Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease

Jiranat Sriswasdi, Bancha Satirapoj

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

Abstract

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

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

Corresponding author: *Jiranat Sriswasdi*
Email: *benjiranat@hotmail.com*

Received: 8 March 2025; Revised: 8 April 2025; Accepted: 12 April 2025
https://doi.org/10.63555/jnst.2025.277827

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

โรคไตจากเบาหวานประเภทที่ไม่มีโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ

จิรณัฐ ศรีสวัสดิ์, บัญชา สถิระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

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

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; เบาหวานลงไต; โรคไตเรื้อรัง; โปรตีนรั่ว

บทนำ

โรคไตจากเบาหวานเป็นภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) ที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 40[1] ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้เบาหวานยังเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยปี พ.ศ. 2563 พบว่าโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานเป็นสาเหตุของภาวะไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 41.5[2]โรคไตจากเบาหวานสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ เบาหวานขึ้นจอประสาทตา (diabetic retinopathy) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน รวมไปถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น[3] ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่ต้องวินิจฉัย ป้องกัน และรักษาโรคไตจากเบาหวาน

นิยามของโรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease)

นิยามของโรคไตจากเบาหวาน คือ ค่าอัตรากรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน และ/หรือ พบอัลบูมินในปัสสาวะ (albumin excretion rate, AER) **มากกว่าหรือเท่ากับ** 30 มก.ต่อวัน หรือสัดส่วนของอัลบูมินต่อครีแอตินีนในปัสสาวะ (albumin-to-creatinine ratio, ACR) **มากกว่าหรือเท่ากับ** 30 มก.ต่อกรัมของครีแอตินีน 2 ใน 3 ครั้งนานเกิน 3 เดือน โดยที่ไม่ได้เกิดจากโรคไตเรื้อรังจากสาเหตุอื่น[4]

โรคไตจากเบาหวานที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะในเกณฑ์ปกติ (non-albuminuric diabetic kidney disease, NA-DKD) มีเกณฑ์วินิจฉัยโรคดังต่อไปนี้[5]

1. วินิจฉัยโรคเบาหวานตามเกณฑ์วินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) หรือ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *จิรณัฐ ศรีสวัสดิ์*
อีเมล: *benjiranat@hotmail.com*

รับบทความ: 8 มีนาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 8 เมษายน 2568; รับตีพิมพ์: 12 เมษายน 2568

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

องค์กรโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association, ADA)

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

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

4. ไม่มีสาเหตุอื่นของไตเรื้อรัง

ระบาดวิทยา

ในปี ค.ศ.1992 Lane และคณะ[6] พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตพบความผิดปกติเข้าได้กับโรคไตจากเบาหวาน โดยมีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย NA-DKD สูงถึงร้อยละ 29 เช่นเดียวกันกับการศึกษา U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) ในปี ค.ศ.2006[7] ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากการติดตามเป็นระยะเวลา 15 ปี พบว่า ร้อยละ 38 ของผู้ป่วยมีการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะ และพบความชุกของ NA-DKD ร้อยละ 28 จากการวิเคราะห์อภิมานของ Shi และคณะ[8] ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบมีความชุกของ NA-DKD ร้อยละ 8.4 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด แต่เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานพบว่า NA-DKD มีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 24.7 โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD จะมีอายุที่มากกว่า พบในเพศหญิงบ่อยกว่า ระยะเวลาในการวินิจฉัยเบาหวานสั้นกว่า คือน้อยกว่า 2.9 ปี ค่าฮีโมโกลบิน เอ วัน ซี (hemoglobin A1C; HbA1C) น้อยกว่า ความดันโลหิตต่ำกว่า และพบเบาหวานขึ้นจอประสาทตาต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วย albuminuric-DKD นอกจากนี้ยังพบว่า เชื้อชาติมีผลต่อความชุกของ NA-DKD จากการศึกษาของ Bhalla และคณะ[9] โดยพบว่าประชากรเชื้อชาติเอเชีย ผิวดำ และฮิสแปนิกจะมีความเสี่ยงต่ออัตราการเกิด albuminuric DKD มากกว่าประชากรเชื้อชาติผิวขาว

สำหรับการศึกษาในประชากรเอเชียของประเทศฮ่องกงโดย Jin และคณะ[10] พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม NA-DKD จะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.59 เท่า อัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจวาย 3 เท่า และอัตราการเสื่อมของไต (CKD progression) เพิ่มขึ้น 2.37 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต นอกจากนี้ลักษณะของผู้ป่วย NA-DKD จะมีอายุมากกว่า เป็นเพศหญิงบ่อยกว่า เบาหวานขึ้นจอประสาทตาต่ำกว่า ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า ดัชนีมวลกายต่ำกว่า ระดับ HbA1C ต่ำกว่า และระดับไขมันในเลือดต่ำกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ albuminuric DKD ดังสามารถสรุปลักษณะผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD ใน**ตารางที่ 1**

