

บทความพิเศษ

Diabetic Nephropathy: Diagnosis and Therapeutic Targets

บัญชา สิริระพนธ์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ปัจจุบันโรคเบาหวานในประเทศไทยพบประมาณ 4.2 ล้านราย หรือร้อยละ 8.3 ของประชากร โดยเกิดโรคไตจากเบาหวานประมาณร้อยละ 20-40 ขณะเดียวกันโรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุอันหนึ่งของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของประชากรทั่วโลก และในประเทศไทยพบประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีอัตราการกรองของไตลดลง และตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะจะมีอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเพิ่มขึ้น 4.5 เท่า และการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 2.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยไม่มีโรคไตจากเบาหวาน¹

กลไกการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

1) ความดันสูงภายในหลอดเลือดไต (intra-glomerular hypertension) จากการเพิ่มขึ้นของฮอโมน nitric oxide หรือ vascular endothelial growth factor (VEGF) และการกระตุ้นระบบการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone systems (RAS) และ endothelin systems ทำให้เกิดแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ และการหลั่ง cytokines เช่น transforming growth factors β (TGF- β) ทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไต²

2) การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (metabolic pathway) จากระดับน้ำตาลในเลือดสูงเข้าสู่เซลล์กระตุ้น protein kinase C pathway, polyol pathway, hexosamine pathway, advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress, inflammatory factors และ growth factors ทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดขนาดเล็กทางไตตามมา³

การตรวจคัดกรอง และอาการของโรคไตจากเบาหวาน

ผู้ป่วยเบาหวานควรได้รับการตรวจคัดกรองว่าเป็นโรคไตจากเบาหวานปีละครั้ง เริ่มตรวจหลังการวินิจฉัยเบาหวานชนิดที่ 1 เป็นระยะเวลา 5 ปี และตรวจได้เลยหลังการวินิจฉัยเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากไม่สามารถบอกระยะเวลาการเกิดโรคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ชัดเจน และเมื่อมีการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./

นาที/1.73 ตารางเมตร และแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 30 มก./วัน ควรได้รับการตรวจติดตามโรคไตจากเบาหวานอย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง⁴

การตรวจคัดกรองว่าเป็นโรคไตจากเบาหวานอาศัย การตรวจครีเอตินินในเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไต และการตรวจปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะจากการตรวจจากปัสสาวะที่สุ่มตรวจครั้งเดียว (spot urine) เพื่อหาสัดส่วนปริมาณแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (urine albumin/creatinine concentration ratio, UACR) โดยตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 มก./วัน เรียกว่า แมโครแอลบูมินในปัสสาวะ หรือ severely increased albuminuria ตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ 30-300 มก./วัน เรียกว่า ไมโครแอลบูมินในปัสสาวะหรือ moderately increased albuminuria และตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 30 มก./วัน เรียกว่า ไม่มีแอลบูมินในปัสสาวะ หรือ normal-mildly increased albuminuria

การวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานอาศัย⁵

1. ตรวจพบแมโครแอลบูมินในปัสสาวะ หมายถึง ตรวจพบโปรตีนชนิดแอลบูมินในปัสสาวะด้วยแถบสีตรวจปัสสาวะได้ตั้งแต่ trace ขึ้นไป หรือวัดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะได้มากกว่า 200 ไมโครกรัมต่อนาทีหรือ 300 มก./วัน

2. ตรวจพบไมโครแอลบูมินในปัสสาวะ หมายถึง วัดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะได้ 20-200 ไมโครกรัมต่อนาทีหรือ 30-300 มก./วัน เป็นระยะเริ่มแรกของโรคไตจากเบาหวานที่ตรวจไม่พบโปรตีนชนิดแอลบูมินในปัสสาวะด้วยแถบสีตรวจปัสสาวะทั่วไป ร่วมกับ 1 ใน 2 ข้อ ต่อไปนี้

2.1 ตรวจจอตาพบ diabetic retinopathy

2.2 ระยะของการเป็นเบาหวานนานมากกว่า 10 ปีขึ้นไป ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 6 เมษายน 2563 แก้ไขบทความ 28 มิถุนายน 2563 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 28 กรกฎาคม 2563

ผู้พิมพ์หลัก: พ.ท. รศ.บัญชา สิริระพนธ์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Email: Satirapoj@yahoo.com

โดยการวินิจฉัยภาวะแอลบูมินในปัสสาวะควรตรวจอย่างน้อย 2 ใน 3 ครั้ง ห่างกัน 3-6 เดือน เนื่องจากแอลบูมินในปัสสาวะอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้ เช่น การออกกำลังกาย ไข้ ตั้งครรภ์ หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น

