและส่งผลต่ออัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นหลังการปลูกถ่ายไต และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ระหว่างปี พ.ศ.2541 ถึงปี พ.ศ.2565 จำนวนทั้งสิ้น 286 ราย ภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นหลังการปลูกถ่ายไต หมายถึง การมีระดับของฮีโมโกลบินสูงกว่า 17 กรัมต่อเดซิลิตร และ/หรือ มีระดับฮีมาโทคริตสูงกว่าร้อยละ 51 หลังได้รับการปลูกถ่ายไต มีการวิเคราะห์ปัจจัยพื้นฐานที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นหลังการปลูกถ่ายไตด้วยวิธี Cox-proportional hazard regression model

ผลการวิจัย: จากการศึกษาพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 26 ราย (ร้อยละ 9.1) โดยมีระยะเวลาเกิดโรคที่ค่ามัธยฐาน 7.1 (4-41.6) เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ปัจจัยพื้นฐานที่พบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรค ได้แก่ เพศชาย ประวัติการสูบบุหรี่ ค่าดัชนีมวลกายที่สูงขึ้น ระดับของฮีมาโทคริตก่อนการปลูกถ่ายไตที่สูง และ การไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade การวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนี้ คือ เพศชาย และค่าดัชนีมวลกายที่สูงขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม RAAS blockade มีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 27) ที่อาการดีขึ้นเองโดยไม่ได้รับการรักษา และผู้ป่วยอีก 7 ราย (ร้อยละ 27) ที่ได้รับการเจาะเส้นเลือดดำเพื่อถ่ายเลือดออกจากร่างกาย (phlebotomy) มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 11.5) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตตีบ (transplant renal artery stenosis)

สรุป: พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ร้อยละ 9 และเกิดขึ้นประมาณ 7 เดือนหลังได้รับการปลูกถ่ายไต ปัจจัยพื้นฐานที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้ คือ เพศชาย และดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม RAAS blockade และมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งในสี่ที่หายเองโดยไม่ต้องรักษา

คำสำคัญ: เลือดข้น; เปลี่ยนไต; ปลูกไต; บำบัดทดแทนไต

Introduction

Post-transplant erythrocytosis (PTE) is a common complication following kidney transplantation, characterized by persistently elevated hemoglobin levels (> 17 g/dL) or hematocrit levels (> 51%)[1]. Its incidence varies between 5% to 26%[2-6], as reported in different studies. Some studies have even reported rates as high as 31.2%[7]. Established risk factors for PTE include male gender, a history of smoking, underlying polycystic kidney disease, and receiving a kidney from a deceased donor[5]. While patients with PTE often experience mild symptoms such as malaise, headache, or fatigue, it's crucial to note

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *กรทิพย์ ผลโภค*
อีเมล: *korntip_p@rajavithi.go.th*

รับบทความ: 18 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 20 มกราคม 2568; รับตีพิมพ์: 27 มกราคม 2568

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

that thromboembolic events have been reported in some cases, with an incidence ranging from 10% to 30%[5]. These events can lead to cardiovascular complications in the future, underscoring the importance of monitoring and managing PTE in kidney transplant recipients. The primary objective of this study was to investigate the incidence and risk factors associated with PTE among kidney transplant recipients.

Material and Methods

Study design and population

The present study was a retrospective single-center cohort study of end-stage kidney disease (ESKD) patients who underwent solitary kidney transplantation between January 1, 1998, and December 31, 2022, at Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand. The inclusion criteria were age ≥ 18 years and receiving solitary kidney transplantation from either a living or deceased donor. Patients with multiple organ transplants, malignancy, graft loss within one year, pre-existing erythrocytosis, and incomplete medical records were excluded. The study flow diagram is shown in **Figure 1**. The study was approved by the ethics committee at Rajavithi Hospital (No. 055/2567). Informed consent was not required.

Definition

PTE was defined as persistently elevated hemoglobin levels (>17 g/dL) or hematocrit levels (>51%) regardless of the duration after kidney transplantation[1].

Data collection

Baseline characteristics and laboratory data were collected from the electronic medical records database. This included sex, age, weight, height, the underlying cause of ESKD, dialysis modalities, duration of dialysis, smoking history, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) before kidney transplantation. Data on allograft function and immunosuppressive drugs were also collected.

Sample size calculation

The sample size was calculated based on the cumulative incidence of post-transplant erythrocytosis, as reported by Kurella et al., which was observed to be 0.26[4]. A p-value of 0.05 was considered statistically significant. We estimated the margin of error to be 20%. The sample size for this study was calculated to be 330 subjects.

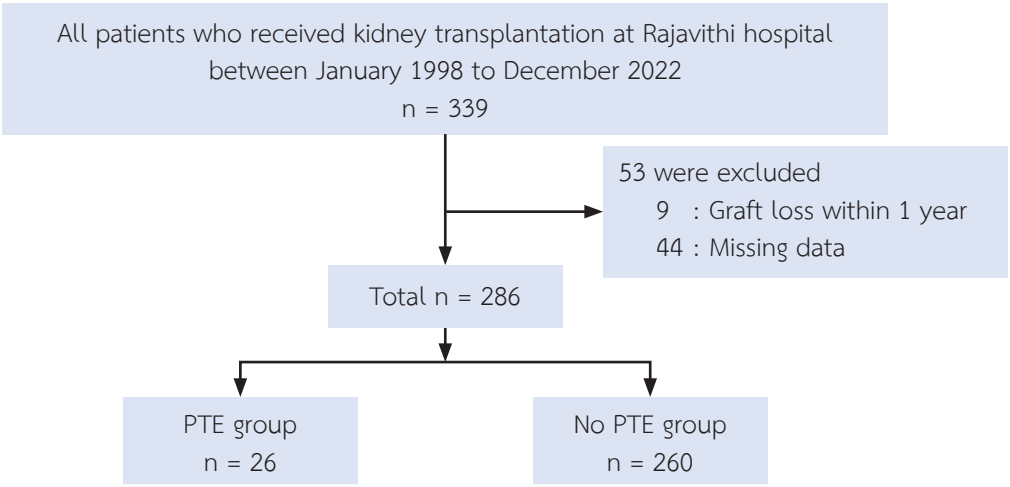


Figure 1. Study flow diagram
PTE; post-transplant erythrocytosis

Statistical analysis

Statistical Analysis

Data were presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range), or number (percent). Differences between categorical variables were analyzed using the Chi-square test, Fisher's exact test, or McNemar test. Differences between continuous variables were analyzed using the Student's t-test or

the Mann-Whitney U-test. The incidence of PTE was analyzed using Kaplan-Meier analysis. Baseline factors associated with PTE were analyzed using univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using STATA version 17.0.

Results

A total of 339 patients received solitary kidney transplantation between January 1, 1998, and December 31, 2022. Fifty-three patients were excluded due to graft loss within one year (n=9) and missing data (n=44). Two hundred eighty-six patients were included in the final analysis. Baseline characteristics according to the presence or absence of PTE are shown in **Table 1**.

Table 1 Baseline characteristics and laboratory data of all patients

Parameters	PTE Group (n=26)	Non-PTE Group (n=260)	P-value
Male sex (n/%)	24 (92.3)	139 (53.5)	<0.001
Age at KT (years)	38 ± 8.3	41.7 ± 10.7	0.087
Previous smoking (n/%)	9 (34.6)	26 (10)	<0.001
Body mass index (kg/m^2)	25.5 ± 4.9	22.6 ± 3.9	0.001
Cause of end-stage kidney disease (n/%)			0.93
Diabetic nephropathy	1 (3.8)	19 (7.3)	
Glomerulonephritis	8 (30.8)	68 (26.2)	
Hypertensive nephrosclerosis	2 (7.7)	13 (5)	
Polycystic kidney disease	1 (3.8)	10 (3.8)	
Obstructive uropathy	0 (0)	4 (1.5)	
Unknown	14 (53.8)	146 (56.2)	
Pretransplant diabetes mellites (n/%)	4 (15.4)	34 (13.1)	0.741
Pretransplant hypertension (n/%)	23 (88.5)	250 (96.2)	0.073
Pretransplant ACEI or ARB use (n/%)	3 (11.5)	88 (33.8)	0.02
Hematocrit on the day of transplantation	35.4 ± 5.3	32.2 ± 4.6	0.001
Mode of dialysis (n/%)			0.693
Peritoneal dialysis	2 (7.7)	15 (5.8)	
Hemodialysis	24 (92.3)	245 (94.2)	
Dialysis vintage (months)	53 ± 39.6	62.4 ± 47.2	0.327
Donor type (n/%)			0.154
Deceased donor	14 (53.8)	176 (67.7)	
Living donor	12 (46.2)	84 (32.3)	
Graft function (n/%)			0.400
Immediate graft function	17 (65.4)	147 (56.5)	
Slow graft function	6 (23.1)	53 (20.4)	
Delayed graft function	3 (11.5)	60 (23.1)	