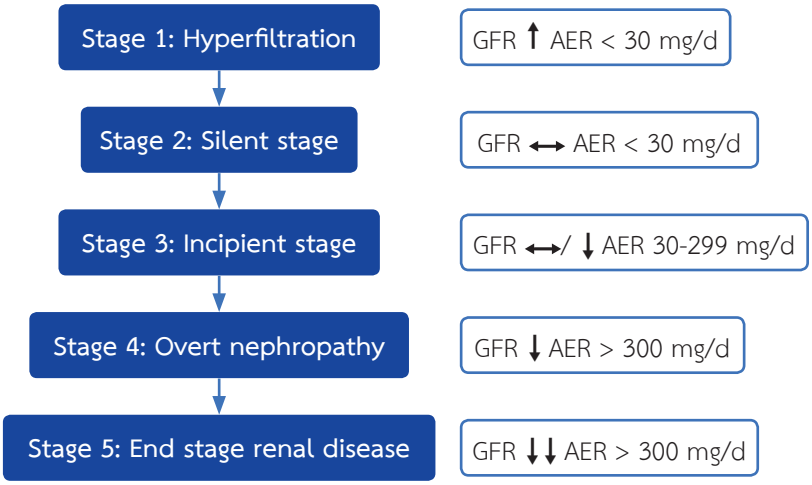
ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป

ลักษณะทางคลินิก	NA-DKD	Classic DKD
เพศ	หญิงบ่อยกว่า	ชายบ่อยกว่า
อายุ	อายุมากกว่า	อายุน้อยกว่า
เชื้อชาติ	ผิวขาว	เอเชียและผิวสี
ดัชนีมวลกาย	น้อยกว่า	มากกว่า
ระยะเวลาของเบาหวาน	สั้นกว่า	ยาวนานกว่า
ชนิดของเบาหวาน	ไม่แตกต่าง	ไม่แตกต่าง
ระดับ HbA_1C	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ความดันโลหิต	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ระดับไขมันในเลือด	ต่ำกว่า	สูงกว่า
เบาหวานขึ้นจอประสาทตา	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
อัตราการเสียชีวิตโดยรวม	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ภาวะหัวใจวาย	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
โรคหัวใจและหลอดเลือด	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
อัตราการลดลงของการทำงานไต	ช้ากว่า	เร็วกว่า

การดำเนินโรค

โรคไตจากเบาหวานในอดีตมีแบ่งการดำเนินโรคออกเป็น 5 ระยะ ดังแสดงในรูปที่ 1 อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเมื่อมีการรักษาที่ทำให้อัลบูมินในปัสสาวะลดลงผ่านทางการลดความดันในหลอดเลือดโกลเมอรูลัส เช่น ยากลุ่ม renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) หรือการได้ยากลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) รวมทั้งมีการวินิจฉัยตรวจคัดกรองผู้ป่วยเบาหวาน และโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่คลอบคลุมขึ้น ทำให้พบการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีการเปลี่ยนแปลงไปจากในอดีต[11] โดยยืนยันจากการศึกษาของ Perkins และคณะ[12] พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีไมโครอัลบูมินในปัสสาวะเมื่อให้การรักษาแล้วระดับ HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 8 ความดันโลหิตซิสโตลิคน้อยกว่า 115 มิลลิเมตรปรอท ระดับคอเลสเตอรอลน้อยกว่า 198 มก./ดล. สามารถลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะจนอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ ดังนั้นในปัจจุบันการดำเนินโรคของโรคไตจากเบาหวานจึงมีการเปลี่ยนไปเป็นผลจากการรักษาที่ดียิ่งขึ้นกว่าในอดีต

การดำเนินโรคของ NA-DKD จากการวิเคราะห์อภิมานของ Shi และคณะ[8] พบว่า การทำงานของไตลดลงต่อปีในกลุ่ม NA-DKD ประมาณ 0-4.6 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่ม albuminuric DKD ที่มีการทำงานของไตลดลงต่อปีประมาณ 1.7-3.1 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และเช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Jin และคณะ[10] พบว่ากลุ่ม NA-DKD มีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือการทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต แต่น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม albuminuric DKD เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมพบปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคของ NA-DKD คือ การตรวจพบภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complication) การสูญเสียท่อไตจากอายุขัยที่เพิ่มขึ้น การตรวจพบ interstitial nephritis และ fibrosis[11] และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแล้วทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังตามมา (acute kidney injury-to-chronic kidney disease transition) ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่า เป็นหนึ่งในกลไกของการเกิด NA-DKD[13] โดยสรุปผู้ป่วย NA-DKD เมื่อเทียบกับ albuminuric DKD มีความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรังและโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า มีการดำเนินโรคที่ช้ากว่า แต่เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีไตเรื้อรัง ผู้ป่วย NA-DKD มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า ดังนั้นจึงมีความสำคัญในการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดและนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป



รูปที่ 1 ระยะการดำเนินโรคไตจากเบาหวาน
AER: albumin excretion rate; GFR, glomerular filtration rate

พยาธิกำเนิด

โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีหลายสาเหตุที่เกี่ยวข้องและมีความซับซ้อนในด้านพยาธิกำเนิด โดยภาพรวมเกิดจากการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม สามารถแบ่งกลไกออกเป็น 2 กลุ่ม คือ การเปลี่ยนแปลงทางการไหลเวียนของเลือด (hemodynamic pathway) และการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (metabolic pathway)[14]