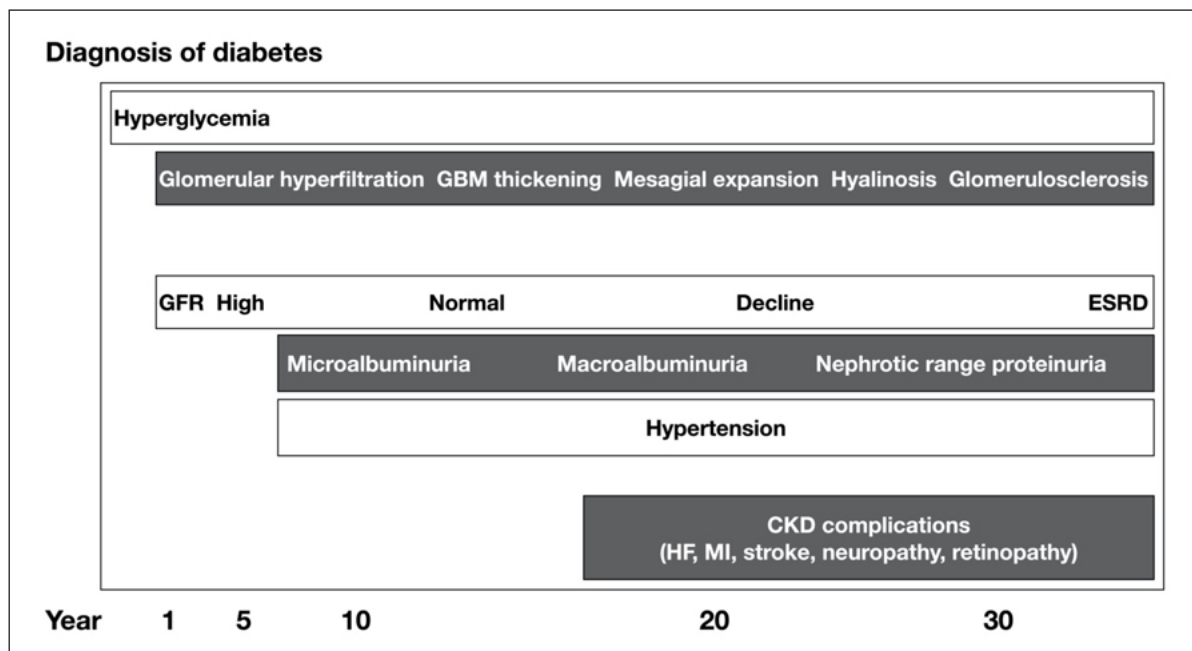
อาการทางคลินิกของโรคไตจากเบาหวานส่วนใหญ่เกิดหลังวินิจฉัยโรคเบาหวานมากกว่า 10 ปี อาการทางคลินิกสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพไต ระยะแรกการทำงานของไตเพิ่มขึ้นเรียกว่า glomerular hyperfiltration และ glomerular hypertrophy จะไม่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิก ต่อมาเกิดการหนาตัวของ glomerular basement membrane การสะสมของ mesangial matrix มากขึ้นจะเริ่มตรวจไม่เจอแอลบูมินในปัสสาวะและความดันโลหิตสูง ต่อมาเกิดเมคโครแอลบูมินในปัสสาวะ ร่วมกับการทำงานของไตลดลง⁶ ดังนั้นระยะที่มีแอลบูมินในปัสสาวะมากขึ้นจะเริ่มมีอาการบวม ปัสสาวะเป็นฟอง ความดันโลหิตสูง และอาการจากของเสียคั่งมากขึ้นในร่างกาย โดยลักษณะการดำเนินโรคไตจากเบาหวานแสดงดังรูปที่ 1

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันกลับมีหลายรายงานพบว่า ร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรัง หรือการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ไม่มีการเพิ่มขึ้นของแอลบูมินในปัสสาวะ เชื่อว่าเป็นผลมาจากอายุที่มากขึ้น และความดันโลหิตสูงทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดภายในไต⁷ จึงเป็นข้อจำกัดของการใช้แอลบูมินในปัสสาวะในการวินิจฉัย และติดตามการ

รักษาในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานบางราย การตรวจหาตัวชี้ใหม่สำหรับการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานจากการกระตุ้นระบบต่างๆ และจากรอยโรคของไตจาก tubulointerstitial inflammation หรือ fibrosis อาจช่วยในการวินิจฉัยระยะแรก และติดตามการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ เช่น cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), periostin และ angiotensinogen ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไต การเพิ่มขึ้นของแอลบูมินในปัสสาวะ และสามารถทำนายการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁹

กรณีผู้ป่วยเบาหวานต่อไปนี้ ควรมองหาสาเหตุของโรคไตเรื้อรังอื่นๆ นอกจากโรคไตจากเบาหวาน

1. ตรวจไม่พบเบาหวานขึ้นจอประสาทตา โดยผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 1 มีรายงานการตรวจพบเบาหวานขึ้นจอประสาทตาสูงถึงร้อยละ 90 สำหรับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 ตรวจพบเบาหวานขึ้นจอประสาทตาเพียงร้อยละ 56¹⁰ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของประชากรไทยพบว่าโรคไตจากเบาหวานระยะเมคโครแอลบูมินในปัสสาวะมีเบาหวานขึ้นจอประสาทตาประมาณร้อยละ 90 และกลุ่มผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร พบเบาหวานขึ้นจอประสาทตาทุกราย¹¹ เห็นได้ว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ และการทำงานของ



รูปที่ 1 การดำเนินโรคไตจากเบาหวานตามระยะเวลาของโรค

ไตลดลงแล้วส่วนใหญ่ตรวจพบเบาหวานขึ้นจอประสาทตาเช่นเดียวกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

2. การลดลงของการทำงานของไตลดลงช้า หรือเร็วเกินไป โดยทั่วไปในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมีการลดลงของการทำงานของไตประมาณ 12-15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ต่อปี ในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม/วัน

3. การเพิ่มขึ้นของโปรตีนในปัสสาวะอย่างรวดเร็วจนเกิดอาการ nephrotic syndrome

4. กลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงรุนแรงหรือเรียกว่า refractory hypertension

5. มีตะกอนปัสสาวะผิดปกติ ได้แก่ acanthocytes, red blood cell cast และ cellular cast อย่างไรก็ตามร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานสามารถตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้จากภาวะแตกของหลอดเลือดขนาดเล็กในไต หรือมีโรคร่วมได้แก่ thin basement membrane disease

6. มีอาการ และอาการแสดงของโรคอื่นๆ ได้แก่ ผื่น ผื่นแพ้แสง ผื่นม่วง แผลในปากและปวดข้อพบในผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูมาตอยด์หรือตับม้ามโต ผื่นรอบกระบอกตา ชาปลายมือเท้า และเส้นโตพบใน amyloidosis เป็นต้น

7. การลดลงของการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) ภายในระยะเวลา 3 เดือน