Table 1 Baseline characteristics and laboratory data of all patients (continued)

Parameters	PTE Group (n=26)	Non-PTE Group (n=260)	P-value
Serum creatinine after KT (mg/dL)			
At 3 months	1.74 ± 0.81	1.44 ± 0.57	0.012
At 6 months	1.69 ± 0.55	1.48 ± 0.59	0.080
At 12 months	1.6 ± 0.41	1.46 ± 0.63	0.279
Immunosuppressive drugs (n/%)			
Tacrolimus	15 (57.7)	164 (63.1)	0.589
Cyclosporin	11 (42.3)	96 (36.96)	0.589
Mycophenolate mofetil	25 (96.2)	249 (95.8)	0.926
Azathioprine	1 (3.8)	11 (4.2)	0.926
Corticosteroid	26 (100)	260 (100)	

PTE, post-transplant erythrocytosis; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; KT, kidney transplantation.

There was a significantly higher proportion of male patients in the PTE group compared to the non-PTE group (92.3% vs. 53.5%, p<0.001). The mean age was comparable between the two groups. A higher percentage of patients in the PTE group had a history of smoking (34.6% vs. 10%, p<0.001). The body mass index (BMI) was also higher in the PTE group (25.5±4.9 vs. 22.6±3.9, p=0.001). Pretransplant hematocrit was higher in the PTE group compared to the non-PTE group (35.4±5.3 vs. 32.2±4.6, p<0.001). The use of ACEI/ARB before transplantation was less frequent in the PTE group (11.5% vs. 33.8%, p=0.02). Serum creatinine was significantly higher in the PTE group (1.74±0.81 vs. 1.44±0.57, p=0.012) at 3 months post-transplantation. However, serum creatinine levels were comparable between the two groups at 6 and 12 months post-transplantation. There were no statistically significant differences regarding the underlying causes of ESKD, history of diabetes mellitus and hypertension before transplantation, dialysis modalities, dialysis vintage, post-transplant allograft function, or the types of maintenance immunosuppressive medications between the two groups.

PTE was diagnosed in 26 patients during the study period, resulting in a cumulative incidence of 9.09% **(Figure 2a)**. Kaplan-Meier analysis focusing on the time to PTE development revealed a median onset time of 7.13 (4-41.6) months, as depicted in **Figure 2b**. Subgroup analyses focusing on three factors, including sex, pre-transplant ACEI/ARB use, and history of smoking, are shown in **Figure 3**.

Cox multivariate regression analysis was conducted to identify risk factors associated with PTE **(Table 2)**. In the univariate model, male sex (HR 9.57, 95% CI 2.26-40.48), history of smoking (HR 3.98, 95% CI 1.77-8.93), higher BMI (HR 1.15, 95% CI 1.06-1.25), higher pretransplant hematocrit (HR 1.15, 95% CI 1.06-1.25), and history of ACEI/ARB use before transplantation (HR 3.68, 95% CI 1.1-12.24) were associated with PTE. After adjusting for covariates, male sex (HR 5.33, 95% CI 1.19-23.77) and higher BMI (HR 1.1, 95% CI 1.01-1.2) were independent predictors of PTE.

Baseline characteristics and laboratory data of patients diagnosed with PTE are shown in **Table 3.** The average hematocrit level at the time of diagnosis was 54.38% ± 2.38. Seven (27%) patients experienced spontaneous recovery over an average follow-up period of 7.5 months. Half of the patients were treated with ACEI/ARB and experienced favorable responses—only one patient did not respond to ACEI and subsequently required

phlebotomy. Those patients who received phlebotomy typically showed mild symptoms such as dizziness and headache. Four patients received JAK-2 mutation testing, all yielding negative results. Transplant renal artery stenosis (TRAS) was diagnosed in three patients at least one year after the initial diagnosis of PTE. There were no reports of thromboembolic events in any of the patients.

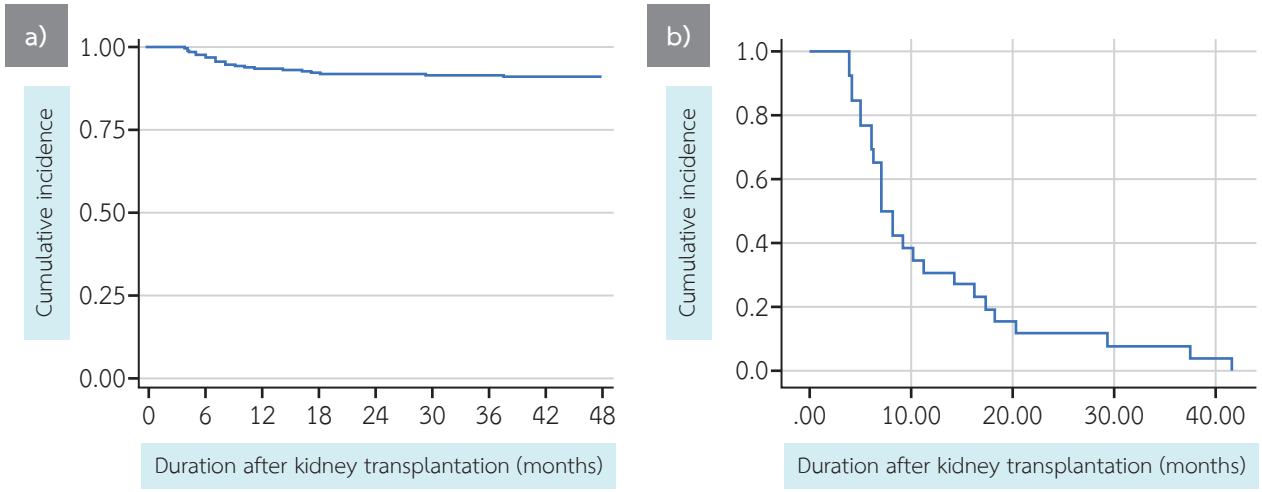


Figure 2 Kaplan-Meier analysis of the cumulative survival of post-transplant erythrocytosis
a) cumulative survival of all patients; b) time to development of post-transplant erythrocytosis