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

tubulo-glomerular feedback[14,15] ผลการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้เกิดอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ แล้วเกิดการบาดเจ็บของท่อไตและเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของไตตามมา[16] เกิดพยาธิสภาพไต คือ glomerular basement membrane (GBM) thickening, mesangial expansion, endothelial injury และ podocyte injury[11]

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

ปัจจุบันสันนิษฐานว่า NA-DKD มีกลไกการเกิดโรคแตกต่างจาก albuminuric DKD ดังนี้

1. NA-DKD มีความสัมพันธ์กับ macroangiopathy มากกว่า microangiopathy เมื่อเปรียบเทียบกับ albuminuric DKD โดยมีหลักฐานพบความชุกของเบาหวานขึ้นจอประสาทตาในผู้ป่วย NA-DKD ลดลง[11] และเมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาพบการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตัน (arteriosclerosis) ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD มากขึ้น[17] และการศึกษาของ Boeri และคณะ[18] พบว่า การเกิดพยาธิสภาพเด่นทางหลอดเลือดไตจากการวัด resistive Index ของ renal interlobar arteries ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญโดยไม่ขึ้นกับอัลบูมินในปัสสาวะ

2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูง มีความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD[19] โดยกรดยูริกมีคุณสมบัติกระตุ้นให้เกิด reactive oxygen species มีผลให้เกิดการบาดเจ็บของไมโตคอนเดรียจากการกระตุ้น NADPH Oxidase[20] กรดยูริกมีผลกระตุ้นการอักเสบและการเกิด endothelial dysfunction ผ่านทาง Toll-like Receptors อีกทั้งกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้องของผนังหลอดเลือด และ RAAS ดังนั้นจึงมีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด และเนื้อเยื่อภายในไต[19]

3. การบาดเจ็บของ tubulo-interstitium จากหลายการศึกษาพบว่า interstitial expansion/fibrosis และ tubular atrophy รวมไปถึงพยาธิสภาพของหลอดเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ที่มีการทำงานของไตลดลง โดยไม่ขึ้นกับการตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ[17]

4. การอักเสบภายในไต จากหลายการศึกษาพบว่า Inflammatory mediators หลายชนิดดังที่กล่าวมามีความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของผู้ป่วยเบาหวาน และมีบางชนิดที่มีการศึกษาพบว่ามีระดับที่ผิดปกติโดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ได้แก่ soluble TNF receptor 1 (sTNFR1), sTNFR2, Fas-pathways cytokines[21], IL-17A, IL-18, macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1)[22] นอกจากนี้ oxidative stress มีความสัมพันธ์กับ NA-DKD ดัชนีบ่งบอกถึงการเกิด intracellular oxidative stress เช่น 8-hydroxydeoxyguanosine มีปริมาณเพิ่มขึ้นในผนังชั้นในของหลอดเลือด และสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดต่าง ๆ รวมถึงพบระดับของ 8-hydroxydeoxyguanosine ในเลือดสัมพันธ์กับการเกิด NA-DKD[23]

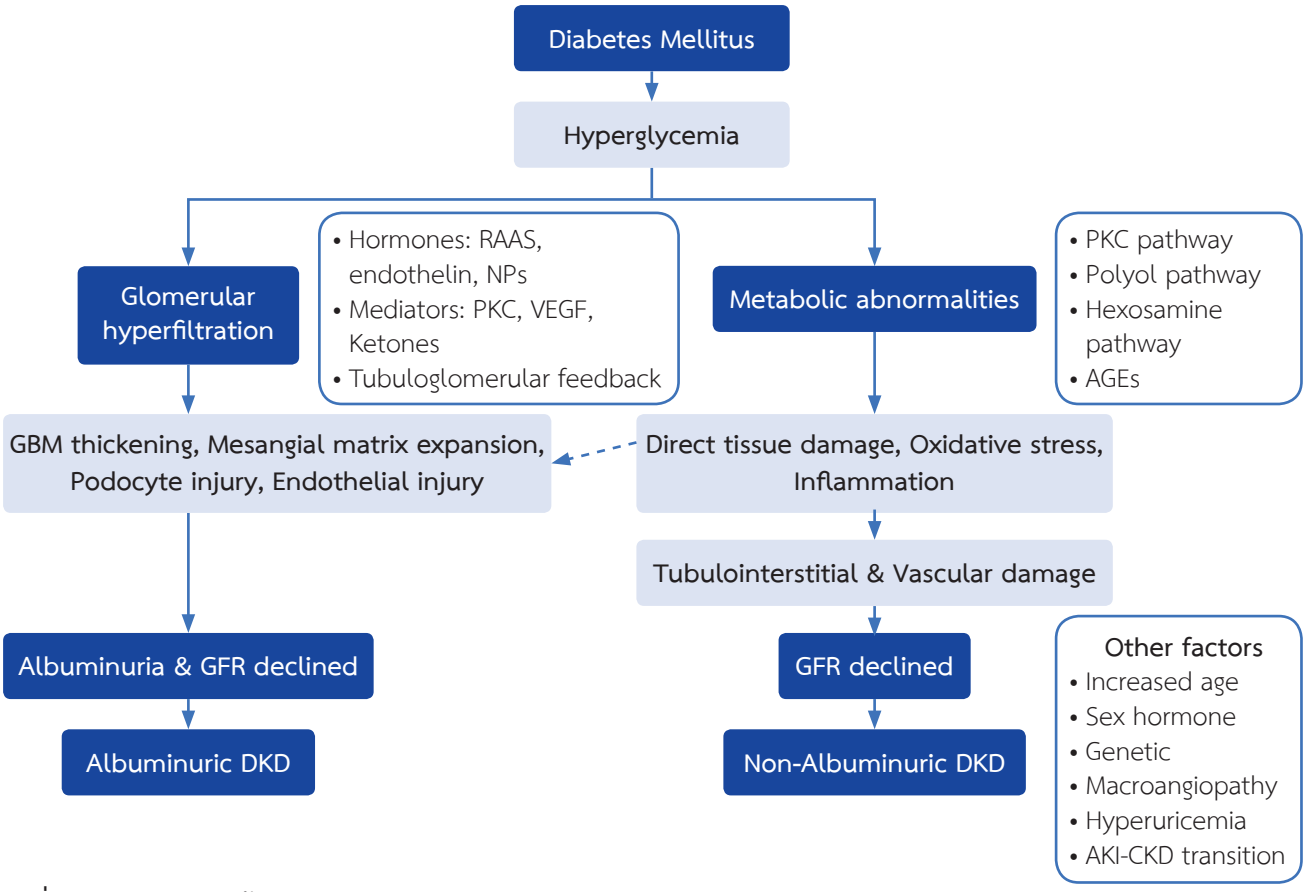
5. เพศหญิง จากหลายการศึกษาพบว่า NA-DKD พบได้บ่อยในเพศหญิง[8,10] ดังนั้นปัจจัยทางด้านฮอร์โมนเพศจึงมีอิทธิพลต่อการเกิดการทำงานที่ลดลงของไตในผู้ป่วยเบาหวาน จากการศึกษาของ Chidambaram และคณะ[24] พบว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อการควบคุม RAAS และการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ RAAS มีผลเสียต่อการทำงานของไต