พยาธิสภาพทางไตจากเบาหวาน

พยาธิสภาพหลักทางไตจากเบาหวานประกอบด้วย 3 อย่าง คือ mesangial matrix expansion เป็นลักษณะ diffuse หรือ nodular glomerulosclerosis การหนาตัวของ glomerular basement membrane และการสะสมของ hyaline ในผนังหลอดเลือดของ afferent และ efferent arterioles ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะท้าย โดยเฉพาะมีโปรตีนในปัสสาวะมาก และการทำงานของไตลดลงจะพบลักษณะสำคัญคือ nodular glomerulosclerosis ที่มีชื่อเรียกเฉพาะว่า Kimmelstiel-Wilson lesion อย่างไรก็ตามการตรวจพบ nodular glomerulosclerosis ไม่จำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ได้แก่ amyloidosis, monoclonal immunoglobulin deposition disease, chronic membranoproliferative glomerulonephritis, fibrillary

glomerulonephritis, immunotactoid glomerulonephritis และ idiopathic nodular glomerulosclerosis เป็นต้น¹² ซึ่งอาศัยการตรวจเพิ่มเติมจากย้อม immunofluorescence และตรวจด้วยเทคนิค electron microscopy เพื่อแยกโรคต่อไป

การรักษาโรคไตจากเบาหวาน

1. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

จากการศึกษา Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และการศึกษา UKPDS ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า การควบคุมระดับฮีโมโกลบินเอวันซีน้อยกว่าร้อยละ 7.0 สามารถลดการเกิดพยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดเล็กทางไตได้^{3,14} โดยอ้างอิงจากการศึกษา UKPDS เมื่อระดับฮีโมโกลบินเอวันซีลดลงร้อยละ 1 สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดขนาดเล็กได้ถึงร้อยละ 35¹⁴ และจากการศึกษา Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) พบว่า การควบคุมน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดคือ ระดับฮีโมโกลบินเอวันซีประมาณร้อยละ 6.5 สามารถลดการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะท้าย หรือการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ถึงร้อยละ 21 เทียบกับการควบคุมน้ำตาลในเลือดตามมาตรฐานคือ ฮีโมโกลบินเอวันซีประมาณร้อยละ 7.3¹⁵

หลักฐานสำคัญของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระยะยาวต่อการชะลอการเสื่อมของไตคือ การติดตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับอ่อนเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าพยาธิสภาพทางไตจากเบาหวานดีขึ้นอย่างชัดเจน คือ ลดปริมาณการสะสมของ mesangial matrix ลดการหนาตัวของ glomerular basement membrane และ tubular basement membrane ลดรอยโรคจาก nodular sclerosis และ tubular atrophy ได้¹⁶ ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระยะยาวสามารถรักษาโรคไตจากเบาหวานได้อย่างชัดเจน

จากการศึกษาข้างต้นสนับสนุนว่า การควบคุมน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดในผู้ป่วยเบาหวานสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ แต่อย่างไรก็ตามจาก meta-analysis ผลของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดพบว่า สามารถลดการเกิดไมโครแอลบูมินในปัสสาวะร้อยละ 15 ลดการเพิ่มขึ้นของแอลบูมินในปัสสาวะได้ร้อยละ 40 แต่การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังสุดท้ายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷ ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอาจช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางไตได้ แต่ต้องการศึกษาเพิ่มเติม และการศึกษาดูตามระยะยาวถึงผลของการรักษาต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ข้อจำกัดของการควบคุมระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 6.5-7.0 คือ เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจะมีความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปประมาณ 8 เท่า¹⁸ ซึ่งจากการศึกษา ACCORD พบว่า เมื่อควบคุมระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 6.5 มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นได้¹⁹ และข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า ระดับฮีโมโกลบินเอวันในช่วงร้อยละ 6.5-8 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีอัตราการเสียชีวิตน้อยที่สุด²⁰

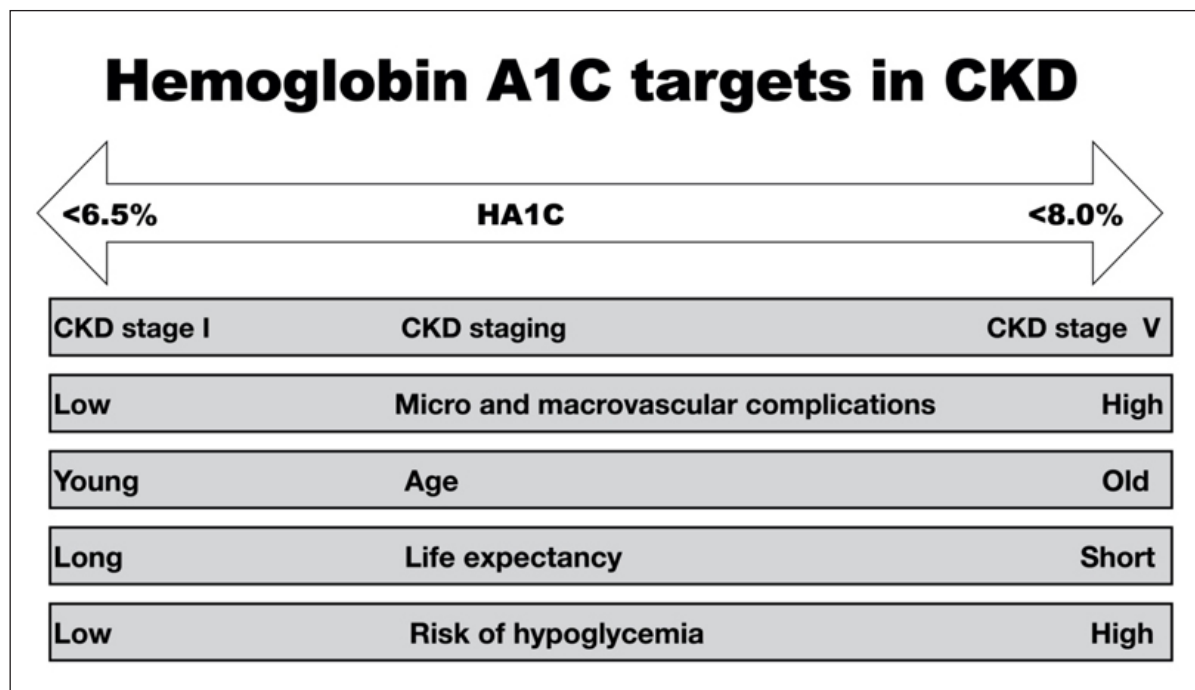
ระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นเป้าหมายในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำเป็นต้องปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยปัจจุบันแนะนำว่าผู้ป่วยเบาหวานเกิดโรคไตเรื้อรังระยะแรก หรือระยะ 1-3 พิจารณาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 6.5-7.0 หรือระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารประมาณ 80-130 มก./ดล. และระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารน้อยกว่า 180 มก./ดล. เช่นเดียวกับผู้ป่วยเบาหวานทั่วไป สำหรับผู้ป่วยเบาหวานเกิดโรคไตเรื้อรังระยะท้าย หรือระยะ 4-5 ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อายุขัยสั้น และโรคร่วมมาก โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือดพิจารณาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่เข้มงวดเหมือนกับผู้ป่วยเบาหวานทั่วไป^{21,22} เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งส่งผลต่อการเพิ่ม