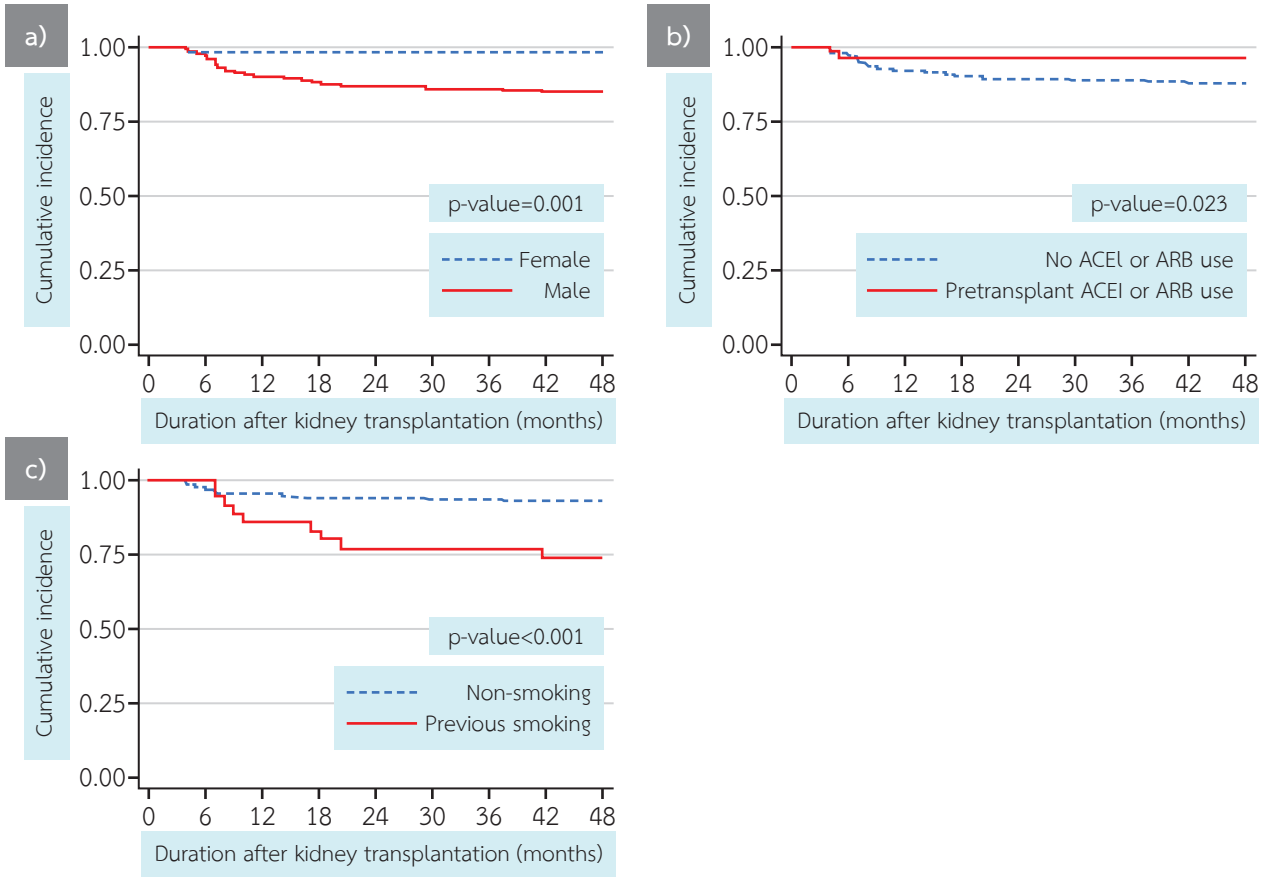


Figure 3 Kaplan-Meier analysis demonstrated the cumulative survival of post-transplant erythrocytosis according to a) sex, b) pretransplant ACEI/ARB use, c) history of smoking
ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker

Table 2 Cox-proportional hazard regression analysis of baseline factors associated with post-transplant erythrocytosis

Factors	Univariate model		Multivariate model	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Male sex	9.57 (2.26,40.48)	0.002	5.33 (1.19,23.77)	0.028
Age at kidney transplantation	0.97 (0.93,1)	0.085	-	-
Previous smoking	3.98 (1.77,8.93)	0.001	2.28 (0.94,5.5)	0.067
Body mass index	1.15 (1.06,1.25)	0.001	1.1 (1.01,1.2)	0.031
Pretransplant diabetes mellites	1.18 (0.41,3.41)	0.766	-	-
Pretransplant hypertension	0.33 (0.1,1.12)	0.075	-	-
Dialysis vintage	0.99 (0.99,1)	0.318	-	-
Pretransplant hematocrit	1.15 (1.06,1.25)	0.001	1.03 (0.81, 1.31)	0.816
No history of ACEI or ARB use before transplantation	3.68 (1.1,12.24)	0.034	2.92 (0.86,9.93)	0.087
Graft function				
Delayed graft function	Reference	1	-	-
Slow graft function	2.21 (0.55,8.82)	0.263	-	-
Immediate graft function	2.29 (0.67,7.81)	0.186	-	-
Maintenance immunosuppressive drugs				
Tacrolimus	0.851 (0.37,1.77)	0.599	-	-
Cyclosporin	1.23 (0.57,2.68)	0.599	-	-
Mycophenolate	1.09 (0.15,8.04)	0.933	-	-
Azathioprine	0.92 (0.12,6.78)	0.933	-	-

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

Table 3 Characteristics and laboratory data of the patients with post-transplant erythrocytosis

Factors			Mean ± SD / N (%)
Serum creatinine at diagnosis (mg/dL)			1.69 ± 0.39
Hematocrit at diagnosis (%)			54.38 ± 2.38
Transplant renal artery stenosis			3 (11)
Management of post-transplant erythrocytosis (n/%)			
ACEI or ARB	ACEI or ARB + Phlebotomy	Phlebotomy	No intervention
12 (46.1)	1 (3.8)	6 (23.0)	7 (26.9)

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; SD, standard deviation

Discussion

The main findings of the present study include a cumulative incidence of post-transplant erythrocytosis (PTE) of 9.1%. PTE developed at a median interval of 7.1 months post-transplantation. In univariate analysis, male sex, previous smoking, higher BMI, higher hematocrit, and no prior use of ACEIs or ARBs at baseline were associated with the development of PTE. However, in multivariate analysis, only male sex and higher BMI emerged as independent predictors of PTE. Most patients responded well to RAAS blockade, with 27% experiencing spontaneous recovery.

The incidence of PTE in this study aligns with previously reported rates, ranging from 5% to 31.2%.[2-7]. The multivariate analysis confirmed that male sex was independently associated with PTE development, likely due to higher levels of endogenous androgens in males, which stimulate erythroid progenitor activation. The link between a history of smoking and PTE is possibly due to smoking's effects on gaseous exchange mechanisms, leading to hypoxemia and subsequent stimulation of red blood cell production[8].

The subgroup of patients who had received ACEIs or ARBs before transplantation showed a lower tendency to develop PTE compared to those who had not. This is likely due to ACEIs increasing levels of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SKDP), an inhibitor of erythroid progenitors. ARBs, by blocking the AT1 receptor and reducing angiotensin II levels, also inhibit erythroid progenitor activation[8]. However, conflicting data exist regarding the relationship between ACEI/ARB use and PTE risk, with some studies indicating lower risk and others indicating higher risk[9,10]. A recent meta-analysis found no significant association between pretransplant ACEI or ARB use and PTE[5].

In this study, the PTE group exhibited higher serum creatinine levels at 3 months but not at 6 or 12 months post-transplantation compared to the non-PTE group, contrasting with findings from previous studies[11]. Various factors such as muscle mass, age, and dietary intake may influence serum creatinine levels.

The association between BMI and PTE, though previously unreported, was significant in this study[5, 10]. There is evidence suggesting that overweight and obese populations have higher hemoglobin and hematocrit levels, potentially due to higher intake of iron-rich diets[12]. Further studies are warranted to confirm this observation. TRAS was identified as a risk factor for PTE[5]. Similar to previous reports, TRAS was diagnosed in 11.5% of patients with PTE in this study. The association between TRAS and PTE is primarily driven by impaired renal perfusion and subsequent compensatory mechanisms that increase erythropoietin production, leading to erythrocytosis.

Study Strengths and Limitations

The study's strengths include a well-defined cohort and comprehensive analysis of potential risk factors for PTE. However, limitations include a relatively small sample size and potential confounding factors that may not have been fully accounted for. The observational nature of the study also limits the ability to establish causal relationships.

Conclusion

Nine percent of kidney transplant recipients developed PTE approximately seven months post-transplantation. Male sex and higher BMI were identified as independent predictors of PTE. Most patients responded well to RAAS blockade, with 27% experiencing spontaneous recovery.

References

1. 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 (Suppl 3):S1-155.
2. Alzoubi B, Kharel A, Osman F, Aziz F, Garg N, Mohamed M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation. Clin Transplant. 2021;35(2):e14166.
3. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, Firouzan A, Farhangi F, et al. Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases. Transplant Proc. 2005;37(7):3101-2.