6. อายุที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับภาวะ NA-DKD[8] โดยอายุที่เพิ่มทำให้เกิดกายวิภาคและการทำงานที่เปลี่ยนไปรวมถึงอัตราการกรองของไตที่ลดลง ท่อไตที่ทำงานได้ลดลง ร่วมกับการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดจากอายุที่มากขึ้นจากการตรวจพบ hyaline arteriosclerosis เพิ่มขึ้นในพยาธิสภาพไตของผู้ป่วยเบาหวานกลุ่ม NA-DKD[17] อีกทั้งในผู้ป่วยสูงอายุมีโรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานไตลดลง เช่น ความดันโลหิตสูง ระดับยูริกในเลือดสูง และภาวะอ้วนลงพุง

7. ความผิดปกติทางพันธุกรรม จากการศึกษาพบว่า NA-DKD มีความชุกแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ[9] polymorphism ของ protein kinase C-β gene 1 (PKCB1) สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วย NA-DKD ซึ่งจากการศึกษาพบว่า T-G haplotype ของยีนดังกล่าวเป็นตัวชี้วัดของการเกิดการลดลงของการทำงานไตอย่างรวดเร็ว[23] นอกจากนี้มี polymorphism ของ angiotensin type 1 receptor gene ซึ่งพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศอินเดีย ที่มีภาวะ NA-DKD โดยพบว่า AC genotype และ C allele polymorphism มีความสัมพันธ์กับการเกิด NA-DKD ประมาณ 4 เท่า[23]

8. ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดไตวายเฉียบพลันได้บ่อย แล้วทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังตามมาในผู้ป่วยเบาหวาน[13,25] โดยหลังการเกิดไตวายเฉียบพลัน เซลล์ท่อไตจำเป็นต้องมีการซ่อมแซมและแบ่งตัว ซึ่งในภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูง จะกระตุ้น

ให้เกิดการซ่อมแซมที่ผิดปกติไป (maladaptive repair) และการมี maladaptive repair เป็นขบวนที่สำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา รวมทั้งการเกิดไตวายเฉียบพลันทำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดและเซลล์ endothelium ซึ่งมีส่วนสำคัญของการเกิด NA-DKD และทำให้เกิด tubulointerstitial fibrosis ตามมา[25] รวมทั้งการเกิด endoplasmic reticulum stress ซึ่งพบได้จากการที่เซลล์ท่อไตมีการแสดงออกของ endoplasmic reticulum-resident protein reticulon 1A (RTN1A) มากขึ้นและสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา[13] จากการศึกษาของ Onuigbo และคณะแสดงให้เห็นว่า เมื่อเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของไตลดลงหลังจากนั้น โดยไม่สัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ[26] โดยสรุปพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่ไม่มีการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะดัง**รูปที่ 2**



รูปที่ 2 พยาธิกำเนิดของผู้ป่วย non-albuminuric diabetic kidney disease
RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; NPs, natriuretic peptides; PKC, protein kinase C; VEGF, vascular endothelial growth factor; DKD, diabetic kidney disease; AGEs, advanced glycation end products; DKD, diabetic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease

การตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ

ในปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อคัดกรอง วินิจฉัยและติดตามโรคไตจากเบาหวานประกอบด้วยการตรวจ 2 รูปแบบ คือ การตรวจระดับครีแอตินีนในเลือดเพื่อประเมินค่าการทำงานของไต ร่วมกับการวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (AER หรือ urinary ACR)[27]

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยจำนวนมากเมื่อเริ่มพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ แต่กลับตรวจพยาธิวิทยาทางไตมีรอยโรคแบบรุนแรง และผู้ป่วยบางส่วนยังไม่มีความผิดปกติตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานทางคลินิก แต่กลับพบพยาธิวิทยาทางไตมีรอยโรคเข้าได้กับโรคไตจากเบาหวาน[28] การรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำนวนหนึ่งแม้จะมีการลดลงของอัลบูมินในปัสสาวะ แต่ก็ยังคงมีอัตรากรองของไตลดลงอย่างต่อเนื่อง และเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้[29] ซึ่งข้อสันนิษฐานหนึ่ง คือ อัลบูมินในปัสสาวะเป็นดัชนีที่สำคัญต่อการบาดเจ็บเฉพาะโกลเมอรูลัส ซึ่งการมีอัลบูมินในปัสสาวะสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาในไตจาก GBM thickening และ mesangial expansion แต่ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีรอยโรคของ tubulointerstitial

fibrosis พบความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของไต โดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ[30] จึงเริ่มมีการศึกษาดัชนีชี้วัดกลุ่มใหม่ที่สามารถประเมิน tubular injury นอกเหนือไปกว่าการวิเคราะห์การบาดเจ็บเฉพาะโกลเมอรูลัส และในผู้ป่วย NA-DKD ซึ่งไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ แต่มีการลดลงของอัตรากรองของไต มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญ[10] ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่ต้องมีดัชนีชี้วัดกลุ่มใหม่ที่นำมาแก้ไขข้อเสียดังกล่าวแทนการตรวจทางห้องปฏิบัติในปัจจุบัน

ดัชนีชี้วัดสำหรับการวินิจฉัย

Cystatin C เป็นโปรตีนที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ประกอบด้วยกรดอะมิโน 122 โมเลกุล ถูกสร้างมาจากเซลล์ที่มีนิวเคลียสด้วยอัตราคงที่ มีประจุบวกจึงผ่านการกรองที่ไตได้อย่างอิสระมากกว่าร้อยละ 99 ถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้นและทำลายโดยไม่กลับเข้ากระแสเลือด ดังนั้น cystatin C จึงมีระดับในเลือดขึ้นกับอัตรากรองของไต[28]ในปัจจุบันเมื่อนำค่า cystatin C ไปวิเคราะห์กับค่าครีแอตินินด้วยการคำนวน CKD-EPI จึงได้ค่าอัตรากรองของไตที่แม่นยำมากขึ้น[28] และพบว่าเมื่อนำค่า cystatin C มาใช้คำนวณอัตรากรองของไต พบว่า ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมีค่า cystatin C ที่ผิดปกติก่อนที่จะเริ่มมีอัลบูมินในปัสสาวะ นอกจากนี้เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจ cystatin C ในปัสสาวะ ซึ่งหากพบค่าที่มากขึ้นผิดปกติบ่งชี้ถึงการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตได้ และพบว่าค่า cystatin C ในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตรากรองของไตโดยไม่สัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ[31]

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) เป็นโปรตีนโมเลกุลขนาด 25 กิโลดัลตัน ถูกสร้างที่ท่อไตส่วนต้นที่มีการขาดเลือดและเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมท่อไตส่วนต้นหลังจากเกิดการขาดเลือดและลดการ apoptosis ของท่อไตส่วนต้น ดังนั้นจึงถูกนำมาใช้เป็นดัชนีของทั้งภาวะไตวายเฉียบพลันและไตเรื้อรัง[28] ระดับของ NGAL ในปัสสาวะมีค่าเพิ่มขึ้นแสดงถึงการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต และเริ่มมีค่าผิดปกติก่อนจะเกิดอัลบูมินในปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวาน[28, 31] ในการวิเคราะห์อภิมานโดย He และคณะ[32] พบว่า NGAL ในเลือดมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานร้อยละ 79 และ 87 ตามลำดับ ระดับ NGAL ในปัสสาวะมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานร้อยละ 85 และ 74 ตามลำดับ และมีความไวและจำเพาะที่สูงในการวินิจฉัย NA-DKD โดย NGAL ในเลือดมีความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 97 และ NGAL ในปัสสาวะมีความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 90 แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยอย่างชัดเจน ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปรวมถึงการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกจากการใช้การตรวจดังกล่าวในการวินิจฉัยโรค