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานโดยรวม และจากโรคหลอดเลือดหัวใจ²³ แนะนำการติดตามระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานอย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง ยกเว้นกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดีสามารถติดตามระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นเพิ่มขึ้นเป็น 4 ครั้งต่อปี สรุปเป้าหมายของระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังดังรูปที่ 2

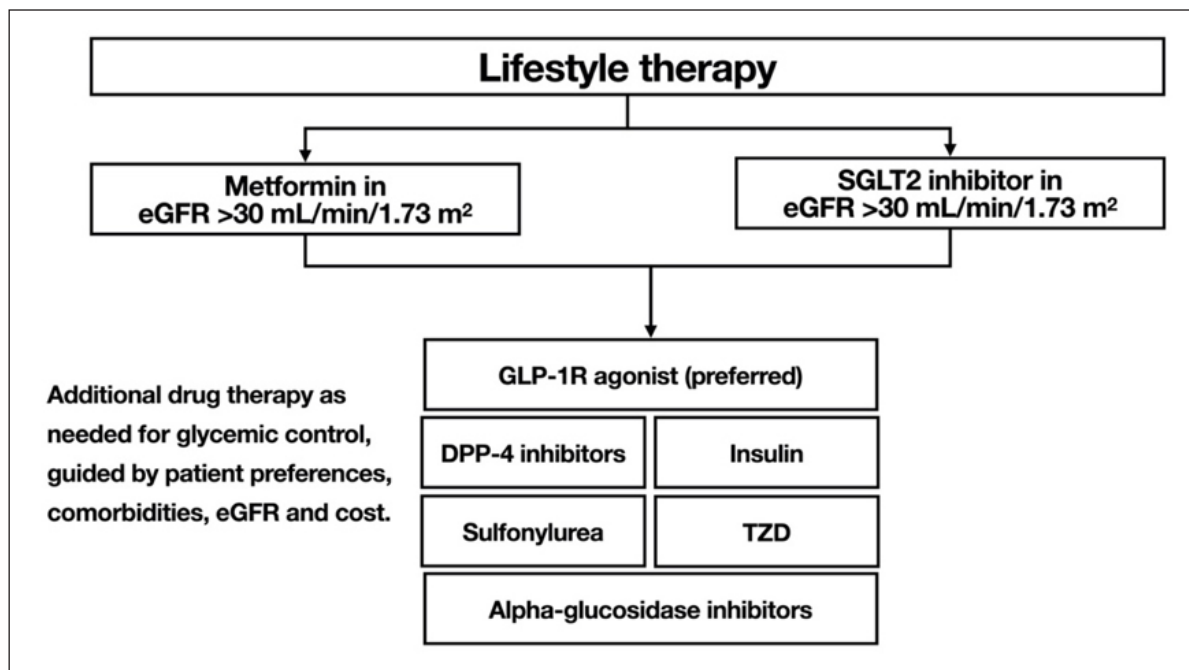
ระดับน้ำตาลในเลือดจากฮีโมโกลบินเอวันขึ้นน้อยกว่า 9 สามารถเลือกใช้ยาตัวเดียวร่วมกับการปรับพฤติกรรมได้ หากฮีโมโกลบินเอวันขึ้นมากกว่าร้อยละ 9 ควรเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด 2 ชนิดร่วมกันตั้งแต่แรก หรือผู้ป่วยมีระดับระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นมากกว่าร้อยละ 10 ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 300 มก./ดล. หรือมีอาการจากระดับน้ำตาลในเลือดสูงควรเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดเป็นอินซูลิน

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน

ยากกลุ่มแรกที่แนะนำคือ metformin ยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ และทำให้อินซูลินออกฤทธิ์ได้ดี เหมาะสมกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเฉพาะรูปร่างอ้วน สามารถใช้ร่วมกับยาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ผลข้างเคียงของยา metformin คือ เบื่ออาหาร ท้องอืด คลื่นไส้ และภาวะ lactic acidosis ดังนั้นยา metformin ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร เนื่องจาก



รูปที่ 2 เป้าหมายของระดับฮีโมโกลบินเอวันขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง



รูปที่ 3 หลักการใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน

เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ lactic acidosis และควรปรับลดขนาดยา metformin เหลือประมาณ 1,000 มก./วัน หรือครึ่งหนึ่งของขนาดมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตระหว่าง 30-45 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร และใช้ยา metformin ขนาดปกติคือ ขนาด 1,500-2,500 มก./วัน ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตมากกว่า 45 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร

หลังจากเลือกใช้ยา metformin แล้วพิจารณาถึงโรคร่วมของผู้ป่วยคือ โรคหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 55 ปีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ หลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบมากกว่าร้อยละ 50 และกล้ามเนื้อหัวใจโตเป็นต้น โรคหัวใจวาย และโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 30 มก./วัน หากมีโรคร่วมดังกล่าวพิจารณาเลือกใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดที่มีข้อมูลว่าลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ดังกล่าวคือ กลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors และกลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

1. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับน้ำตาลที่ท่อไตส่วนต้นผ่านการยับยั้ง SGLT2 เป็นหลัก พร้อมกับขับสารน้ำ โซเดียม และยูริกออกทางปัสสาวะ ไม่มีผลต่อการหลั่งอินซูลิน จึงมีโอกาสน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ประสิทธิภาพขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะ 50-80 กรัม/วัน ลดระดับฮีโมโกลบินเอวันซีประมาณ

ร้อยละ 0.8-1.0 ลดน้ำหนักตัวประมาณ 2-3 กก. และลดความดันโลหิตประมาณ 3-5 มิลลิเมตรปรอท จึงมีคุณสมบัติเด่นในการลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหัวใจวาย และโรคไตจากเบาหวาน²⁴ ยากลุ่มนี้สามารถเลือกเป็นยาเดียวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หรืออาจใช้ร่วมกับยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ โดยเลือกใช้ยากลุ่มนี้ได้ถึงการทำงานของไตมากกว่า 45 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่หลายแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ได้ถึงการทำงานของไตมากกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร แสดงคำแนะนำการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานดังรูปที่ 3 ผลข้างเคียงของยา คือ การติดเชื้อราทางอวัยวะเพศ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ภาวะเลือดเป็นกรดจากเบาหวาน ภาวะปัสสาวะบ่อย และภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย

SGLT2 inhibitors สามารถลดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB ร่วมด้วย²⁵⁻²⁷ จาก 4 การศึกษาหลักคือ Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes trial (EMPA-REG OUTCOME)²⁸, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS Program)²⁹, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58)³⁰ และ Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE)³¹ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาของยา SGLT2 inhibitors ต่อโรคไตจากเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด

HR 95%CI	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)	CANVAS Program (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin)
Major adverse cardiovascular events	0.86 (0.74, 0.99)	0.86 (0.75, 0.97)	0.93 (0.84, 1.03)
 Cardiovascular death	0.62 (0.49, 0.77)	0.87 (0.72, 1.06)	0.98 (0.82, 1.17)
 Hospitalized heart failure	0.65 (0.50, 0.85)	0.67 (0.52, 0.87)	0.73 (0.61, 0.88)
Kidney outcomes	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) 0.54 (0.40, 0.75)	CREDENCE (canagliflozin) 0.66 (0.53, 0.81)	DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin) 0.53 (0.43, 0.66)
	Doubling of serum creatinine, eGFR $\leq$ 45 mL/min/1.73 m ² , RRT or kidney death	ESKD (RRT or sustained eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²), doubling of serum creatinine or kidney death	$\geq$ 40% decrease in eGFR to < 60 mL/min/1.73 m ² , new ESKD or kidney death

2 พบว่า ยา SGLT2 inhibitors สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยรวม โรคหัวใจวาย โรคไตจากเบาหวาน และการบำบัดทดแทนทางไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากข้อมูล meta-analysis 4 การศึกษาหลักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 38,723 ราย พบว่า ยา SGLT2 inhibitors สามารถลดการเกิดโรคไตจากเบาหวานรุนแรงมากขึ้นร้อยละ 33 การเกิดไตวายเฉียบพลันร้อยละ 25 และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 35³² ดังนั้นยาเหล่านี้จึงมีบทบาทสำคัญในการป้องกันกาเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะหัวใจวาย และโรคไตจากเบาหวานดังสรุปผลการศึกษาของยา SGLT2 inhibitors ต่อโรคไตจากเบาหวานในตารางที่ 1

2. Incretin mimetic เป็นฮอร์โมน GLP-1 receptor agonists ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินโดยขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 55 มก./ดล.จะไม่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกลูคากอนจากเซลล์ของ

ตับอ่อน และยังมีบทบาทในการควบคุมระบบประสาทส่วนกลาง บริเวณศูนย์ควบคุมความอิ่มและความหิว ทำให้เบื่ออาหาร และลด gastric emptying จึงมีฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือด ลดน้ำหนักตัว ลดความดันโลหิต ลดไขมันในเลือด ลดภาวะอ้วนในร่างกายน และลดความเสี่ยงต่อการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ สามารถเลือกใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ถึงการทำงานของไตมากกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่แนะนำให้เริ่มขนาดยาต่ำๆ และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน เพื่อลดผลข้างเคียงจากการคลื่นไส้ และอาเจียน

จากการศึกษาช่วงแรกคือ Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)³³ และ Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)³⁴ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ายา exenatide และ lixisenatide ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ขณะที่ผลของการศึกษา

Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) trial³⁵, Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)³⁶ และ Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND)³⁷ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่า ยา liraglutide, semaglutide และ dulaglutide สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับข้อมูลทางโรคไตจากเบาหวานพบว่า ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ทุกชนิดสามารถลดอัตราการโรคไตจากเบาหวานโดยรวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลเด่นในการลดอัตราการเกิดเมคโครแอลบูมินในปัสสาวะ ดังนั้นยากลุ่มนี้จึงมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคไตจากเบาหวาน ดังสรุปผลการศึกษาของยา GLP-1 receptor agonists ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไตจากเบาหวานในตารางที่ 2

3. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitors ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ DPP-4 ทำให้ระดับ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ gastric inhibitory polypeptide (GIP) เพิ่มขึ้น สฮอร์โมนทั้งสองตัวมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และยับยั้งการหลั่งกลูคาгонจากเซลล์ของตับอ่อน จึงเห็นได้ว่ายากลุ่มนี้ลดระดับน้ำตาลในเลือดจากฤทธิ์ของ GLP-1 ที่หลั่งตามการรับประทานอาหาร และการออกฤทธิ์ของ GLP-1 ขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด จึงมีโอกาสน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ จึงเป็นยาทางเลือกที่เหมาะสม