4. Kurella M, Butterly DW, Smith SR. Post transplant erythrocytosis in hypercalcemic renal transplant recipients. Am J Transplant. 2003;3(7):873-7.
5. Mekraksakit P, Boonpheng B, Leelaviwat N, Duangkham S, Deb A, Kewcharoen J, et al. Risk factors and outcomes of post-transplant erythrocytosis among adult kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transpl Int. 2021;34(11):2071-86.
6. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. Kidney Int. 1983;23(5):731-7.
7. Sadiq S, Manzoor A, Riaz W, Ashraf H, Attiq H. Prevalence of Erythrocytosis and Associated Clinical Manifestations in Renal Transplant Recipients. European Journal of Medical and Health Sciences. 2023;5(4):42-7.
8. Arivazhagan S, Rajasekar D, Dhanapriya J, Dineshkumar T, Sakthirajan R, Balasubramaniyan T, et al. Erythrocytosis in renal transplant recipients: A single-center experience. Indian Journal of Transplantation. 2018;12(3).
9. Kiberd BA. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? Clin Transplant. 2009;23(6):800-6.
10. Alasfar S, Hall IE, Mansour SG, Jia Y, Thiessen-Philbrook HR, Weng FL, et al. Contemporary incidence and risk factors of post transplant Erythrocytosis in deceased donor kidney transplantation. BMC Nephrol. 2021;22(1):26.
11. Qunibi WY, Barri Y, Devol E, al-Furayh O, Sheth K, Taher S. Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. Kidney Int. 1991;40(6):1153-9.
12. Abro SUA, Saleem Q, Begum A, Azhar S, Naseer A, Qureshi A. Association of BMI (Body Mass Index) to hemoglobin and red blood cell indices among adolescents. The Professional Medical Journal. 2020;27:2210-5.

Terbutaline-Induced Lactic Acidosis in a Pregnant Patient with Preterm Labor: A Case Report and Literature Review

Krit Tipchaichatta, Naowanit Nata

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Abstract

Preterm labor, defined as regular uterine contractions with cervical changes occurring between 20+0/7 and 36+6/7 weeks of gestation, is a significant cause of perinatal morbidity and mortality. Before 34 weeks of gestation, corticosteroids are administered to enhance fetal lung maturity. Tocolytic agents, such as calcium-channel blockers and beta-adrenergic receptor agonists, are used to delay labor, allowing time for corticosteroid efficacy. This case report describes a pregnant patient with preterm labor treated with terbutaline, a beta-adrenergic receptor agonist. During treatment, the patient developed metabolic acidosis, which laboratory tests confirmed was due to terbutaline-induced lactic acidosis. The condition resolved after discontinuing terbutaline. Terbutaline-induced lactic acidosis requires careful exclusion of other causes and typically resolves spontaneously once the drug is stopped. Studies suggest terbutaline may increase glycolysis, leading to elevated pyruvate and lactate levels.

Keywords: acidemia; pregnancy; bronchodilator; metabolic acidosis; wide-gap metabolic acidosis

Corresponding author: *Krit Tipchaichatta*
Email: *krit7369@gmail.com*

Received: 15 December 2024 ; Revised: 18 January 2025; Accepted: 2 February 2025

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

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีนในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด: รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรม

กฤษฎิ์ ทิพย์ชัยเชษฐา และ เนาวนิตย์ นาทา

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีนิยาม คือ ภาวะที่มดลูกบีบตัวอย่างสม่ำเสมอ ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของปากช่องคลอดที่เกิดในอายุครรภ์ 20+ 07/ สัปดาห์ ถึง 36+ 67/ สัปดาห์ ภาวะคลอดก่อนกำหนดเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของทารกแรกเกิด กรณีคลอดที่อายุครรภ์ก่อน 34 สัปดาห์ ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ จึงมีความจำเป็นที่ต้องรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ จากภาวะดังกล่าวจึงได้มีการนำยามาใช้ในการยับยั้งไม่ให้มดลูกหดรัดตัวเพื่อรอระยะเวลาของการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยออกฤทธิ์ เช่น ยากลุ่ม calcium-channel blockers และ ยากลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists เป็นต้น รายงานผู้ป่วยนี้กล่าวถึงผู้หญิงที่มาด้วยอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเทอร์บูทาลีน (terbutaline) โดยระหว่างได้รับยาผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิก (metabolic acidosis) จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสรุปได้ว่ามีสาเหตุมาจากการคั่งของกรดแลคติก (lactic acidosis) ที่เกิดจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน หลังจากหยุดยาพบว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกดีขึ้นและหายไป ในการวินิจฉัยจำเป็นต้องค้นหาสาเหตุอื่นก่อน ในกรณีที่ไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ร่วมกับการที่ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกหายไปหลังหยุดใช้ยา จึงช่วยให้สามารถสรุปได้ว่าเป็นภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน ในส่วนของกลไกมีรายงานว่ายาเทอร์บูทาลีน ไปเพิ่มกระบวนการไกลโคไลซิสส่งผลให้ไพรูเวทและแลคเตทเพิ่มสูงขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะเลือดเป็นกรด, ตั้งครรภ์, ยาขยายหลอดลม, ภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิก, ภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิกชนิด anion gap กว้าง

บทนำ

ภาวะคลอดก่อนกำหนดตามนิยามขององค์การอนามัยโลก คือ การคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์[1] อุบัติการณ์ของการคลอดกำหนดอยู่ที่ร้อยละ 11.7 ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งภาวะคลอดก่อนกำหนดมักมีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนำมาก่อนประมาณร้อยละ 45[2] ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติโดยมีนิยาม คือ ภาวะที่มดลูกบีบตัวอย่างสม่ำเสมอร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของปากช่องคลอดที่เกิดในอายุครรภ์ 20+ 0/7 สัปดาห์ ถึง 36+ 6/7 สัปดาห์[3] ภาวะคลอดก่อนกำหนดเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะเจ็บป่วยและการเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิด[1] พบว่าช่วงอายุครรภ์ก่อน 34 สัปดาห์ ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ จึงมีความจำเป็นต้องได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (ocrticosteroids) ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อของหญิงตั้งครรภ์ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อสามารถลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิดได้[4]

กรณีหญิงตั้งครรภ์เจ็บครรภ์คลอดก่อน 34 สัปดาห์ ระหว่างรอให้ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์เจริญเติบโตเต็มที่

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *กฤษฎิ์ ทิพย์ชัยเชษฐา*
อีเมล: *krit7369@gmail.com*

รับบทความ: 15 ธันวาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 18 มกราคม 2568; รับตีพิมพ์: 2 กุมภาพันธ์ 2568

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

หลังได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จึงมีความจำเป็นต้องให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก โดยยาที่นิยมนำมารักษา ได้แก่ ยากลุ่ม calcium-channel blockers (CCBs), ยากลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists, ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) และแมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulfate)[3]

ผู้ป่วยในรายงานการศึกษานี้ได้รับยาเทอร์บูทาลีน (terbutaline) ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่มยา beta-adrenergic receptor agonists ยานี้มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, ภาวะโพแทสเซียมต่ำ, ใจสั่น และหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น[5] โดยผลข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยรายนี้ คือ ภาวะเลือดเป็นกรดเมแทบอลิก (metabolic acidosis) จากการคั่งของกรดแลคติก (lactic acidosis) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบน้อย โดยภาวะ terbutaline-induced lactic acidosis สามารถหายได้เองหลังหยุดยา terbutaline[6] เคยมีรายงานการศึกษาปี ค.ศ.1978 พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูกชนิดริโทดรีน (ritodrine) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists แล้วเกิดภาวะ metabolic acidosis จากภาวะ lactic acidosis[6]

อย่างไรก็ตาม ภาวะ lactic acidosis จากการใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists ยังไม่มีคำจำกัดความที่แน่นอน โดยการวินิจฉัยจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคและสืบค้นหาสาเหตุอื่นของภาวะ lactic acidosis ก่อนเสมอ โดยกลไกการเกิดภาวะ terbutaline-induced lactic ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยอาจเกิดจาก beta-adrenergic receptor agonists ไปเพิ่มกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) ส่งผลให้ไพรูเวต (pyruvate) และแลคเตท (lactate) เพิ่มสูงขึ้น[7,8] บทความนี้ได้รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยงั่นหยาร ซึ่งเป็นหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและได้รับยาเพื่อยับยั้งการหดตัวของมดลูกด้วยยา terbutaline และเกิดภาวะ lactic acidosis