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) เป็นโปรตีนที่เยื่อบุด้านในเซลล์ท่อไตส่วนต้น ซึ่งในภาวะปกติในปัสสาวะจะไม่สามารถตรวจพบได้ และเมื่อมีการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตจะสามารถวัดค่าได้ทางปัสสาวะรวมถึงในเลือด โดยสัมพันธ์กับภาวะ tubulointerstitial fibrosis ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน[30] มีการศึกษาตรวจวัด KIM-1 ทั้งในปัสสาวะและในเลือด โดยพบว่าการตรวจในเลือดมีความสัมพันธ์มากกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานรวมถึงการเกิด NA-DKD โดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับ HbA1C และอัตราการกรองของไต นอกจากนี้ยังสามารถทำนายการลดลงของอัตรากรองของไต และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้[28] ดังนั้น KIM-1 เป็นดัชนีที่ใช้ในการวินิจฉัยและใช้ในการติดตามการดำเนินโรครวมถึงพยากรณ์โรค[28]

Netrin-1 อยู่บริเวณเซลล์ endothelium ทำหน้าที่เป็น angiogenic factor ในไตในภาวะปกติ ซึ่งพบได้น้อยในเซลล์ท่อไตส่วนต้น และมีการทำงานที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดความเสียหายที่ไต โดยที่การตรวจระดับ Netrin-1 ในปัสสาวะสามารถทำนายการเกิด NA-DKD ได้ดีกว่าการตรวจในเลือด และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีระดับ Netrin-1 ในปัสสาวะมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1[33]

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) ถูกสร้างจากเซลล์หลายชนิดในร่างกาย และสร้างเพียงเล็กน้อยจากไต โดย MCP-1 ทำหน้าที่เป็น chemokine เพื่อกระตุ้นให้ monocyte มาที่บริเวณเนื้อเยื่อไต เพื่อทำลายสารที่มีพิษต่อไต แต่เมื่อมีปริมาณมากไปจะทำให้มี monocyte มาสะสมบริเวณเนื้อเยื่อไตและทำให้เกิดการบาดเจ็บของไต และปริมาณของ MCP-1 ในปัสสาวะและเลือดสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน[33]

IL-17A เป็น cytokine ชนิดหนึ่งซึ่งกระตุ้นการอักเสบหลั่งมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-helper (Th) 17 ซึ่ง IL-17A จะไปจับกับ IL-17 receptor ในไต และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้นรวมถึงการหลั่ง MCP-1 และ NF-κB นำไปสู่การสร้าง TGF-β ซึ่งทำให้เกิดพังผืดในเนื้อไตตามมาจากการมีขบวนการ epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)[34] และจากการศึกษาของ Klimontov และคณะ[22] พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มี IL-17A สูงกว่าคนปกติ และในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD มีระดับ IL-17A สูงที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้เป็นโรคไต และกลุ่ม albuminuric DKD

Macrophage Inflammatory Protein 1α (MIP-1α) หรือ C-C Motif Chemokine Ligand 3 (CCL3) จับกับ CCR1 และ 5 กระตุ้นให้เกิดการเกณฑ์ของเม็ดเลือดขาว (Macrophage, CD8+ T lymphocyte, eosinophil) โดยในสัตว์ทดลองพบความสัมพันธ์กับภาวะ interstitial fibrosis[35] และในการศึกษาโดย Klimontov และคณะ[22] พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานมีระดับของ MIP-1α ในเลือดที่สูงกว่าคนปกติ และในกลุ่ม NA-DKD

พบมีระดับสูงที่สุดและสูงมากกว่ากลุ่ม albuminuric DKD อย่างมีนัยสำคัญ

ดัชนีชี้วัดสำหรับการดูการตอบสนองต่อการรักษา

เนื่องจากในผู้ป่วย NA-DKD ยังคงมีอัตรากรองของไตที่ลดลงต่อเนื่อง ถึงแม้จะไม่มีเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งเป็น biomarker มาตรฐานในการใช้ติดตามผู้ป่วย DKD จึงต้องมีการตรวจดัชนีชี้วัดใหม่ ๆ สำหรับการดูการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งในปัจจุบันยังอยู่ในการศึกษา เช่น TNF receptor 1, TNF receptor 2, Matrix Metalloproteinase 7 และ KIM-1 หลังการได้รับยา canagliflozin มีระดับที่ลดลงเมื่อเทียบกับการได้การรักษามาตรฐานด้วยยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่น ๆ[36] นอกเหนือจาก SGLT2i แล้ว pentoxifylline ซึ่งเริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน พบว่า TNF-α ในปัสสาวะลงเมื่อได้ยาดังกล่าว และค่า TNF-α มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตรากรองของไตในการศึกษา PREDIAN trial[37]

ดัชนีชี้วัดสำหรับการติดตามโรคและพยากรณ์โรค

Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) เป็นโปรตีนขนาดเล็กขนาด 14 กิโลดัลตัน อยู่บริเวณท่อไตส่วนต้น และจะมีปริมาณเพิ่มขึ้นในปัสสาวะเมื่อมีความเสียหายต่อท่อไตส่วนต้น ซึ่งสามารถพบระดับ L-FABP ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตลดลงโดยที่ยังไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ[28] อย่างไรก็ตามในหลายการศึกษา L-FABP ในปัสสาวะสามารถพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่าเบาหวานชนิดที่ 2[28]