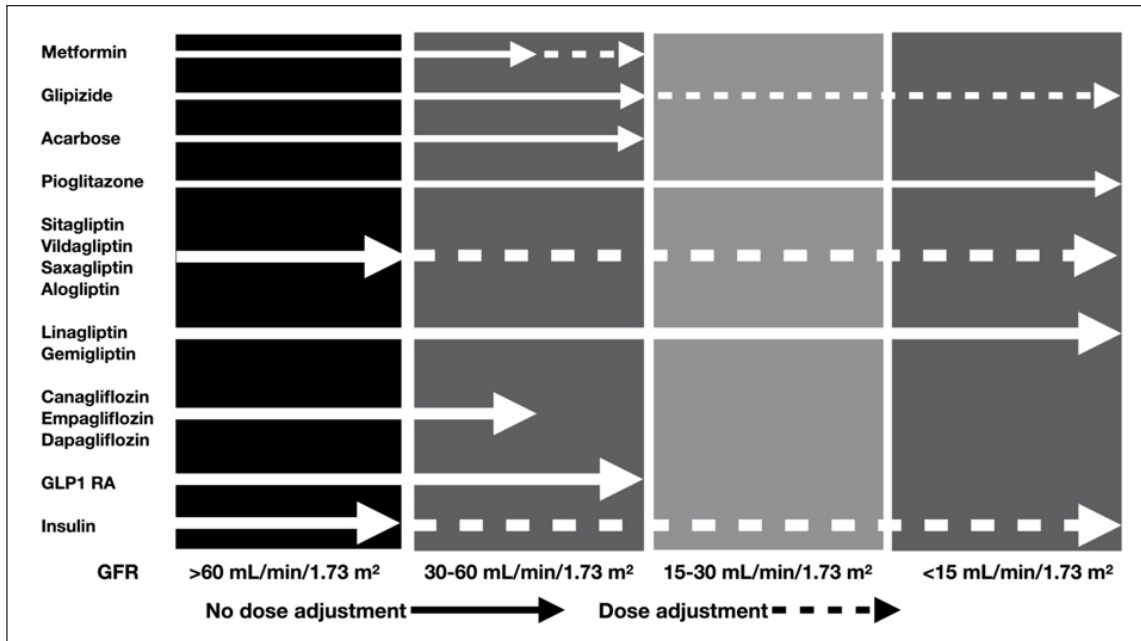
กับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ³⁸ ยากลุ่ม DPP-4 inhibitors มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดระดับปานกลาง โดยมีรายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยมาก เช่น ผื่นแพ้ยา ผื่น bullous pemphigoid และปวดข้อ เป็นต้น อย่างไรก็ตามจากข้อมูลในปัจจุบันไม่แนะนำให้การใช้ยา saxagliptin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะหัวใจวาย สำหรับบทบาททางไตพบว่า DPP-4 inhibitors คือ สามารถลดแอลบูมินในปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้³⁹⁻⁴² แต่ขาดการศึกษาระยะยาวถึงบทบาทของยาต่อการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวาน

5. Thiazolidinediones ยาออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ peroxisome proliferative activated receptor (PPAR)-gamma ในอวัยวะต่างๆ เช่นบริเวณกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน ยามีผลควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การเผาผลาญของไขมัน และขบวนการอักเสบในร่างกาย จากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานพบว่า ยา thiazolidinediones สามารถลดแอลบูมินในปัสสาวะได้⁴³⁻⁴⁵ แต่ขาดการศึกษาขนาดใหญ่และติดตามระยะยาวในการลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยเบาหวาน การเลือกใช้ยากลุ่มนี้ต้องพึงระวังผลข้างเคียงจากสารน้ำคั่งในร่างกาย และภาวะหัวใจวาย โดยเกิดจากการกระตุ้นการทำงานของ PPAR-gamma เพิ่มการดูดกลับของโซเดียมผ่าน epithelial sodium channels บริเวณ distal tubule⁴⁶ ดังนั้นจึงห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจวาย และจากการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักง่ายจากลดความหนาแน่นของมวลกระดูกจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีกระดูกพรุน

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาของยา GLP-1 receptor agonists ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไตจากเบาหวาน

Study	Exscl	ELIXA	LEADER	SUSTAIN6	PIONEER6	REWIND
GLP1 receptor agonists	Exenatide	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Semaglutide	Dulaglutide
	SQ	SQ	SQ	SQ	Oral	SQ
Primary CV outcomes	HR 0.91 (0.83-1.00)	HR 1.02 (0.89-1.17)	HR 0.87 (0.78-0.97)	HR 0.74 (0.58-0.95)	HR 0.79 (0.57-1.11)	HR 0.88 (0.79-0.99)
Composite kidney outcomes	HR 0.85 (0.73-0.98)	-	HR 0.78 (0.67-0.92)	HR 0.64 (0.46-0.88)	HR 0.87 (0.78-0.97)	HR 0.85 (0.77-0.93)
New onset macroalbuminuria	HR 0.87 (0.78-0.97)	HR 0.81 (0.66-0.99)	HR 0.74 (0.60-0.91)	HR 0.54 (0.37-0.77)	-	HR 0.77 (0.68-0.87)





รูปที่ 4 ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตามระดับการทำงานของไต

การเลือกใช้ยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานต้องพิจารณาความเหมาะสมจากการทำงานของไต เนื่องจากยาหลายชนิดขับออกทางไตจำเป็นต้องปรับลดขนาดยา หรือห้ามใช้ยาบางชนิด เนื่องจากเพิ่มผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยสรุปการเลือกใช้ยาเบาหวานระยะต่างๆ ของโรคไตจากเบาหวานแสดงดังรูปที่ 4