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 27 ปี G4P0212 อายุครรภ์ 32^{+6} สัปดาห์ มาด้วยอาการเลือดออกทางช่องคลอด 30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเลือดออกทางช่องคลอด ปริมาณเล็กน้อยไหลปนกับน้ำปัสสาวะ ไม่มีอาการท้องแข็ง ไม่มีอาการน้ำเดิน ลูกดิ้นดี ไม่มีไข้ ไม่มีอาการปัสสาวะแสบขัด ปฏิเสธอาการหอบเหนื่อย ปฏิเสธอาการท้องเสียถ่ายเหลว ปฏิเสธอาการคลื่นไส้ หรืออาเจียน ปฏิเสธอาการหน้ามืดเวลาลุกเปลี่ยนท่าทาง อาการไม่ดีขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติการตั้งครรภ์มีดังนี้ ครรภ์ที่ 1 (10 ปีก่อนมาโรงพยาบาล) ครรภ์แฝดคลอดก่อนกำหนดซึ่งทำการคลอดโดยคลอดธรรมชาติที่อายุครรภ์ 31 สัปดาห์ ครรภ์ที่ 2 (5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล) ตั้งครรภ์นอกมดลูก สถานะหลังผ่าตัดท่อนำไข่ออก ครรภ์ที่ 3 (2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล) ภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรงมาก สถานะหลังผ่าตัดคลอดที่อายุครรภ์ 35 สัปดาห์ ครรภ์ที่ 4 (ปัจจุบัน) ฝากครรภ์ครั้งแรกที่อายุครรภ์ 13 สัปดาห์ที่คลินิก ตรวจพบโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ โดยความดันโลหิตขณะตั้งครรภ์ 110-130/70-80 มิลลิเมตรปรอท ขณะที่รับไว้ในโรงพยาบาลครั้งนี้ อายุครรภ์ 32^{+6} สัปดาห์โดยการตรวจอัลตราซาวด์

ยารักษาปัจจุบัน มี 1) Neutral protamine hagedorn (NPH) ฉีดใต้ผิวหนัง ขนาด 14 และ 6 ยูนิต เวลา 8.00 และ 20.00 น. 2) Insulin aspart 8 ยูนิต ฉีดใต้ผิวหนัง ก่อนรับประทานอาหารเช้า กลางวัน เย็น (ได้รับยาช่วงตั้งครรภ์) 3) Calcium carbonate (1,500 มก.) รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเย็น 4) Vitamin B6 รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า 5) Folic acid รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า และ 6) Ferrous fumarate รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า

การตรวจร่างกาย ตรวจพบสัญญาณชีพดังนี้ อุณหภูมิกาย 37.2 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 117/70 มม.ปรอท ชีพจร 88 ครั้ง/นาที และอัตราการหายใจ 18 ครั้ง/นาที ตรวจพบน้ำหนัก 57 กก. ดัชนีมวลกาย 26 กก./ตร.ม. ผู้ป่วยรู้สึกตัวและให้ความร่วมมือในการตรวจอย่างดี ไม่มีภาวะซีด และเหลือง ไม่มีภาวะขาดน้ำ ตรวจระบบหัวใจและระบบทางเดินหายใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจช่องท้องพบมดลูกอยู่ในระดับ 32 เซนติเมตร ตับม้ามไม่โต และตรวจขาทั้งสองข้างไม่บวม

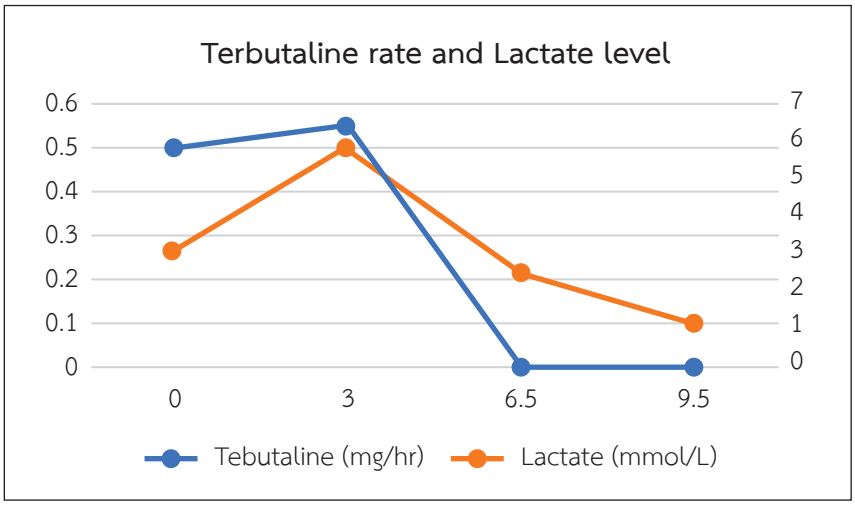
บันทึกความก้าวหน้า

แรกรับตรวจพบมีเลือดออกจากช่องคลอดและได้ทำการตรวจการตรวจอัลตราซาวด์พบอายุครรภ์ 32^{+6} สัปดาห์ จึงพิจารณารับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อรักษาและสังเกตอาการ

วันที่สองหลังรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการท้องแข็งซึ่งเข้าได้กับภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จึงเริ่มให้การรักษาโดยการให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก เริ่มด้วยยาไนเฟดิปีน (nifedipine) ชนิดรับประทานเป็นยาลำดับแรก หลังจากนั้นได้มีการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับมีการให้ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยใช้ยาเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) เพื่อช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ โดยให้ขนาด 6 มิลลิกรัม (มก.) ฉีดทางกล้ามเนื้อทุก 6 ชั่วโมง และมีการให้อินซูลินหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ พร้อมกับติดตามการรักษาและมีการปรับยาอินซูลินตามระดับน้ำตาล ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนให้ยา terbutaline ทางหลอดเลือดดำ serum: BUN 9.4 มก./ดล., Creatinine (Cr) 0.45 มก./ดล., Na^+ 137.9 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, K^+ 3.8

มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, Cl^- 105.4 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, HCO_3^- 20.8 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, plasma glucose 81 มก./ดล., และ albumin 3.51 กรัม/ดล. หลังจากนั้นพบว่าผู้ป่วยยังมีการบีบตัวของมดลูกอย่างต่อเนื่อง จึงได้เปลี่ยนการรักษาโดยการให้ยา terbutaline ทางหลอดเลือดดำ เริ่มต้นด้วยขนาดยา 0.25 มก. ทางหลอดเลือดดำทันที หลังจากนั้นให้ยาหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในอัตรา 0.6 มก./ชั่วโมง และมีการให้น้ำเกลือทางเลือดดำด้วย 5%D/NSS อัตรา 60 มล./ชั่วโมง โดยติดตามการบีบตัวของมดลูกเพื่อปรับระดับยา terbutaline เป็นระยะ เมื่อประเมินไม่พบการบีบตัวของมดลูกใน 10 นาที จึงพิจารณาหยุดให้ยา terbutaline และได้ติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า Serum: HCO_3^- 13.6 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, blood sugar 192 มก./ดล., anion gap (AG) 17.4 (corrected AG 18.6), lactate 6.45 มิลลิโมล/ลิตร, และ ketone 0.2 มิลลิโมล/ลิตร ประเมินพบภาวะ metabolic acidosis ยังไม่พบสาเหตุแน่ชัด แต่เบื้องต้นสงสัยสาเหตุอาจมาจากภาวะติดเชื้อเพราะตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ 3-5 ตัว/high power field (HPF) และเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ 50-100 ตัว/HPF จึงพิจารณาส่งตรวจเพาะเชื้อในกระแสเลือดและทางเดินปัสสาวะ และเริ่มให้ยาฆ่าเชื้อ ceftriaxone ขนาด 2 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับยา ampicillin ขนาด 2 กรัม ทางหลอดเลือดดำทันทีหลังจากนั้นให้ยาขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตาม สาเหตุของ metabolic acidosis ยังไม่แน่ชัดเพราะขณะนั้นประเมินแล้วผู้ป่วยไม่มีไข้และความดันโลหิตคงที่ตลอด