TNF-α แสดงถึงการมีการอักเสบในไต ซึ่ง TNF-α เองมีผล cytotoxicity โดยตรงต่อเซลล์บริเวณโกลเมอรูลัส ระดับที่เพิ่มขึ้นทั้งในเลือดและปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับโรคไตจากเบาหวานทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ นอกจากนี้ TNFR1 และ TNFR2 สามารถทำนายการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ การทำงานไตที่ลดลง การเกิดไตวาย และการเสียชีวิตโดยไม่ขึ้นกับการทำงานของไต และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ[28]

8-Hydroxy-20-deoxyguanosine (8-OHdG) ซึ่งเกิดจาก oxidative DNA damage พบได้ในเลือดรวมถึงในปัสสาวะหลังจากมีการซ่อมแซมของดีเอนเอ ด้วยเอนไซม์ nuclease และมีการศึกษาพบถึงความสัมพันธ์กับภาวะ NA-DKD ในผู้ป่วยเบาหวาน[28] โดยสรุปสำหรับโรคไตจากเบาหวาน และ NA-DKD ใน**ตารางที่ 2**

ตารางที่ 2 ดัชนีชี้วัดชนิดต่างๆ สำหรับ non-albuminuric diabetic kidney disease

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

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

ลักษณะทางพยาธิวิทยาทางไต

พยาธิวิทยาของโรคไตจากเบาหวานมีลักษณะ 3 อย่างเป็นสำคัญ ได้แก่ GBM หนาตัวเพิ่มขึ้นผิดปกติ mesangial expansion และ hyalinosis ของหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดแดงเล็ก afferent และ efferent[38] โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สัมพันธ์กับปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นโดยพบก่อนที่จะเริ่มการทำงานของไตลดลง ได้แก่ [39] การหนาขึ้นของ GBM การเพิ่มขึ้นของ Mesangial fractional volume และ Mean glomerular volume และการลดลงของ Surface density ของ peripheral loop ของ GBM

ลักษณะพยาธิวิทยาใน NA-DKD ที่มีลักษณะที่พิเศษแตกต่างออกไปจากโรคไตจากเบาหวานทั่วไป คือ

1. Atypical glomerular change โดยมีลักษณะจำเพาะพยาธิวิทยาในโกลเมอรูลัสจากโรคไตจากเบาหวานน้อยกว่าในผู้ป่วย NA-DKD เช่น exudative lesion, nodular lesion, mesangiolysis และ polar vasculosis[11, 17] ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2[40]

2. Tubulointerstitial fibrosis และ vascular change ในผู้ป่วย NA-DKD พบว่า มีลักษณะคล้ายผู้ป่วยโรคไตจากความดันโลหิตสูง เช่น การมี arteriosclerosis, glomerular sclerosis,

tubular atrophy และ interstitial fibrosis[11] นอกจากนี้พบ arteriolar hyalinosis และ interstitial inflammation ได้บ่อยกว่าในกลุ่ม NA-DKD[40]

3. GBM thickening และ mesangial expansion สามารถพบได้ในผู้ป่วย NA-DKD มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 1 โดย Caramori และคณะ[41] พบว่า ผู้ป่วย NA-DKD มี GBM thickening บ่อยกว่ากลุ่มเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร้อยละ 64 เทียบกับ 42 ตามลำดับ และจากการศึกษาพบว่า mesangial area มีขนาดมากขึ้นตามลำดับเริ่มจากผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต ผู้ป่วย NA-DKD ผู้ป่วยไมโครอัลบูมินในปัสสาวะ และผู้ป่วยแมคโครอัลบูมินในปัสสาวะ[17] โดยสรุปลักษณะทางพยาธิวิทยาเมื่อเปรียบเทียบระหว่างโรคไตจากเบาหวานทั่วไป และ NA-DKD ใน**ตารางที่ 3**

ตารางที่ 3 ลักษณะทางพยาธิในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป

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

การรักษา

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยไตจากเบาหวานอย่างครอบคลุมประกอบด้วยการรักษาโดยการปรับวิถีทางการดำเนินชีวิต ได้แก่ การรับประทานอาหารที่เหมาะสม การออกกำลังกาย การงดสูบบุหรี่ การควบคุมน้ำหนัก และการรักษาด้วยยา โดยยาที่แนะนำเป็นยากลุ่มแรกของการรักษา ได้แก่ angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker (ARB), metformin, SGLT2i, statins และกลุ่มที่ให้เพื่อลดความเสี่ยงของไตเรื้อรัง ได้แก่ glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1) agonist, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, ยาต้านเกล็ดเลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ยาลดไขมัน (PCSK9 inhibitor, ezetimibe และ icosapent ethyl) และยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ เช่น calcium channel blockers (CCBs) และยาขับปัสสาวะ[27] ยาในปัจจุบันที่มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยไตจากเบาหวานมีดังต่อไปนี้

Angiotensin-converting enzyme inhibitors/Angiotensin II receptor blockers

จากการวิเคราะห์เชิงอภิมาณโดย Strippoli และคณะ[42] พบว่า ACEIs/ARBs ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้ รวมถึงเมื่อใช้ในขนาดยาสูงสุดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ และความดันโลหิตสูง ต่อมาจากการวิเคราะห์เชิงอภิมาณโดย Lv และคณะ[43] พบว่า ACEIs/ARBs สามารถลดการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะได้ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ และได้ประโยชน์เหนือกว่า CCBs รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors

จากการวิเคราะห์เชิงอภิมาณ[44] SGLT2i มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษาที่วัดผลลัพธ์ทางด้านไตเป็นหลักมักใช้การมีอัลบูมินในปัสสาวะเป็นเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย ยกเว้นการศึกษา Empa-Kidney[45] ซึ่งมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตรากรองของไต 45-90 มล./นาที/1.73 ตร.ม.และมีอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./กรัมครีอิตินีน หรืออัตรากรองของไต 20-45 มล./นาที/1.73 ตร.ม.โดยมีกลุ่มที่เป็น normoalbuminuria ร้อยละ 20 ซึ่งผลลัพธ์หลักของการวิจัย คือ การเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการเกิดภาวะไตวาย อัตรากรองของไตน้อยกว่า 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อัตรากรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 40 และการเสียชีวิตจากโรคไต ซึ่งภาพรวมในการศึกษาพบว่า empagliflozin ลดผลลัพธ์ดังกล่าว 0.72 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ แต่เมื่อนำมาพิจารณาในกลุ่มย่อยพบว่ากลุ่มที่ไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะไม่ลดผลลัพธ์หลักของการวิจัย ซึ่งผลดังกล่าวสันนิษฐานว่าเกิดจากระยะการศึกษาที่สั้นกว่ากำหนด คือ 2 ปี ทำให้ในกลุ่ม normoalbuminuria ซึ่งมีการเสื่อมของไตช้ากว่าไม่เห็นผลลัพธ์หลักชัดเจนเหมือนกลุ่มที่มี albuminuria

แต่เมื่อพิจารณาในเรื่องอัตรากรองของไตลดลง[46] พบว่ายา empagliflozin สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้โดยภาพรวม และปัจจัยของระดับอัลบูมินในปัสสาวะตั้งต้นมีผลต่อการชะลอการเสื่อมของไต โดยเมื่อวัดผลเป็น absolute difference ของ GFR slope พบว่าในกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะมากที่สุด มีความแตกต่างของ absolute difference ของ GFR slope มากที่สุด ในกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะปกติพบว่ามีความแตกต่างของ absolute difference ของ GFR slope น้อยที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะปกติมีการเสื่อมของไตช้าที่สุดทำให้ผลของยาเกิดการเปลี่ยนแปลงน้อย แต่เมื่อวัดความแตกต่างในรูปของ relative difference พบว่า relative difference ของกลุ่มที่มีอัลบูมินในปัสสาวะปกติมีค่ามากที่สุด จึงสรุปจากการวิเคราะห์ดังกล่าวว่ายา empagliflozin มีประสิทธิภาพในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีและไม่มีความผิดปกติของระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ในการวิเคราะห์เชิงอภิมาณโดย Chun และคณะ[47] พบว่าการได้ SGLT2i มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไต ลดการเกิดหัวใจวาย และลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่ขึ้นกับอัตรากรองของไต และอัลบูมินในปัสสาวะ เมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน แต่กลุ่มที่มีอัลบูมินในปัสสาวะจะได้ประโยชน์มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ ดังนั้นตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) จึงแนะนำให้ยากลุ่ม SGLT-2i ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรัง โดยอัตรากรองของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ด้วยน้ำหนักคำแนะนำ 1A[27]

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาจำเพาะเพื่อวัดผลลัพธ์หลักทางไต เมื่อพิจารณาผลลัพธ์รองทางไต ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonist มีประโยชน์ในการลดการเกิดโรคไตผ่านการลดการเกิดแมคโครอัลบูมินในปัสสาวะ มีเพียง dulaglutide ที่มีผลลัพธ์ในการลดอัตราการลดลงของการทำงานไต[48] และในการศึกษา REWIND[49] มีผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะเพียงร้อยละ 35 อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลของการวิเคราะห์แยกจำเพาะผลลัพธ์ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD

ยาอื่น ๆ ที่มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวาน เช่น nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เนื่องจากข้อบ่งชี้ในการใช้จำเป็นต้องมีอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก.ต่อวัน[50] โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีการศึกษาโดยจำเพาะในผู้ป่วย NA-DKD ดังนั้นการรักษาโดยหลัก คือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือด และลดความเสี่ยงอื่น ๆ ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

สรุป

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

เอกสารอ้างอิง

1. Scilletta S, Di Marco M, Miano N, Filippello A, Di Mauro S, Scamporrino A, et al. Update on Diabetic Kidney Disease (DKD): Focus on Non-Albuminuric DKD and Cardiovascular Risk. Biomolecules 2023;13(5). doi: 10.3390/biom13050752.
2. THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY YEAR 2020 [Internet]. 2020.
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2013;24(2):302-8. doi: 10.1681/asn.2012070718.
4. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(8):1366-73. doi: 10.2215/cjn.11111016.
5. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. Front Med 2017;11(3):310-8. doi: 10.1007/s11684-017-0542-7.
6. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. Diabetes 1992;41(5):581-6. doi: 10.2337/diab.41.5.581.
7. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes 2006;55(6):1832-9. doi: 10.2337/db05-1620.
8. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:871272. doi: 10.3389/fendo.2022.871272.

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

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

49. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31149-3.

50. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.