2. การควบคุมความดันโลหิตสูง

ควรควบคุมระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอทในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./วัน และน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีแอลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 30 มก./วัน^{47,48} และพิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นกลุ่มแรก เนื่องจากยาสามารถลดแอลบูมินในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้^{49,50} โดยแนะนำให้ปรับขนาดยา ACEI หรือ ARB สูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ เพื่อชะลอการเสื่อมของไต แล้วมีการติดตามการทำงานของไต และระดับโพแทสเซียมในเลือด 2-4 สัปดาห์หลังมีการเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยา หากมีการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หรือภาวะโพแทสเซียมสูงควรประเมินสาเหตุ เช่น ภาวะขาดน้ำในร่างกายจากสาเหตุต่าง ๆ ยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย และหลอดเลือดแดงไตตีบตันทั้งสองข้าง เป็นต้น ร่วมกับการพิจารณาลดขนาดยา หรือหยุดยา ACEI หรือ ARB

อย่างไรก็ตามผลของยา ACEI และ ARB ไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคไตจากเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับความ

ดันโลหิตปกติ และแอลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 30 มก./วัน และยังกลับพบว่า ยา ARB เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไมโครแอลบูมินในปัสสาวะจากร้อยละ 6 เป็นร้อยละ 17⁵¹ ดังนั้นยากลุ่มนี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับความดันโลหิตปกติ และแอลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 30 มก./วัน

ACEI ร่วมกับ ARB สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้⁵² แต่จากการศึกษาในปัจจุบันเช่น Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 25,620 ราย พบว่า ยา ACEI ร่วมกับ ARB เพิ่มอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน การบำบัดทดแทนทางไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และความดันโลหิตต่ำมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว^{53,54} และจากการศึกษา Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA-NEPHRON-D) study ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำนวน 1,448 ราย พบว่า ACEI ร่วมกับ ARB เพิ่มอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว⁵⁵ ดังนั้นปัจจุบันจึงไม่แนะนำการใช้ยา ACEI ร่วมกับ ARB ในการควบคุมความดันโลหิตสูง เพื่อชะลอการเสื่อมของไต

เห็นได้ว่า ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานควรเลือกใช้ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นกลุ่มแรก ยกเว้นมีข้อห้ามของการใช้ยา คือ ประวัติแพ้ยา ACEI หรือ ARB เกิด angioedema ภาวะโพแทสเซียม

ในเลือดสูง ภาวะไตวายเฉียบพลัน หลอดเลือดแดงไตตีบตันทั้งสองข้าง และการตั้งครกรัง

3 การลดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ

การเลือกใช้ยากกลุ่มที่สามารถลด intraglomerular pressure และแอลบูมินในปัสสาวะเช่น ACEI หรือ ARB⁵⁶ หรือพิจารณาจากกลุ่มอื่นๆ เช่น atrasentan ออกฤทธิ์ยับยั้ง endothelin receptor⁵⁷ และวิตามินดี⁵⁸ เป็นต้น เป้าหมายของการควบคุมระดับโปรตีนในปัสสาวะคือ น้อยกว่า 500-1,000 มก./วัน แต่ในกรณีไม่สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ตามเป้าหมายควรพยายามปรับยาให้ระดับโปรตีนในปัสสาวะลดมากกว่าร้อยละ 60 ก่อนรักษา เนื่องจากสามารถลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานได้

4. การควบคุมไขมันในเลือด

ระดับไขมันในเลือดสูงทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตเกิด glomerulosclerosis และ tubulointerstitial injury การควบคุมไขมันในเลือดด้วยยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (statins) สามารถลดแอลบูมินในปัสสาวะ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีระดับแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 มก./วัน และอาจสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้⁵⁹ อย่างไรก็ตามจากการศึกษา Study of Heart and Renal Protection (SHARP) พบว่า statin ร่วมกับ ezetimibe ไม่สามารถป้องกันโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ แต่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นจึงแนะนำให้ยา statins หรือ statins ร่วมกับ ezetimibe เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานเป็นหลัก

ปัจจุบันการรักษาไขมันในเลือดสำหรับผู้ป่วยโรคไตตามแนวทางปฏิบัติของโรคไต Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ชี้ชัดว่า ยาลดไขมันในเลือดมีข้อมูลสนับสนุนลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าการชะลอการเสื่อมของไต โดยแนะนำการให้ยาลดไขมันในเลือดเป็น statins หรือ statins ร่วมกับ ezetimibe ในผู้ป่วยโรคไตที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร และแนะนำการให้ยาลดไขมันในเลือดเป็น statins ในผู้ป่วยโรคไตที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และการทำงานของไตมากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร สำหรับผู้ป่วยอายุ 18-49 ปี หากพบข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) โรคหัวใจและหลอดเลือด 2) โรคเบาหวาน 3) โรคหลอดเลือดสมอง และ 4) ประเมินความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

อีก 10 ปี มีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 10 และไม่แนะนำให้เริ่มให้ยาลดไขมันในเลือดเป็น statins หรือ statins ร่วมกับ ezetimibe ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต แต่หากผู้ป่วยได้ยาอยู่เดิมแนะนำให้รักษาต่อไปได้⁶⁰

5 การจำกัดอาหารโปรตีน

การจำกัดอาหารโปรตีน โดยรับประทาน 0.8 กรัม/กก.ต่อวัน สามารถชะลอการเสื่อมของไต และป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้^{61,62} แต่อย่างไรก็ตามต้องพึงระวังในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วยอาจเกิดผลเสียจากการจำกัดอาหารโปรตีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ แนะนำจำกัดอาหารโปรตีนประมาณ 0.8 กรัม/กก.ต่อวัน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร และไม่แนะนำให้รับประทานอาหารโปรตีนมากกว่า 1.3 กรัม/กก.ต่อวันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไต⁴⁸