วันที่สามหลังรับไว้ในโรงพยาบาล พบว่าเริ่มมีการบีบตัวของมดลูกเพิ่มขึ้น จึงพิจารณาให้ยา terbutaline ทางหลอดเลือดดำอีกครั้ง อัตรา 0.6 มก./ชั่วโมง และมีการติดตามการบีบตัวของมดลูกเพื่อปรับระดับยาให้เหมาะสมต่อไป ได้ติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ขณะได้รับยา terbutaline อัตรา 0.5 มก./ชั่วโมง) พบว่า Serum: HCO_3^- 16.3 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, plasma glucose 198 มก./ดล., anion gap 15.1 (corrected AG 16.3), lactate 3.1 มิลลิโมล/ลิตร, ABG: pH 7.32, pCO_2 33.5 มม.ปรอท, pO_2 59 มม.ปรอท หลังจากนั้นเพิ่ม terbutaline เป็นอัตรา 0.55 มก./ชั่วโมง และอินซูลินทางหลอดเลือดดำ อัตรา 4 ยูนิต/ชั่วโมง พบว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Serum: HCO_3^- 13.3 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร, plasma glucose 254 มก./ดล., anion gap 16.9 (corrected AG 18.1), lactate 5.9 มิลลิโมล/ลิตร และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ Serum: Hb 12.4 กรัม/ดล., Hct 37.8 %, WBC 15,700 เซลล์/ตรม. (PMN 87.8%, lymphocyte 6.9%), platelet 234,000/ตรม., albumin 3.51 กรัม/ดล., globulin 3.4 กรัม/ดล., total bilirubin 0.2 มก./ดล., direct bilirubin 0.08 มก./ดล., aspartate transaminase 27 ยูนิต/ลิตร, alanine transminase 29 ยูนิต/ลิตร, alkaline phosphatase 206 ยูนิต/ลิตร หลังจากนั้นการบีบตัวของมดลูกลดลง จึงได้พิจารณาหยุดการให้ยา terbutaline ระหว่างนั้นได้ทำการประเมินและสืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติมของภาวะ metabolic acidosis วิเคราะห์จากที่มีระดับไบคาร์บอเนตในเลือดลดลงร่วมกับมี serum AG สูง จึงคิดถึงภาวะ wide (high) AG metabolic acidosis และเมื่อคำนวณค่า $\triangle$anion gap , $\triangle HCO_3^-$= 0.41 แสดงว่ามีร่วมกับ normal AG metabolic acidosis สรุปว่าภาวะ metabolic acidosis เกิดจาก mixed wide (high) with normal AG metabolic acidosis โดยสาเหตุของ normal AG metabolic acidosis เกิดจากภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis จากการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (normal saline solution, NSS) ปริมาณมาก ส่วนสาเหตุของ wide AG metabolic acidosis เกิดจาก lactic acidosis เนื่องจากมี serum lactate 5.9 มิลลิโมล/ลิตร (>5 มิลลิโมล/ลิตร) โดยสาเหตุของภาวะ lactic acidosis น่าจะมาจาก terbutaline-induced lactic acidosis เนื่องจากตรวจไม่พบภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis เช่น ภาวะเนื้อเยื่อพร่องออกซิเจน (tissue hypoxia) หรือภาวะช็อค (shock) และไม่มีไข้ ผลการตรวจเพาะเชื้อในปัสสาวะและโลหิตไม่พบการติดเชื้อ ความดันโลหิตปกติตลอดอยู่ในช่วง 120-130/60-80 มม.ปรอท ไม่มีภาวะขาดออกซิเจน ปัสสาวะออกปกติปริมาณ 3 มล./กก./ชั่วโมง ร่วมกับหลังหยุดการให้ยา terbutaline พบว่าระดับ serum lactate ค่อย ๆ ลดลงกับสู่ภาวะปกติ (serum lactate < 2 มิลลิโมล/ลิตร) ภายใน 3.5 ชั่วโมง หลังหยุดยา **ดังรูปที่ 1** และ **ตารางที่ 1**



รูปที่ 1 กราฟความสัมพันธ์ของอัตราการให้ยา terbutaline และระดับ serum lactate

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ของอัตราการเต้นของหัวใจ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอัตราการให้ยา

Parameters	0 hour	At 3 hour	At 6.5 hour	At 9.5 hour
Heart rate (beats/min)	133	140	99	93
Blood sugar (mg/dL)	198	254	140	105
Lactate (mmol/L)	3.1	5.9	2.5	1.18
HCO_3^- (mEq/L)	16.3	13.3	17.8	19
Terbutaline (mg/hour)	0.5	0.55	off	-
Regular insulin (unit/hour)	2.5	6	5	off

สรุปการวินิจฉัยสาเหตุของ lactic acidosis ของกรณีศึกษาผู้ป่วย

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกในผู้ป่วยรายนี้ เกิดจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน (terbutaline-induced lactic acidosis) ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

อภิปราย และทบทวนวรรณกรรม

ผู้นิพนธ์นำเสนอรายงานการศึกษาผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยภาวะนี้มีความสำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุที่นำไปสู่การคลอดก่อนกำหนด และภาวะคลอดก่อนกำหนดส่งผลให้เกิดภาวะเจ็บป่วยและการเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิด[1] ปกติทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ระบบทางเดินหายใจของทารกในครรภ์ยังเจริญเติบโตไม่เต็มจึงมีความจำเป็นที่ต้องได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อของมารดา โดยจากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อสามารถลดภาวะเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตได้ในทารกแรกเกิดได้[4] ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก เพื่อรอเวลาให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์โดยทั่วไปใช้เวลาประมาณ 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มยา ซึ่งจากข้อมูลการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ปี ค.ศ. 2009 พบว่าข้อมูลจาก 58 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าการให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก สามารถเลื่อนระยะเวลาการคลอดออกไปได้อย่างน้อย 48 ชั่วโมง โอกาสสำเร็จที่ร้อยละ 75-93 เมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอกโอกาสสำเร็จที่ร้อยละ 53[10]

จากคำแนะนำของสมาคมเวชศาสตร์ปริกำเนิดโลก (World Association of Perinatal Medicine, WAPM) ปี ค.ศ. 2023 ได้แนะนำว่าควรพิจารณาให้ยา nifedipine ชนิดรับประทานเป็นยาลำดับแรกในการยับยั้งไม่ให้มดลูกหดรัดตัว และหากไม่ได้ผลสามารถพิจารณาให้ยา terbutaline ซึ่งเป็นยาที่ควรพิจารณาใช้ในลำดับถัดไป[11] ในส่วนคำแนะนำของสมาคมสูตินรีแพทย์ของประเทศสหรัฐอเมริกา (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) ปี ค.ศ. 2016[3] แนะนำให้ใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists เป็นลำดับแรก โดยใช้

ในระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 48 ชั่วโมง เพื่อรอการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ และ ACOG ได้แนะนำให้พิจารณาเสมอว่าผู้ป่วยที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด มีข้อห้ามในการให้ยายับยั้งไม่ให้มดลูกหดรัดตัวหรือไม่

ผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดต่อมารดา ทารกในครรภ์ และทารกแรกเกิด มีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดและข้อห้ามใช้ยา ซึ่งยาที่ผู้นิพนธ์ได้นำเสนอในผู้ป่วยรายนี้ คือ ยา terbutaline ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยต่อหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งจำแนกเป็นผลข้างเคียงต่อมารดา เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันต่ำ ภาวะสั่น ใจสั่น หายใจตื้น ภาวะน้ำท่วมปอด ระดับโพแทสเซียมต่ำ และภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และผลข้างเคียงต่อทารกแรกเกิด คือ หัวใจเต้นเร็ว[3,12] ผลข้างเคียงที่ผู้นิพนธ์นำมาเสนอ คือ ภาวะ metabolic acidosis จากภาวะ lactic acidosis ที่เกิดจากการใช้ยา terbutaline

กรณีศึกษาผู้ป่วยรายนี้พบว่า หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา terbutaline เพื่อยับยั้งการหดตัวของมดลูก ผู้ป่วยเริ่มมีภาวะ metabolic acidosis มากขึ้น ซึ่งได้พิจารณาพบว่า delta anion gap ส่วน delta HCO_3^- เท่ากับ 0.41 เข้าได้กับว่าผู้ป่วยมีภาวะ wide AG ร่วมกับ normal AG metabolic acidosis ซึ่งสาเหตุของ normal AG metabolic acidosis คือ hyperchloremic metabolic acidosis จากสารน้ำ NSS ที่ได้ทางหลอดเลือดดำ และ wide AG metabolic acidosis เกิดได้จากหลาย ๆ สาเหตุ ได้แก่ L-lactic acidosis, D-lactic acidosis, ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน (ketoacidosis), สารพิษ (intoxication) และภาวะยูรีเมีย (uremia)[13] โดยในผู้ป่วยรายนี้ทำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่า serum lactate 5.9 มิลลิโมล/ลิตร ซึ่งเข้าได้กับภาวะ lactic acidosis เนื่องจากมีระดับ serum lactate >5 มิลลิโมล/ลิตร