6. การจำกัดเกลือในอาหาร

การจำกัดเกลือในอาหารสามารถช่วยควบคุมระดับความดันโลหิตสูงได้ และสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการลดโปรตีนในปัสสาวะของยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB ได้⁶³ แนะนำว่าควรจำกัดโซเดียมในอาหารน้อยกว่า 2,000 มก./วัน หรือเกลือแกงน้อยกว่า 5 กรัม/วัน ซึ่งสามารถประเมิน และติดตามการจำกัดเกลือในอาหารของผู้ป่วยจากการตรวจวัดระดับโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงได้

7. การควบคุมน้ำหนักตัว และออกกำลังกาย

การลดน้ำหนักสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยอ้วนที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก./ตารางเมตร โดยผู้ป่วยเบาหวานประมาณร้อยละ 50 หลังการลดน้ำหนักสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ถึงร้อยละ 30⁶⁴ โดยแนะนำว่าควรควบคุมดัชนีมวลกายอยู่ในช่วง 18.5-24.9 กก./ตารางเมตร สำหรับการออกกำลังกายแนะนำอย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ แบบ moderate intensity คือ ออกกำลังกายแบบหนักปานกลาง เช่น วิ่งเร็วพอประมาณ รู้สึก เหนื่อย แต่ยังพอพูดเป็นประโยคสั้นๆ ได้ เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

8. การหยุดสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไตเรื้อรัง รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย⁶⁵ ดังนั้นจึงแนะนำให้งดการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทุกราย และลดการได้รับควันบุหรี่โดยไม่ได้สูบบนเองด้วย (second-hand smoke exposure) ร่วมด้วย

สรุป

โรคไตจากเบาหวานพบได้บ่อยในประเทศไทย การตรวจวินิจฉัยอาศัยลักษณะอาการทางคลินิก การตรวจครีเอตินินในเลือดและการตรวจแอลบูมินในปัสสาวะ การรักษาเน้นการควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรค คือ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เน้นถึงเลือกใช้ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors และ GLP-1 receptor agonists ที่มีบทบาทสำคัญในปัจจุบัน ควบคุมความดันโลหิตสูง โดยเลือกใช้ยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นกลุ่มแรก ลดแอลบูมินในปัสสาวะ ควบคุมไขมันในเลือดด้วยยากกลุ่ม statins จำกัดอาหารโปรตีนไม่เกิน 0.8 มก./กก. ต่อวัน จำกัดโซเดียมในอาหาร ควบคุมน้ำหนักตัว ออกกำลังกาย และงดการสูบบุหรี่ ซึ่งสามารถชะลอการเสื่อมของโรคไตจากเบาหวานและลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

- Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):122-9.
- Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, Dunn SR, Alzahabi B, Rohde R, et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(5):818-23.
- Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl 6):S228-41.
- American Diabetes A. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S135-51.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(Suppl 2):S12-154.
- Satirapoj B, Adler SG. Prevalence and Management of Diabetic Nephropathy in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2015;1(1):61-70.
- Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes*. 1994;43(11):1358-64.
- Satirapoj B, Nast CC, Adler SG. Novel insights into the relationship between glomerular pathology and progressive kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(2):93-100.
- Satirapoj B, Aramsawapak K, Tangwonglert T, Supasyndh O. Novel Tubular Biomarkers Predict Renal Progression in Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3102962.
- Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1992;41(4):758-62.
- Chuankrekul P, Satirapoj B, Jumroendarasamee C, Vongkulsiri S. Correlation between clinical diabetic nephropathy and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Nephrol Soc Thai*. 2013;19:41-6.
- Satirapoj B, Pauksakon P. A concurrence of light and heavy chain deposition disease and diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):2204-8.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
- Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int*. 2006;69(5):907-12.
- 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:CD010137.
- Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1121-7.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
- Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1920-7.
- Satirapoj B. Glycemic control in diabetic kidney disease. *J Nephrol Soc Thai*. 2011;17(1):37-41.
- American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-64.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8.

24. Satirapoj B. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Renoprotective Effects. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(1):24-32.
25. Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjostrom CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):590-7.
26. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-70.
27. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):368-75.
28. 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.
29. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
30. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
31. 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.
32. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-54.
33. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
34. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
35. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
36. Marso SP, Holst AG, Vilsboll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(9):891-2.
37. 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.
38. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638-43.
39. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(6):443-50.
40. Yoon SA, Han BG, Kim SG, Han SY, Jo YI, Jeong KH, et al. Efficacy, safety and albuminuria-reducing effect of gemigliptin in Korean type 2 diabetes patients with moderate to severe renal impairment: A 12-week, double-blind randomized study (the GUARD Study). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):590-8.
41. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, Groop PH, Wanner C, Rosenstock J, et al. Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data From a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(3):441-9.
42. Bae JH, Kim S, Park EG, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(1):80-92.
43. Agarwal R, Saha C, Battiwala M, Vasavada N, Curley T, Chase SD, et al. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68(1):285-92.
44. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2006;24(10):2047-55.
45. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, Nishida T, Arai K, Motomura M, et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2135-9.
46. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005;11(8):861-6.
47. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int*. 2013;83(3):377-83.
48. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.

49. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2170-9.
50. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):910-2.
51. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(1):40-51.
52. Song JH, Cha SH, Lee HJ, Lee SW, Park GH, Kim MJ. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):683-9.
53. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9638):547-53.
54. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.
55. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892-903.
56. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65(6):2309-20.
57. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1937-47.
58. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-beta1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int.* 2011;80(8):851-60.
59. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med.* 2006;145(2):117-24.
60. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):182.
61. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;324(2):78-84.
62. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;62(1):220-8.
63. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, Panangiotopoulos S, Casley DJ, Cooper ME, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(4):663-71.
64. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):319-27.
65. Formanek P, Salisbury-Afshar E, Afshar M. Helping Patients With ESRD and Earlier Stages of CKD to Quit Smoking. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(2):255-66.