ภาวะ lactic acidosis เกิดจากการเพิ่มขึ้นของกรด lactic ที่ถูกสร้างเพิ่มมากขึ้น โดยแบ่งเป็นกรด lactic ชนิด L (L-lactic acidosis) และ กรด lactic ชนิด D (D-lactic acidosis) โดย L-lactic acidosis ยังแบ่งออกเป็น ชนิดเอ (A) และชนิดบี (B) โดย lactic acidosis ชนิด A เกิดจากภาวะที่ออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia), ภาวะ tissue hypoxia, และภาวะ shock เป็นต้น ส่วน lactic acidosis ชนิด B เกิดจากภาวะที่ไม่มีภาวะ tissue hypoxia หรือภาวะ shock แต่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การใช้ยาบางชนิด, มะเร็งบางชนิด ความผิดปกติของการเผาผลาญแต่กำเนิด (inborn errors of metabolism) โดยสาเหตุต่าง ๆ ของ L-lactic acidosis สรุปดัง**ตารางที่ 2**

ตารางที่ 2 สาเหตุของ L-lactic acidosis[8,13,23]

ชนิด A lactic acidosis	ชนิด B lactic acidosis
ขาดก๊าซออกซิเจน	ยา: ต้านไวรัสเอชไอวี, metformin, cathecholamines, isoniacid, เมทานอล, เอทิลีนไกลคอล, กรดซาลิไซลิก
ภาวะช็อค	Diabetic และ alcoholic ketoacidosis
ภาวะลำไส้ขาดเลือด	ภาวะขาดวิตามินบี 1
ภาวะหอบหืด หรือโรคถุงลมโป่งพองชนิดรุนแรง	การเพิ่มของ aerobic glycolysis
ภาวะหัวใจหยุดเต้น/ภาวะหายใจล้มเหลว	ภาวะตับ/ไตวาย
ภาวะเนื้อเยื่อขาดเลือด	ภาวะพร่องเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase
ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์	มะเร็ง
	ภาวะชัก
	ภาวะพิษไซยาไนด์

จากรายงานกรณีศึกษาของผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะ lactic acidosis พบว่าไม่มีภาวะ tissue hypoxia หรือภาวะ shock และผลการตรวจเพาะเชื้อไม่พบการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและโลหิต ร่วมกับหลังหยุดการให้ยา terbutaline พบว่าระดับ serum lactate ค่อย ๆ ลดลงกับสู่ภาวะปกติ (serum lactate < 2 มิลลิโมล/ลิตร) ภายใน 3.5 ชั่วโมงหลังหยุดยา ซึ่งสอดคล้องกับรายงานกรณีศึกษาก่อนหน้านี้ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1978 ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ ซึ่งได้มีการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของระบบ

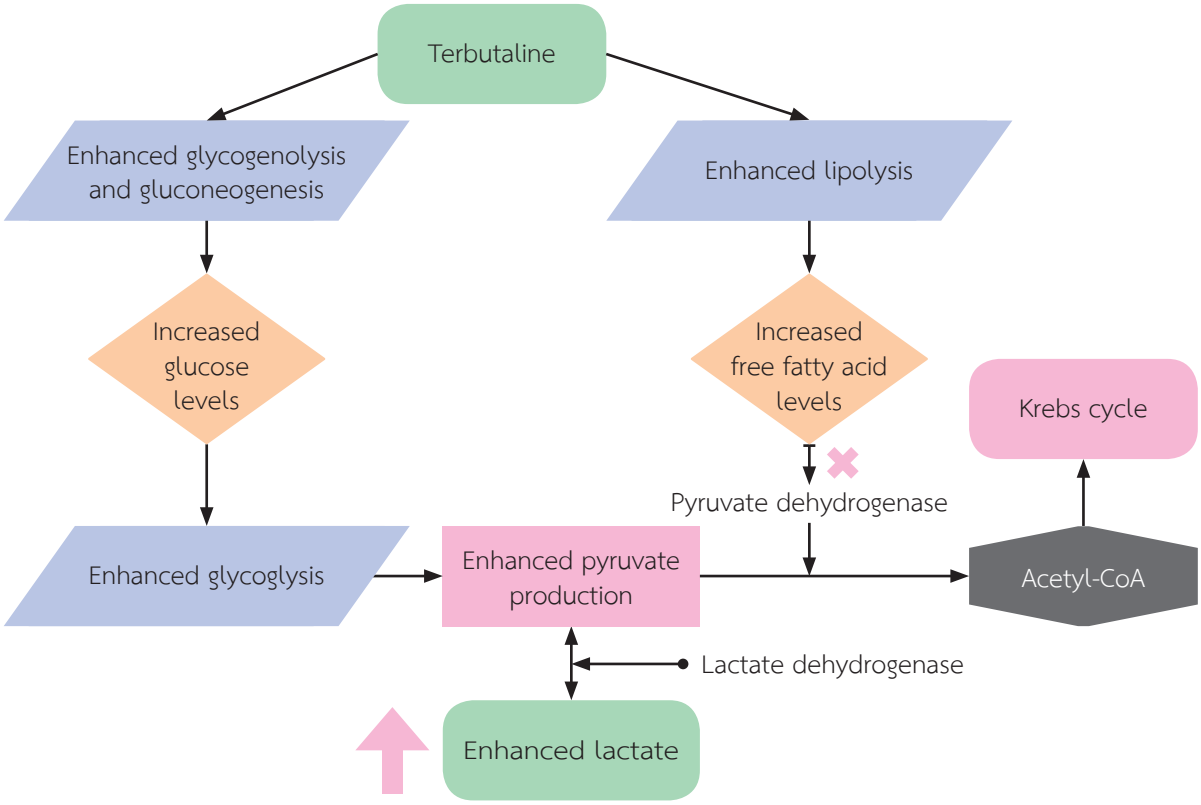
ทางเดินหายใจให้กับทารกในครรภ์ ร่วมกับได้มีการให้ยา ritodrine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists เพื่อช่วยในการยับยั้งไม่ให้มดลูกหดรัดตัว โดยเริ่มที่อัตรา 100 ไมโครกรัม/นาที และหลังจากนั้น 12 ชั่วโมงทารกในครรภ์พบว่ามีภาวะหัวใจเต้นเร็ว จึงได้ลดอัตราการให้ยา ritodrine เหลือ 30 ไมโครกรัม/นาที ร่วมกับในขณะนั้นได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีภาวะ metabolic acidosis (serum HCO_3^- 8 มิลลิอิควิวาเลนต์/ลิตร) โดย 2 ชั่วโมงถัดไปได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า serum lactate 7 มิลลิโมล/ลิตร[6] จากการศึกษาที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.1993 ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครรภ์แรกโดยมีอายุครรภ์ระหว่าง 27 ถึง 34 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 8 รายได้รับยา terbutaline เป็นระยะเวลา 14 ชั่วโมง มีระดับ serum lactate เพิ่มสูงขึ้นจาก 3.8±1.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เป็น 16.5±4.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่ 11 ชั่วโมงหลังเริ่มยา[14] และการศึกษาก่อนหน้านี้ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1997 รายงานว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์ 10 คน ที่มีอายุครรภ์ระหว่าง 24 ถึง 36 สัปดาห์ที่มาด้วยอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ได้มาทำการสุ่มให้ยา ritodrine หรือ terbutaline โดยเพื่อดูผลของยาที่ผลต่อระดับโพแทสเซียม สมดุลกรดเบส และการทำงานของไต โดยที่การให้ยา ritodrine จะเริ่มที่อัตรา 100 ไมโครกรัม/นาที และปรับเพิ่มทีละ 50 ไมโครกรัม/นาที ทุก 10 นาที โดยที่ระดับสูงสุดไม่เกินอัตรา 350 ไมโครกรัม/นาที เพื่อให้มดลูกหยุดการหดรัดตัว และการให้ยา terbutaline จะเริ่มที่อัตรา 10 ไมโครกรัม/นาที และปรับเพิ่มทีละ 5 ไมโครกรัม/นาที โดยที่ระดับสูงสุดไม่เกิดอัตรา 35 ไมโครกรัม/นาที เพื่อให้มดลูกหยุดการหดรัดตัว พบว่าค่าเฉลี่ยของ plasma lactate ก่อนเริ่มยาอยู่ที่ 1.2±0.3 มิลลิโมล/ลิตร เพิ่มเป็น 4.7±0.8 มิลลิโมล/ลิตร หลังจากเริ่มยาไป 240 นาที[15]

จากการรวบรวมรายงานการศึกษาของการใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists เพื่อช่วยในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกในหญิงตั้งครรภ์ที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบว่าการใช้ยา beta-adrenergic receptor agonists ทั้ง terbutaline และ ritodrine สามารถทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis จากภาวะ lactic acidosis ได้ พบระดับ serum lactate สูงสุดได้ถึง 7 มิลลิโมล/ลิตร โดยเกิดตั้งแต่ 2 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยา[6,16–18] นอกจากนี้จากรายงานการศึกษาพบว่าการบริหารยา beta-adrenergic receptor agonists ทั้งชนิดพ่นและชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดสามารถทำให้ระดับ serum lactate สูงขึ้นได้ โดยพบได้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการหอบหืดกำเริบเฉียบพลัน จากหลายรายงานการศึกษาผู้ป่วย[7,19–28] โดยระดับกรด lactic เพิ่มขึ้นสูงสุดได้ถึง 10.47 มิลลิโมล/ลิตร และลดลงมาอยู่ในระดับปกติได้ภายใน 8-24 ชั่วโมงหลังหยุดยา

โดยกลไกการเกิดภาวะ lactic acidosis จากการได้รับยา beta-adrenergic receptor agonists ยังไม่ชัดเจน แต่สามารถอธิบายได้จากการกระตุ้น beta-adrenergic receptor agonists ทำให้เพิ่มกระบวนการ glyconeogenolysis และ gluconeogenesis ซึ่งทั้ง 2 กระบวนการนี้ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคสในกระแสเลือด และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ pyruvate ร่วมกับการกระตุ้น beta-adrenagic receptor ยังกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ lipolysis ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) โดยที่ free fatty acid ที่เพิ่มขึ้นจะไปยับยั้งเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase ทำให้ pyruvate ที่เพิ่มสูงขึ้นไม่สามารถเปลี่ยนเป็น acetyl-CoA เพื่อเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ (Krebs cycle) ได้ ส่งผลให้ pyruvate ถูกเปลี่ยนเป็นกรดแลคติกมากขึ้นผ่านการทำงานของเอนไซม์ lactate dehydrogenase[23] บางรายงานการศึกษาพบว่าการกระตุ้น beta-adrenergic receptor agonists สามารถกระตุ้นเอนไซม์ adenylate cyclase ซึ่งจะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ในเซลล์ซึ่ง cAMP ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นกระบวน glycolysis และ lipolysis[19,29,30] สรุปกลไกการเกิดภาวะ terbutaline-induced lactic acidosis ดัง**รูปที่ 2**

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกจากการใช้ยาเทอร์บูทาลีนในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นผลข้างเคียงนี้พบได้น้อยมาก ดังนั้นกรณีพบเป็นภาวะ lactic acidosis ควรต้องวินิจฉัยแยกโรคและส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่นก่อนเสมอ เช่น ภาวะขาดออกซิเจน หรือภาวะช็อค เป็นต้น ก่อนที่จะสรุปว่าเป็นผลจากการใช้ยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists

จากรายงานกรณีศึกษาสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ คือ หากมีผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแล้วมีการใช้ยายับยั้งไม่ให้มดลูกหดรัดตัวในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists อาจพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกร่วมด้วย



รูปที่ 2 Terbutaline induced lactic acidosis[8]
ดัดแปลงมาจาก Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med. 2014;371(24):2309–19.

เอกสารอ้างอิง

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ. 2010;88(1):31–8.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet Lond Engl. 2008; 371(9606):75–84.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstet Gynecol. 2016;128(4):e155-64.
4. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD004454.
5. Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. Clin Obstet Gynecol. 2000;43(4):787–801.
6. Desir D, Van Coevorden A, Kirkpatrick C, Caufriez A. Ritodrine-induced acidosis in pregnancy. Br Med J. 1978;2(6146):1194.
7. Phoophiboon V, Singhagowinta P, Boonkaya S, Sriprasart T. Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor. BMC Pulm Med. 2021;21(1):23.
8. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med. 2014; 371(24):2309–19.
9. Liedtke AG, Lava SAG, Milani GP, Agostoni C, Gilardi V, Bianchetti MG, et al. Selective β2-Adrenoceptor Agonists and Relevant Hyperlactatemia: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019;9(1):71.
10. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obstet Gynecol. 2009;113(3):585–94.
11. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, Tsakiridis I, Kesrouani A, Tekay A, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023;291:196–205.
12. Haas DM, Benjamin T, Sawyer R, Quinney SK. Short-term tocolytics for preterm delivery – current perspectives. Int J Womens Health. 2014;6:343–9.

13. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. Brenner & Rector's the kidney [Internet]. Eleventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020 [cited 2023 Dec 10]. 2677 p. Available from: https://www.clinicalkey.com.au/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20161038580
14. Adam K, Ou CN, Cotton DB. Combined effect of terbutaline and betamethasone on glucose homeostasis in preterm labor. Fetal Diagn Ther. 1993;8(3):187–94.
15. Braden GL, Oeyen PT von, Germain MJ, Watson DJ, Haag BL. Ritodrine- and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: Mechanisms and consequences. Kidney Int. 1997;51(6):1867–75.
16. Richards SR, Chang FE, Stempel LE. Hyperlactacidemia associated with acute ritodrine infusion. Am J Obstet Gynecol. 1983;146(1):1–5.
17. Kirkpatrick C, Quenon M, Desir D. Blood anions and electrolytes during ritodrine infusion in preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1980;138(5):523–7.
18. Cotton DB, Strassner HT, Lipson LG, Goldstein DA. The effects of terbutaline on acid base, serum electrolytes, and glucose homeostasis during the management of pre term labor. Am J Obstet Gynecol. 1981;141(5):617–24.
19. Najout H, Moutawakil M, Elkoundi A, Doghmi N, Bekkali H. Salbutamol-induced severe lactic acidosis in acute asthma. SAGE Open Med Case Rep. 2020;8:2050313X20969027.
20. Meegada S, Muppidi V, Siddamreddy S, Challa T, Katta SK. Albuterol-Induced Type B Lactic Acidosis: Not an Uncommon Finding. Cureus. 2020;12(5):e8269.
21. Rodrigo G, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. Emerg Med J EMJ. 2005;22(6):404–8.
22. Lau E, Mazer J, Carino G. Inhaled β-agonist therapy and respiratory muscle fatigue as under-recognised causes of lactic acidosis. Case Rep. 2013;2013:bcr2013201015.
23. Dodda VR, Spiro P. Can albuterol be blamed for lactic acidosis? Respir Care. 2012;57(12):2115–8.
24. Sharif Z, Al-Alawi M. Beware of beta! A case of salbutamol-induced lactic acidosis in severe asthma. Case Rep. 2018;2018:bcr.
25. Prakash S, Mehta S. Lactic acidosis in asthma: report of two cases and review of the literature. Can Respir J. 2002;9(3):203–8.
26. Sturney S, Suntharalingam J. Treating acute asthma – salbutamol may not always be the right answer. Clin Med. 2012;12(2):181–2.
27. Assessment UENC for E. Lactic acidosis as a complication of β-adrenergic aerosols [Internet]. 2009 [cited 2023 Nov 28]. Available from: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/2572404
28. Claret PG, Bobbia X, Boutin C, Rougier M, de la Coussaye JE. Lactic acidosis as a complication of β-adrenergic aerosols. Am J Emerg Med. 2012;30(7):1319.e5-6.
29. Manthous CA. Lactic acidosis in status asthmaticus : three cases and review of the literature. Chest. 2001;119(5):1599–602.
30. Chasiotis D, Sahlin K, Hultman E. Regulation of glycogenolysis in human muscle in response to epinephrine infusion. J Appl Physiol. 1983;54(1):45–50.

Journal of the Nephrology Society of Thailand

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย