

รายงานฉบับสมบูรณ์

โครงการ ทัศนะคติการป้องกันภาวะไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย

ในโรคไตอักเสบจากเบาหวาน :

ยุทธศาสตร์การรักษาแนวใหม่

Restorations of renal perfusion
and function in early stage of
diabetic nephropathy (Chronic
kidney disease stages 1-2) : An
innovative therapeutic strategy

ศ.ดร.พญ.นริสา ฟูตระกูล

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบสรุปปิดโครงการวิจัย

สัญญาเลขที่ 8RG-54-นริสา พุตระกูล

ชื่อโครงการ Restorations of renal perfusion and function in early diabetic nephropathy (chronic kidney disease stages 1,2 creatinine clearance > 60 ml/min/1.73 m: an innovative therapeutic strategy

หัวหน้าโครงการ ศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงนริสา พุตระกูล

หน่วยงาน ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 081-3511214 โทรสาร 02-2564267 อีเมล fmednft@yahoo.com

สถานะผลงาน ไม่ปิด

ความสำคัญ/ความเป็นมา

โรคไตอักเสบจากเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญอันดับหนึ่งของการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย และนำไปสู่การฟอกไตที่เพิ่มจำนวนขึ้นอย่างต่อเนื่อง การรักษาและป้องกันไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ เพราะเริ่มต้นการรักษาเมื่อไตเสื่อมไปแล้วกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ (ระยะ 3) เหตุนี้จึงคัดกรองโรคไตจากเบาหวานได้ดีพอที่จะคัดกรองโรคไตอักเสบจากเบาหวานระยะแรกๆ (ระยะ 1, 2) การรักษาที่ค่อนข้างล่าช้า ไม่สามารถฟื้นฟูการทำงานของไตให้ดีขึ้นได้ องค์ความรู้ที่ได้มาบ่งชี้ภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไตเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ไตขาดเลือดและทำลายเนื้อไต ความรุนแรงของภาวะไตเสื่อมสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะไตขาดเลือด ภาวะไตที่ขาดเลือดรุนแรงกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ ไม่สามารถตอบสนองต่อยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. ศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด (Vascular Homeostasis) ที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดจุลภาคไต
2. ยุทธศาสตร์การรักษา ที่สามารถฟื้นฟูภาวะไตขาดเลือดและป้องกันการเกิดภาวะไตวายขั้นสุดท้ายได้

ผลการวิจัย

1. การศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด พบความแตกต่างที่สำคัญในผู้ป่วยไตอักเสบจากเบาหวานระยะแรก (ระยะ 1, 2) กับระยะหลัง (ระยะ 3, 4, 5) ภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดค่อนข้างดีในระยะแรกโดยตัวหลอดเลือดสามารถสร้างสารซ่อมแซมหลอดเลือด (angiogenic factor) อาทิ nitric oxide ได้พอเพียงที่จะตอบสนองต่อยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ใช้เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต และสามารถแก้ไขภาวะไตขาดเลือด และท้ายสุดป้องกันการทำลายเนื้อไตได้

สำหรับการศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด ในผู้ป่วยไตอักเสบจากเบาหวานระยะหลัง พบความผิดปกติหลายอย่างที่สำคัญคือตัวหลอดเลือดไม่สามารถสร้างสาร nitric oxide ได้ ทำให้ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ใช้รักษาไม่ได้ผล ไม่สามารถเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตได้หรือแก้ไขภาวะไตขาดเลือดได้ เป็นเหตุให้เนื้อไตถูกทำลายอย่างต่อเนื่อง และท้ายสุดนำไปสู่การฟอกไต

2. ยุทธศาสตร์การรักษาที่สามารถฟื้นฟูภาวะไตขาดเลือด และป้องกันการเกิดภาวะไตวายขั้นสุดท้ายได้ อนุสนธิจากองค์ความรู้ใหม่ที่ค้นพบ ระยะเวลาที่เหมาะสมที่สุดในการรักษา ป้องกัน ฟื้นฟูไต ก็คือการเริ่มคัดกรองผู้ป่วยไตอักเสบจากเบาหวานในระยะเริ่มแรกในภาวะที่ภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดยังดีอยู่ โดยนำดัชนีคัดกรองที่ดีและไวพอ อาทิ การใช้ (i) อัตราการกรองสารไตมาใช้แทนการใช้ค่าครีอาตินินในเลือดแคอย่างเดียว (ii) การใช้ดัชนี fractional excretion ของแมกนีเซียม (FEMg) ที่ชี้บ่งความผิดปกติของการทำงานของเซลล์บุท่อไตที่สัมพันธ์กับอัตราการกรองสารไต (iii) การวัดปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตโดยการศึกษาโลหิตพลศาสตร์ของไต (renal hemodynamics)

นอกจากนี้ได้ละเว้นดัชนี microalbuminuria มาเป็นตัวชี้วัดภาวะไตอักเสบจากเบาหวาน เพราะพบว่า microalbuminuria ไม่ดีพอ สำหรับการคัดกรองไตอักเสบจากเบาหวานในระยะเริ่มแรกได้แต่เน้น

ยุทธศาสตร์การรักษาเพื่อเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต และฟื้นฟูการทำงานของไต

เป็นที่ประจักษ์ชัดว่า การสามารถคัดกรองผู้ป่วยไตอักเสบจากเบาหวานแต่เนิ่นๆ ทำให้การรักษาเพื่อเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตได้ผลอย่างมีประสิทธิภาพ เป็นครั้งแรกที่พบว่าปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตสามารถเพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ สามารถแก้ไขรายละเอียดและป้องกันการทำลายไตลง อัตราการกรองสารไตเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน

ยุทธศาสตร์การรักษาแนวใหม่นี้ สามารถนำไปขยายผลอย่างกว้างขวางต่อไป และนำไปเป็นยุทธศาสตร์นโยบายแห่งชาติ เพื่อลดการฟอกไตลงในที่สุด

คำสืบค้น (Keyword)

โรคไตอักเสบจากเบาหวาน, ภาวะน้ำตาลกลูโคสเลือด, โรคหลอดเลือดจุลภาคไต, การฟื้นฟูไต,
ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

- ด้านปริมาณ โดยสถาบันแพทย์โรคไตภูมิราชนครินทร์, คณะแพทย์โรคไตทั่วประเทศ, มีการนำยุทธศาสตร์การรักษาป้องกันแนวโน้มไปทำการศึกษาที่จังหวัดกำแพงเพชรทั่วจังหวัด
- ด้านสาธารณะ โดยแพทย์โรคไตและคณะแพทย์ต่างๆ อาทิจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยศึกษายุทธศาสตร์ดังกล่าว
- ด้านชุมชนและพื้นที่ กระทรวงสาธารณสุขกำลังรอประมวลผลของการศึกษาอยู่
- ด้านพาณิชย์
- ด้านวิชาการ สถาบันแพทย์โรคไตภูมิราชนครินทร์ได้เริ่มการศึกษามากกว่า 3 ปี

การเผยแพร่/ประชาสัมพันธ์สิ่งพิมพ์ทางวิชาการ

1. Futrakul N., Futrakul P., Vascular homeostasis and angiogenesis determinetherapeutic effectiveness in type 2 diabetes. International Journal of Vascular Med2011. 971524.Doi: 10.1155/2011/971524
2. Futrakul N., Futrakul P.,Indices indicating early renal microvascular disease in diabetes. The open Biomarkers J 2011 ;4:18-20.
3. Futrakul N., Futrakul P.,Chunhakan, S.,etdVascular homeostasis in early (normo-albuminuric) type 2 diabetic nephropathy. Asian Biomedicine. 2010;4:987-90.
- 4.Futrakul N., Futrakul P.,Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes. Renal Failure.2012;34:126-9.
- 5.Futrakul N., Futrakul P.,A progression in peritubular capillary flow reduction and tubulointerstitial fibrosis reflected by FE Mg predict the decline in glomerular filtration rate. Kidney International. Apr 2012;81:707. Author reply 707 Doi: 10.1038/ki.2011/487
- 6.Futrakul N., Futrakul P.,Therapeutic resistance to ACEI and ARB combination in macroalbuminuric diabetic nephropathy. Clinical Nephrology. 2012;78:250.

7. Futrakul N., Futrakul P., Urgent call for reconsideration of chronic kidney disease World J Nephrology 2012; 1:155-9

8. Futrakul N., Futrakul P., Vascular response to vasodilator treatment in microalbuminuric diabetic kidney disease. World J Nephrol. 2013; 2:125-8.

9. Futrakul N., Futrakul P., Normalization of kidney dysfunction in normotensive, normo-albuminuric type 2 diabetes. Ren Fail. 2013 ;35:1058-9.

EXECUTIVE SUMMARY

Restorations of renal perfusion and function in early diabetic nephropathy (chronic kidney disease stages 1,2 creatinine clearanced $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$: an innovative therapeutic strategy

It has been a general consensus that renal microvascular disease and renal hypoperfusion is the crucial determinant of tubulointerstitial disease and the progression of chronic kidney disease. In this regard, an attempt to restore renal perfusion to correct renal ischemia with vasodilators would improve the renal function and eventually prevent the progression of chronic kidney disease toward end-stage renal failure. However, under current practice treatment with vasodilators are unsuccessful in restoring renal perfusion and function in chronic kidney disease. Such therapeutic failure is the crucial issue that needs to be addressed. Firstly, the therapeutic failure is associated with treatment in late stage chronic kidney disease (CKD stages 3,4,5). Secondly, the conventional diagnostic marker recognized only late stage chronic kidney disease, but is unable to screen early stage chronic kidney disease. (CKD stages 1,2). Thirdly, therapeutic resistance to vasodilators in chronic kidney disease is due to the altered vascular homeostasis associated with an impaired vascular repaired mechanism and a defective nitric oxide production. Taken together, all lead to the development of end-stage renal disease dependent to renal replacement therapy.

In accordance with the preceding information, we plan to set up an alternative approach targeting at the early stage chronic kidney disease. To accomplish this, we set up the research protocol as follows.

1. We included to early stage diabetic nephropathy using sensitive diagnostic markers such as creatinine clearance, fractional excretion of magnesium (FE Mg), and peritubular capillary flow study that are able to recognize early stage chronic kidney disease(DKD, CKD stage I). All these biomarkers would differentiate the early stage diabetic nephropathy from normal healthy subjects.
2. We studied biomarkers of early stage of vascular disease such as nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), angiotensinogen, angiotensin converting enzyme (ACE) and endostatin. This study was performed in a very early stage of diabetic nephropathy characterized by a rather normal clinical demographic features such as normotension, normal serum creatinine concentration, normal as hypercreatinine clearance, a mildly altered fractional excretion of magnesium. The result of the study revealed altered vascular biomarkers such as nitric oxide endothelin-1, angiotensin converting enzyme and endostatin at the very early stage of diabetic mellitus. This study supports the conceptual view that vascular disease develops very early along the beginning of diabetes mellitus. It also renders support the conceptual view of early

therapeutic strategy of diabetes mellitus to affectively prevent the development and progression of diabetic nephropathy.

Key words : vascular biomarkers, diabetic nephropathy, diagnostic biomarkers, nitric oxide, endothelin-1, angiotensin converting enzyme.

Contact Number BRG 54 – Narisa Futrakul

Title Restorations of renal perfusion and function in early stage of diabetic nephropathy. (Chronic kidney disease stages 1-2, creatinine clearance over 60 ml/min/1.73m²) : An innovative therapeutic strategy

1. Current unsolved clinical problem related to the research issues

Accumulative evidence renders support that vascular disease of both macro- and microvascular disease is the crucial issue that determines the target organ damage in diabetes mellitus. Evidence of vascular disease has been identified as early as in the early stage of diabetes mellitus during the stage of normoalbuminuria, normal creatinine clearance, normotension. Most belief that renal microvascular disease and renal ischemia is the crucial determinant of tubulointerstitial fibrosis and renal disease progression. In this regard, to improve the renal perfusion and renal ischemia with vasodilators would improve the renal perfusion and restore renal function. Under common practice, treatment with vasodilators fail to improve renal perfusion or restore renal function. To address to this issue, we had studied the vascular homeostasis and revealed that the therapeutic resistance to vasodilators in general practice was due to the altered vascular homeostasis associated with an impaired nitric oxide production. The lack of vascular nitric oxide impairs the renal microvessel to dilate, is unable to correct renal ischemic or restore renal function. This explains the belief of most people that chronic kidney disease or diabetic kidney disease is unrestorative and usually destined for end-stage renal disease. Such unfortunate natural course of chronic kidney disease is due to two facts 1) diagnosis of chronic kidney disease is usually late due to insensitive diagnostic markers such as serum creatinine or microalbuminuria determinations. 2) treatment in general is initiated at a rather late stage due to the insensitiveness of diagnostic markers. Treatment at late stage is associated with altered vascular homeostasis and is unresponsive to treatment.

2. To apply new treatment target at early stage of diabetic nephropathy : An innovative therapeutic strategy

3. Material and Methods

3.1 To study a group of 60 diabetic patients associated with early stage of diabetic kidney disease

3.2 Renal function study

- (a) creatinine clearance or estimated glomerular filtration rate
- (b) fractional excretion of magnesium (FE Mg)

- (c) microalbuminuria determination
- (d) Intrarenal hemodynamic study using double isotopes technique by mean of
 - (1) ^{131}I tagged with hippuran to determine renal plasma flow
 - (2) $^{99\text{m}}$ technetium labeled with diethylene triamine penta-acetic acid (DTPA) to determine glomerular filtration rate
- (e) to study index of early vascular disease such as angiotensin converting enzyme, endostatin, angiotensinogen, endothelin-1, nitric oxide

4. Results

4.1 New diagnostic markers such as creatinine clearance, fractional excretion of magnesium (FE Mg) and renal hemodynamic study can differentiate the early stage of diabetic nephropathy from the normal healthy subjects.

4.2 In practice, we use creatinine clearance, estimated glomerular filtration rate, fractional excretion of magnesium (FE Mg) to predict the status of renal function. In addition, renal hemodynamics such as renal plasma flow or peritubular capillary flow is one of the best index that correlate with the tubulointerstitial structure and function. Unfortunately, renal hemodynamic study is generally unavailable. However, we would be able to correlate renal perfusion with other renal functional markers as follows :

- (a) creatinine clearance, glomerular filtration rate correlates directly with renal plasma flow
- (b) Fractional excretion of magnesium (FE Mg) is inversely reflected with renal plasma flow and peritubular capillary flow
- (c) Tubulointerstitial fibrosis is inversely reflected with the reduction in peritubular capillary flow
- (d) Fractional excretion of magnesium (FE Mg) is directly correlated with the magnitude of tubulointerstitial fibrosis.
- (e) Altered vascular homeostasis correlates with the development of renal disease progression.

5. Indices of early vascular in disease

	Nitric Oxide	ET-1	Angiotensinogen	ACE	Endostatin
Control	27 ± 12	0.85 ± 0.14	37 ± 9	107 ± 30	104 ± 19
P value	0.08	< 0.05	NS	0.001	NS
Normoalb DKD	40 ± 20	1.6 ± 0.6	38 ± 11	149 ± 37	115 ± 24

P value	< 0.05	< 0.05	NS	< 0.001	0.09
Microalb KDK	52 ± 21	1.8 ± 0.8	44 ± 19	153 ± 26	137 ± 42

Table 1 demonstrated an early altered vascular biomarkers in normotensive, normoalbuminuric, normo- or hyperfiltrate type 2 diabetes

Discussion

The results of the studies in an early stage of diabetic kidney disease are very interesting and encouraging. New sensitive diagnostic markers are able to differentiate early diabetic kidney disease from the healthy subjects. With respect to indices of early vascular disease, altered nitric oxide, endothelin-1, angiotensin converting enzyme and endostatin imply that vascular disease has developed early in the course of diabetes mellitus. Increased value of nitric oxide along with the increased value of endothelin-1 indicating a compensatory phenomenon in response to the presence of underlying vascular disease. The above findings correlate well with the previous report on a mildly altered or normal vascular homeostasis in early stage of chronic kidney disease. The preceding information is in favor of therapeutic strategy at the early stage of diabetic kidney disease, under the environment favourable for angiogenesis and vascular repair. Such approach would be able to enhance renal perfusion, restore renal function, and effectively prevent the progression toward end-stage renal disease.

Acknowledgement

We are grateful to the support of Thailand Research Fund

Research Publications

1. Futrakul N, Futrakul P. Indices indicating early renal microvascular disease in diabetes. The Open Biomarkers Journal 2011; 4:18-20
2. Futrakul N, Futrakul P. Vascular homeostasis and angiogenesis determine therapeutic effectiveness in type 2 diabetes. International J Vascular Med 2011.971524, doi:10.1155/2011/971524
3. Futrakul N, Butthep P, Chunhakarn S, et al. Vascular homeostasis in early (normoalbuminuria) type 2 diabetic nephropathy. Asian Biomed 2010; 4:987-990
4. Futrakul N, Futrakul P. Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes. Ren Fail. 2012;34(1):126-9 doi:10.3109/0886022X.2011.623490. Epub 2011 Oct20.

- 5 Futrakul N, Futrakul P. A progression in peritubular capillary flow reduction and tubulointerstitial fibrosis reflected by FEMg predict the decline in glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2012 Apr;81(7):707; author reply 707. Doi: 10.1038/ki.2011/487.
6. Futrakul N, Futrakul P. Therapeutic resistance to ACEI and ARB combination in macroalbuminuric diabetic nephropathy. *Clin Nephrol.* 2012 Sep;78(3):250. Doi: 10.5414/CN107538.
- 7 Futrakul N, Futrakul P.. Is diabetic nephropathy a restorative disease? *Ren Fail.* 2012;43(5):667-8. Doi: 10.3109/0886022X.2012.664764.
- 8 Futrakul N, Futrakul P. Urgent call for reconsideration of chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2012 Dec 6;1(6):155-9
9. Futrakul N, Futrakul P. Vascular disease in early stage of diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2013 Sep;35(7):1058-9
- 10 Futrakul N , Chaisuriya P, Ratanabanangkoon K, Futrakul P. Microvascular dysfunction in normotensive, normoalbuminuric, normo- or hyperfiltrate type 2 diabetes. *Ren Fail* 2013 Sep;35(8):1191-2.
11. Futrakul N, Futrakul P. Vascular response to vasodilator treatment in microalbuminuric diabetic kidney disease. *World J Nephrol* 2013 Nov 6;2(4):125-8.
12. Futrakul N, Deekajorndech T, Futrakul P. Pericytes and renal microvascular disease in induce renal fibrosis in CKD. *Clin Nephrol.* 2013 Oct;80(4): 310
13. Futrakul N, Futrakul P. Normalization of kidney dysfunction in normotensive normoalbuminuric type 2 diabetes. *Ren Fail.* 2013 Aug; 35(7):1058-9.

Urgent call for reconsideration of chronic kidney disease

Narisa Futrakul, Prasit Futrakul

Narisa Futrakul, Faculty of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Prasit Futrakul, Academy of Science, the Royal Institute of Thailand, Dusit District, Bangkok 10330, Thailand

Author contributions: Both of the authors contributed equally to this work.

Supported by Thailand Research Fund; National Research Council Fund of Thailand; and the Royal Institute of Thailand

Correspondence to: Dr. Narisa Futrakul, Faculty of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand. finednft@yahoo.com

Telephone: +66-813-511214 Fax: +66-813-511214

Received: November 26, 2011 Revised: November 13, 2012

Accepted: November 25, 2012

Published online: December 6, 2012

diagnostic markers; Chronic kidney disease; Vasodilators

Peer reviewers: Robert G Fassett, Professor, Department of Renal Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital and the University of Queensland, Brisbane 4029, Australia; Gianni Bel-lomo, MD, Department of Nephrology, San Giovanni Battista Hospital Via Arcamone, 1 06034 Foligno, Italy

Futrakul N, Futrakul P. Urgent call for reconsideration of chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2012; 1(6): 155-159 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v1/i6/155.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v1.i6.155>

Abstract

Circulating toxins namely: free radicals, cytokines and metabolic products induce glomerular endothelial dysfunction, hemodynamic maladjustment and chronic ischemic state; this leads to tubulointerstitial fibrosis in chronic kidney disease (CKD). Altered vascular homeostasis observed in late stage CKD revealed defective angiogenesis and impaired nitric oxide production explaining therapeutic resistance to vasodilator treatment in late stage CKD. Under current practice, CKD patients are diagnosed and treated at a rather late stage due to the lack of sensitivity of the diagnostic markers available. This suggests the need for an alternative therapeutic strategy implementing the therapeutic approach at an early stage. This view is supported by the normal or mildly impaired vascular homeostasis observed in early stage CKD. Treatment at this early stage can potentially enhance renal perfusion, correct the renal ischemic state and restore renal function. Thus, this alternative therapeutic approach would effectively prevent end-stage renal disease.

© 2012 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Hemodynamics; Vascular homeostasis; Early

INTRODUCTION

Homeostasis of the vital organs in the body depends on the balance between nutrient supply through vascular perfusion and the integrity of structure and function of the organs. In this regard, kidney integrity depends mainly on the renal vascular supply. Philosophically, normal homeostasis of the kidney follows the so-called Natural Wisdom "The Middle Tract is the Balance of Nature", which implies that the normal integrity of the kidney depends on normal vascular perfusion. Any deviation of blood perfusion, either too much or too little would be harmful to the kidney^[1]. Such wisdom can be illustrated by the correlation between blood perfusion and its organ's structure and function. Under normal circumstances, the intact tubulointerstitium has been shown to be surrounded by an adequate supply of peritubular capillary plexus. In contrast, under pathological conditions, such as in chronic kidney disease (CKD), the normal tubulointerstitial structure is replaced by tubulointerstitial fibrosis, along with the disappearance of peritubular capillary plexus which is replaced by renal microvascular disease^[2,3]. The spatial relationship between renal perfusion and kidney integrity will be the context of the following issues: (1) Renal microvascular disease and tubulointerstitial fibrosis; (2) Why does the present therapeutic strategy fail to restore renal function in CKD? (a) CKD is recognized and treated at a

rather late stage; and (b) Altered vascular homeostasis in late CKD; and (3) An innovative therapeutic strategy to implement the treatment at early stage CKD.

RENAL MICROVASCULAR INJURY AND TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS

Accumulating evidence supports the suggestion that there are toxins such as free radicals, cytokines and metabolic products circulating through the renal microcirculation in a variety of CKDs. Abnormally elevated oxidant and antioxidant deficiencies have been repeatedly documented in both mild as well as severe forms of CKD^[4-11].

The circulating toxins can induce injury to renal microvasculature. Such vascular injury detaches the endothelial cell from the vascular wall and this is reflected in an increase in the number of circulating endothelial cells in a variety of CKD patients^[12,13]. In addition to the increased number of circulating endothelial cells, the remaining endothelial cells also become dysfunctional. Glomerular endothelial dysfunction is characterized by upregulation of vasoconstrictors such as angiotensin II, endothelin, thromboxane A₂, adhesion molecules, procoagulant activity and reactive oxygen species. Enhanced expression of vasoconstrictors induces hemodynamic maladjustment characterized by a preferential constriction at the efferent arteriole and thus a corresponding reduction in peritubular capillary flow supplying the tubulointerstitial structure (Figure 1). This phenomenon is well documented in CKD^[14-17]. It is interesting to observe that an intact tubulointerstitial structure is usually associated with normal level of peritubular capillary flow. Reduced peritubular capillary flow has been observed in all CKD patients. A mild reduction in peritubular capillary flow has been noted to precede the development of tubulointerstitial fibrosis. An increased reduction in peritubular capillary flow leads to the appearance of tubulointerstitial fibrosis. A further reduction in peritubular capillary flow is associated with a higher degree of tubulointerstitial fibrosis (Table 1)^[18-23]. This suggests that the reduction in peritubular capillary flow determines the development of tubulointerstitial fibrosis. In addition, the dysfunctioning endothelial cell expresses procoagulant activity which is reflected in blood hypercoagulability, blood hyperviscosity, a shortened platelet half life and a shortened fibrinogen half life, indicating an increased consumption of local intravascular coagulation, plausibly in the renal microcirculation. Thus correcting both the altered blood coagulability with anticoagulant and antiplatelet agents^[22-24], as well as correcting the chronic ischemic state with vasodilators^[13,14,17] is an appropriate therapeutic target.

WHY DOES THE PRESENT THERAPEUTIC STRATEGY FAIL TO RESTORE RENAL FUNCTION IN CKD?

CKD is recognized and treated at a rather late stage

Under the current definition of CKD, which includes

Table 1 A correlation between peritubular capillary flow reduction and tubulointerstitial fibrosis

Clinical setting	Peritubular capillary flow mL/min per 1.73 m ²	Tubulointerstitial fibrosis
Normal	480	Negative
Early CKD	250-400	+
Late CKD	< 250	++ → ++++

CKD: Chronic kidney disease.

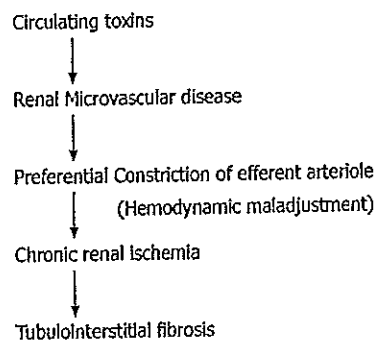


Figure 1 Hemodynamic maladjustment induces chronic renal ischemia and tubulointerstitial fibrosis.

only patients associated with creatinine clearance under 60 mL/min per 1.73 m², or serum creatinine greater than 1 mg/dL, recognition of CKD is practically limited to late CKD (stages 3-5) since serum creatinine does not change until the creatinine clearance drops to the 50% level^[25-27]. This implies that treatment of CKD is usually initiated at a rather late stage. Early stage CKD patients have generally been left untreated, and the disease allowed to progress without any appropriate therapeutic intervention. Treatment of these CKD patients with vasodilators shows therapeutic unresponsiveness and fails to correct the chronic ischemic state^[28-33]. This issue leads us to propose that vascular homeostasis explains such therapeutic failure.

Altered vascular homeostasis in late CKD

It has been recently demonstrated that altered vascular homeostasis and impaired nitric oxide (NO) production are responsible for therapeutic resistance to vasodilators in late CKD.

With respect to vascular homeostasis, a normal vascular homeostasis is the balance between vascular injury and vascular repair (Figure 2). Under normal circumstances vascular injury results in an increased number of endothelial cells detaching from the diseased vascular wall into the circulation, so-called circulating endothelial cells which express receptor-bound vascular endothelial growth factor (VEGF) as suggested by Hohenstein *et al.*^[34]. Such vascular injury would trigger vascular repair by recruiting angiogenic factors such as VEGF which would activate through VEGF receptor 1 (VEGFR 1) inducing Akt phosphorylation, coupled with endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and enhanced NO production^[35-37]. Enhanced

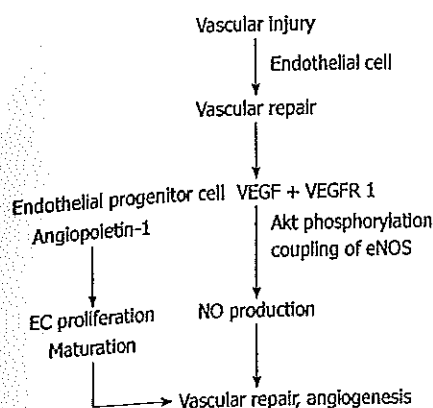


Figure 2 Normal vascular homeostasis. VEGF: Vascular endothelial growth factor; VEGFR: VEGF receptor; eNOS: Endothelial nitric oxide synthase; NO: Nitric oxide.

NO production, in conjunction with endothelial progenitor cells and angiopoietin 1, stimulate endothelial cell proliferation, maturation and reendothelialization. Collectively, they would integrate in a normal vascular repair and angiogenesis^[38,39].

In late stage CKD, we as well as others^[40-44] have recently demonstrated that there is an altered vascular homeostasis characterized by defective angiogenic factors namely VEGF, VEGFR 1, endothelial progenitor cells and angiopoietin 1, in conjunction with abnormally elevated antiangiogenic factors namely: VEGFR 2 and angiopoietin 2. Such altered vascular homeostasis observed in late stage CKD can be summarized as follows.

With respect to defective angiogenic factors, as indicated on the left hand side of Figure 3, the defective VEGF and VEGFR 1 would impair the Akt phosphorylation, uncouple eNOS, and impair NO production. An impaired NO production in conjunction with defective endothelial progenitor cells and defective angiopoietin 1 would impair the physiological stimulation of endothelial cell proliferation and maturation. They would integrate together in an insufficient vasculogenesis and vascular repair. With respect to the abnormally elevated antiangiogenic factors, VEGF activates through VEGFR 2 inducing abnormal Akt phosphorylation through an NO-independent pathway, resulting in a proliferation of abnormally immature endothelial cells. The presence of defective angiopoietin 1, is responsible for the immature endothelial cell proliferation. In addition, in the presence of abnormally elevated angiopoietin 2, endothelial cells would be further destabilized and endothelial apoptosis induced. Collectively, they would integrate in the formation of abnormally immature endothelial cells, which would be consistent with endothelial myofibroblast transition cell indicated by Li^[45]. With respect to the vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation, this is triggered by the upregulation of angiotensin II secondary to endothelial cell dysfunction, activating NADPH oxidase, oxidative stress, NFkB and p 38, JAK STAT and eventually stimulating VSMC proliferation^[46]. The VSMC proliferation would induce a thickening of the vascular wall, a

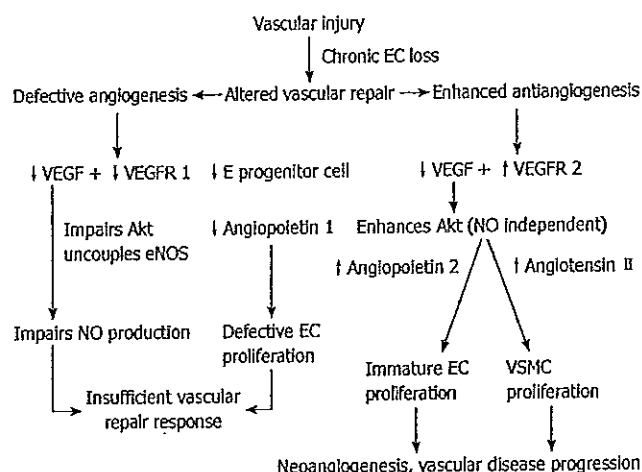


Figure 3 Altered vascular homeostasis in late chronic kidney disease. VEGF: Vascular endothelial growth factor; VEGFR: VEGF receptor; eNOS: Endothelial nitric oxide synthase; VSMC: Vascular smooth muscle cell; NO: Nitric oxide.

narrowing of vascular lumen, and eventually a reduction in vascular perfusion, which eventually leading to the development of neoangiogenesis and progressive vascular disease. The altered vascular homeostasis observed in late stage CKD indicates both an insufficient vasculogenesis associated with an impaired NO production, which explains the therapeutic resistance to vasodilators, as well as the clinical progression of renal microvascular disease of increasing severity. Also, the progression of renal microvascular disease correlates with the altered renal hemodynamics characterized by a progressive reduction in peritubular capillary flow along with a progressive decline in renal function^[1]. Such therapeutic failure of current practice with vasodilators in late stage CKD requires an alternative strategy to focus the treatment at the new target group of CKD patients at the early stage of renal function impairment (Figure 3).

AN ALTERNATIVE THERAPEUTIC STRATEGY TO IMPLEMENT TREATMENT AT AN EARLY CKD STAGE

The alternative therapeutic strategy would focus on early stage CKD patients, who mostly have been untreated or received inappropriate treatment. Our recent study on vascular homeostasis in early stage CKD supports this concept^[47,48]. In type 2 diabetic nephropathy, the vascular homeostasis observed in the normoalbuminuric stage indicated that both angiogenic factors namely: VEGF, angiopoietin 1 and VEGF receptor 1; as well as antiangiogenic factors namely: angiopoietin 2 and VEGF receptor 2, were within normal limits. In non-diabetic early stage CKD patients, the vascular homeostasis indicated that angiopoietin 1 was the only angiogenic factor showing a mild decrease, and that angiopoietin 2 was the only antiangiogenic factor showing a mild elevation. Thus these findings render support the theory that vascular

homeostasis would likely be adequately functional in early stage CKD. With the adequate vasculogenesis observed in early stage CKD, vasodilator treatment would relax the efferent arteriole by enhancing the peritubular capillary flow. Increased peritubular capillary flow would inhibit the process of tubulointerstitial fibrosis indicated by the decline in Fe-Mg value following vasodilator treatment - an index indicating renal regeneration. Vasodilator treatment would also relax the afferent arteriole and thereby increase the glomerular filtration rate - an index indicating renal function improvement. In fact, therapeutic implementation with appropriate vasodilators at this early stage in CKD has indeed been able to enhance peritubular capillary flow, as well restore renal function^[49,50].

In conclusion, therapeutic implementation of vasodilator treatment in early stage CKD, in an environment favorable to renal angiogenesis and regeneration, can effectively prevent end-stage renal disease.

REFERENCES

- 1 Futrakul P, Sitprija V, Yenrudi S, Poshyachinda M, Sensirivatana R, Watana D, Singklwa V, Jungthirapanich J, Futrakul N. Glomerular endothelial dysfunction determines disease progression: a hypothesis. *Am J Nephrol* 1997; 17: 533-540
- 2 Yenrudi S, Laohapaibul A, Kittidiwit W, Suteeparuk S, Futrakul N. A correlation between renal morphology and renal circulation in pediatric nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2001; 23: 85-90
- 3 Futrakul N, Kittikowit W, Yenrudi S. Reduced endothelial factor VIII staining in renal microcirculation correlates with hemodynamic alteration in nephrosis. *Ren Fail* 2003; 25: 759-764
- 4 Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L1005-L1028
- 5 Vásquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martásek P, Hogg N, Masters BS, Karoui H, Tordo P, Pritchard KA. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9220-9225
- 6 Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signaling: from physiology to pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2524-2531
- 7 Calhan C, Santra A. Oxidative stress in the metabolic syndrome. In: Soares R, Costa C, editors. *Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome*. New York: Springer-Verlag; 2009: 33-63
- 8 Shah SV. Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1093-1106
- 9 Futrakul N, Tosukhowong P, Valyapongpichit Y, Tipprukmas N, Futrakul P, Patumraj S. Oxidative stress and hemodynamic maladjustment in chronic renal disease: a therapeutic implication. *Ren Fail* 2002; 24: 433-445
- 10 Chan JCM. Oxidative injury in focal segmental glomerulosclerosis. *Asian Biomed* 2008; 2: 16-26
- 11 Futrakul N, Panichakul T, Butthep P, Futrakul P, Jetanalin P, Patumraj S, Siriviriyakul P. Ganoderma lucidum suppresses endothelial cell cytotoxicity and proteinuria in persistent proteinuric focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) nephrosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 267-272
- 12 Futrakul N, Butthep P, Patumraj S, Siriviriyakul P, Futrakul P. Microvascular disease and endothelial dysfunction in chronic kidney diseases: therapeutic implication. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34: 265-271
- 13 Futrakul N, Butthep P, Vongthavarawat V, Futrakul P, Sirisalipoch S, Chaivatnarat T, Suwanwalaikorn S. Early detection of endothelial injury and dysfunction in conjunction with correction of hemodynamic maladjustment can effectively restore renal function in type 2 diabetic nephropathy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34: 373-381
- 14 Futrakul P, Pochanugool C, Poshyachinda M, Thamaree S, Yenrudi S, Buranasiri K, Saleekul P, Watana D, Sensirivatana R, Kingwatanakul P. Intrarenal hemodynamic abnormality in severe form of glomerulonephritis: therapeutic benefit with vasodilators. *J Med Assoc Thai* 1992; 75: 375-385
- 15 Futrakul N, Butthep P, Futrakul P, Sittipreja V. Glomerular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail* 2006; 28: 523-524
- 16 Futrakul N, Siriviriyakul P, Futrakul P. Hemodynamic correction and early detection of tubulointerstitial fibrosis prevent disease progression in chronic kidney disease. *Ren Fail* 2004; 26: 199-200
- 17 Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipotch S, Chaitanarat T, Futrakul P, Suwanwalaikorn S. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 32: 59-65
- 18 Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, Watana D, Laohapaibul A, Watanapenphaibul K, Kingwatanakul P, Futrakul P, Futrakul S. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2000; 22: 329-335
- 19 Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 191-195
- 20 Kang DH, Kanellis J, Hugo C, Truong L, Anderson S, Kerjaszki D, Schreiner GF, Johnson RJ. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 806-816
- 21 Nakagawa T, Kang DH, Ohashi R, Suga S, Herrera-Acosta J, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Tubulointerstitial disease: role of ischemia and microvascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 233-241
- 22 Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C. Focal sclerosing glomerulonephritis: a kinetic evaluation of hemostasis and the effect of anticoagulant therapy: a controlled study. *Clin Nephrol* 1978; 10: 180-186
- 23 Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C. Hypercoagulability in the nephrotic syndrome: Use of anticoagulation. In: Zurekzogl W, Papadimitriou M, Pyrasopoulos M, Sion M, Zamboulis C, editors. *Advances in basic and clinical nephrology*. Basel: Karger; 1981: 297-301
- 24 Futrakul P. Coagulation in glomerulonephritis and nephrotic syndrome: Its therapeutic intervention. In: Takeuchi T, Sugino N, Ota K, editors. *Asian Manual of Nephrology*. Tokyo: Southeast Asian Medical Information Center; 1981: 89-96
- 25 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266
- 26 Futrakul N, Sila-asna M, Futrakul P. Therapeutic strategy towards renal restoration in chronic kidney disease. *Asian Biomed* 2007; 1: 33-44
- 27 Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12
- 28 Ruggerenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 997-1006
- 29 Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of

- hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431
- 30 Hilgers KF, Mann JF. ACE inhibitors versus AT(1) receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1100-1108
- 31 Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945
- 32 Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-1608
- 33 Deferrari G, Ravera M, Berruti V, Leoncini G, Deferrari L. Optimizing therapy in the diabetic patient with renal disease: antihypertensive treatment. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1: S6-S11
- 34 Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Brekken RA, Hugo CP. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int* 2006; 69: 1654-1661
- 35 Miyauchi H, Minamino T, Tateno K, Kunieda T, Toko H, Komuro I. Akt negatively regulates the in vitro lifespan of human endothelial cells via a p53/p21-dependent pathway. *EMBO J* 2004; 23: 212-220
- 36 Bussolati B, Dunk C, Grohman M, Kontos CD, Mason J, Ahmed A. Vascular endothelial growth factor receptor-1 modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis via nitric oxide. *Am J Pathol* 2001; 159: 993-1008
- 37 Liao JK. Fine-tuning the angiogenic response to vascular endothelial growth factor. *Circ Res* 2008; 103: 229-230
- 38 Kolatsi-Joannou M, Li XZ, Suda T, Yuan HT, Woolf AS. Expression and potential role of angiopoietins and Tie-2 in early development of the mouse metanephros. *Dev Dyn* 2001; 222: 120-126
- 39 Satchell SC, Anderson KL, Mathieson PW. Angiopoietin 1 and vascular endothelial growth factor modulate human glomerular endothelial cell barrier properties. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 566-574
- 40 Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Altered vascular homeostasis in chronic kidney disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 38: 201-207
- 41 Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Altered vascular homeostasis in type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2009; 31: 207-210
- 42 Bortoloso E, Del Prete D, Dalla Vestra M, Gambaro G, Saller A, Antonucci F, Baggio B, Anglani F, Fioretto P. Quantitative and qualitative changes in vascular endothelial growth factor gene expression in glomeruli of patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 799-807
- 43 Woolf AS, Gnudi L, Long DA. Roles of angiopoietins in kidney development and disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 239-244
- 44 Nakagawa T, Kosugi T, Haneda M, Rivard CJ, Long DA. Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58: 1471-1478
- 45 Le-Thi-Thu H, Casañola-Martín GM, Marrero-Ponce Y, Rescigno A, Saso L, Parmar VS, Torrens F, Abad C. Novel coumarin-based tyrosinase inhibitors discovered by OECD principles-validated QSAR approach from an enlarged, balanced database. *Mol Divers* 2011; 15: 507-520
- 46 Yao D, Taguchi T, Matsunura T, Pestell R, Edelstein D, Giardino I, Suske G, Rabbani N, Thornalley PJ, Sarthy VP, Hammes HP, Brownlee M. High glucose increases angiopoietin-2 transcription in microvascular endothelial cells through methylglyoxal modification of mSin3A. *J Biol Chem* 2007; 282: 31038-31045
- 47 Futrakul N, Futrakul P. A mildly altered vascular homeostasis in early stage of CKD. *Ren Fail* 2009; 31: 538-543
- 48 Futrakul N, Butthep P, Chunhakan S, Banyatsuppasin W, Futrakul P. Vascular homeostasis in early (normo-albuminuric) type 2 diabetic nephropathy. *Asian Biomed* 2010; 4: 987-990
- 49 Futrakul N, Futrakul P, Siriviriyakul P. Correction of peritubular capillary flow reduction with vasodilators restores function in focal segmental glomerulosclerotic nephrosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 197-205
- 50 Futrakul N, Kulaputana O, Futrakul P, Chavanakul A, Deekajorndech T. Enhanced peritubular capillary flow and renal function can be accomplished in normoalbuminuric type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2011; 33: 312-315

S- Editor Song XX L- Editor Hughes D E- Editor Zheng XM

Vascular response to vasodilator treatment in microalbuminuric diabetic kidney disease

Narisa Futrakul, Prasit Futrakul

Narisa Futrakul, Faculty of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Prasit Futrakul, Bhumirajanagarindra Kidney Institute, Bangkok 10400, Thailand

Prasit Futrakul, Academy of Science, the Royal Institute of Thailand, Dusit District 10300, Thailand

Author contributions: Futrakul N is the principle investigator; Futrakul N and Futrakul P contributed equally to the work.

Supported by Thailand Research-Fund, Bhumirajanagarindra Kidney Institute and National Research Council Fund of Thailand

Correspondence to: Narisa Futrakul, MD, PhD, Professor, Faculty of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Phayathai Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand. fnednft@yahoo.com

Telephone: +66-2-81351214 Fax: +66-2-2564911

Received: May 1, 2013 Revised: June 4, 2013

Accepted: September 3, 2013

Published online: November 6, 2013

Abstract

Under common practice, the conventional diagnostic marker such as microalbuminuria determination does not recognized early stage of diabetic kidney disease (normoalbuminuria, chronic kidney disease stage 1, 2); due to the insensitiveness of the available marker. Treatment at later stage (microalbuminuria) simply slows the renal disease progression, but is rather difficult to restore the renal perfusion. Intrarenal hemodynamic study in these patients revealed an impaired renal perfusion and abnormally elevated renal arteriolar resistances. Treatment with vasodilators such as angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker fails to correct the renal ischemia. Recent study on vascular homeostasis revealed a defective mechanism associated with an impaired nitric oxide production which would explain the therapeutic resistance to vasodilator treatment in microalbuminuric diabetic kidney disease. This study implies that the appropriate therapeutic strategy should be implemented at earlier stage

before the appearance of microalbuminuria.

© 2013 Balshideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key words: Microalbuminuria; Diabetic kidney disease; Renal hemodynamics; Fractional excretion of magnesium; Renal function

Core tip: This manuscript demonstrates the therapeutic resistance to vasodilator treatment in restoring the renal functions in microalbuminuric diabetic nephropathy. It is supported by the intrarenal hemodynamic study which reveals a decline in renal plasma flow, peritubular capillary flow and glomerular filtration rate following vasodilator treatment. The above finding concerns with the recent study on vascular homeostasis which reveals a defective angiogenesis associated with an impaired nitric oxide production, which explains the therapeutic resistance to vasodilator and clinical failure in restoring renal perfusion in late stage diabetic nephropathy.

Futrakul N, Futrakul P. Vascular response to vasodilator treatment in microalbuminuric diabetic kidney disease. *World J Nephrol* 2013; 2(4): 125-128 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v2/i4/125.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v2.i4.125>

INTRODUCTION

Diabetic kidney disease has been the public health threat which is the most common cause of end-stage renal failure^[1-3]. Under common practice, it is recognized when there is presence of microalbuminuria (albumin/creatinine ratio is greater than 30 microgram/milligram creatinine^[4-6]). In this regard, microalbuminuria cannot recognize early stage diabetic kidney disease (normoalbuminuria). Such practice would allow these early stage

Table 1. Renal function and intrarenal hemodynamic study in microalbuminuric type 2 diabetic kidney disease

	Healthy Subject	Initial value in Microalbuminuric patients	P value
Renal function			
Microalbumin/creatinine ratio, µg/mg	< 30	170 ± 193	0.010
Creatinine clearance, mL/min per 1.73 m ²	117 ± 13	73 ± 28	0.001
Fractional excretion of magnesium, %	1.6 ± 2.2	4.1 ± 1	0.050
Mean arterial pressure, mmHg	79	99 ± 5	0.001
Renal hemodynamics			
Renal plasma flow, mL/min per 1.73 m ²	585 ± 30	505 ± 120	NS
Peritubular capillary flow, mL/min per 1.73 m ²	479 ± 26	423 ± 120	NS
Glomerular filtration rate, mL/min per 1.73 m ²	116 ± 14	82 ± 6	0.010
Afferent arteriolar resistance, dyne.s.cm ⁻⁵	2331 ± 108	2841 ± 299	0.050
Efferent arteriolar resistance, dyne.s.cm ⁻⁵	3012 ± 130	4045 ± 1168	NS

NS: Not significant.

diabetic kidney disease patients to progress without therapeutic interruption. Intrarenal hemodynamic study in this stage reveals reduction in renal perfusion indicating renal ischemia^[7-10]. Treatment with vasodilators such as angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB) during microalbuminuria or macroalbuminuria simply slows the renal disease progression determined by creatinine clearance, but is unable to restore all of the renal abnormalities^[11-13]. This information concurs with the progressive increment in number of diabetic kidney disease patients entering end-stage renal disease. Recent study on vascular homeostasis in these patients revealed a defective angiogenesis namely vascular endothelial growth factor receptor 1, angiopoietin 1 leading to impairing the nitric oxide production as well as impairing the vascular repair. In addition, the abnormally elevated level of antiangiogenic factors namely vascular endothelial growth factor receptor 2, and angiopoietin 2 would induce the progression of renal microvascular disease and the progressive reduction in renal perfusion^[14-18]. The altered vascular homeostasis observed in late stage diabetic kidney disease is believed to be the crucial mechanism of renal disease progression. In contrast to the altered vascular homeostasis observed in late stage diabetic kidney disease, the study on vascular homeostasis in early stage associated with normoalbuminuria has recently been demonstrated to be normal or mildly impaired values of both angiogenic and antiangiogenic factors^[19].

RENAL FUNCTION IN MICROALBUMINURIC DIABETIC KIDNEY DISEASE

In microalbuminuric diabetic kidney disease, recognition of its status can be made through the conventional marker such as microalbuminuria (Table 1). In addition, fractional excretion of magnesium (FE Mg) appears to

be more sensitive than the conventional markers and becomes abnormally elevated even in the stage of normoalbuminuria and recognizes chronic kidney disease (CKD) stage 1 and early stage 2^[20]. FE Mg has been earlier demonstrated to correlate directly with the magnitude of tubulointerstitial fibrosis reflecting the presence of diabetic kidney disease^[21,22]. It is noted that this group of diabetic kidney disease is associated with systemic hypertension. Creatinine clearance or estimated glomerular filtration rate is also a sensitive diagnostic marker for early stage diabetic kidney disease.

INTRARENAL HEMODYNAMIC STUDY IN MICROALBUMINURIC DIABETIC KIDNEY DISEASE

Altered renal hemodynamics has already been documented in normoalbuminuric diabetic kidney disease^[20,23]. In microalbuminuric stage, renal plasma flow, peritubular capillary flow and glomerular filtration rate were depleted, whereas afferent and efferent arteriolar resistances were abnormally elevated. As indicated in Table 1, efferent arteriolar resistance was greater than the resistance of afferent arteriole - a phenomenon indicating a preferential constriction of the efferent arteriole. This phenomenon in turn, would induce intraglomerular hyperfiltration and therefore increase glomerular filtration rate. Subsequently, there is a greater degree of reduction in peritubular capillary flow. A longitudinal study on intrarenal hemodynamics along the clinical course of diabetic kidney disease has revealed a greater increase in degree of efferent arteriolar resistance indicating a further reduction in peritubular capillary flow as the disease severity progresses^[18]. This finding implies that the sustained and progressive elevation of efferent arteriolar resistance would be capable of inducing a chronic renal ischemia to the tubulointerstitial structure, which is the crucial determinant of renal disease progression in diabetic kidney disease.

THERAPEUTIC RESPONSE TO VASODILATORS IN MICROALBUMINURIC DIABETIC KIDNEY DISEASE

It has been a general consensus that treatment of diabetic kidney disease with vasodilators, under common practice, does not cover all of the diabetic kidney disease patients, but infact excludes the group of early stage diabetic kidney disease (normoalbuminuria). Such practice would stabilize temporarily the renal function, or simply slow the renal disease progression, which is due to the defective angiogenesis and an impaired nitric oxide production induced by a variety of circulating toxins namely oxidative stress lipid, cytokines and glycation end-products^[18,19]. The preceding information of altered vascular homeostasis concurs with the therapeutic resistance to vasodilators, as well as the progression of renal disease toward end-

Table 2 Follow-up value of intrarenal hemodynamic study in microalbuminuric diabetic kidney disease

	Pre-treatment	Post-treatment	P value
Renal function			
Creatinine clearance, mL/min per 1.73 m ²	73 ± 28	80 ± 37	NS
Fractional excretion of magnesium, %	4.1 ± 1	4.2 ± 2	NS
Microalbumin/creatinine ratio, µg/mg	170 ± 193	109 ± 148	NS
Mean arterial pressure, mmHg	99 ± 5	85 ± 14	< 0.05
Hemodynamics			
Renal plasma flow, mL/min per 1.73 m ²	505 ± 120	416 ± 9	NS
Peritubular capillary flow, mL/min per 1.73 m ²	423 ± 120	350 ± 13	NS
Glomerular filtration rate, mL/min per 1.73 m ²	82 ± 6	75 ± 9	NS
Afferent arteriolar resistance, dyne.s.cm ⁻⁵	2842 ± 299	3359 ± 1587	NS
Efferent arteriolar resistance, dyne.s.cm ⁻⁵	4045 ± 1168	4093 ± 53	NS

NS: Not significant.

stage renal disease in late stage diabetic kidney disease.

Recently, we had performed intrarenal hemodynamic study during pre-treatment and post-treatment period with vasodilators containing ACEI Enalapril 10-20 mg/d, ARB Telmisartan 40-80 mg/d ± calcium channel blocker in 29 microalbuminuric diabetic kidney disease patients. Following vasodilator treatment, progressive reductions in renal plasma flow, peritubular capillary flow and glomerular filtration rate were noted. In addition, a progressive increase in both afferent and efferent arteriolar resistances was also noted (Table 2). Such progressive change in intrarenal hemodynamics confirms the therapeutic resistance to vasodilators, and is in accordance with the altered vascular homeostasis observed in microalbuminuric diabetic kidney disease^[17,18].

The preceding information of intrarenal hemodynamics observed in microalbuminuric diabetic kidney disease renders support that it would be appropriate to change the conceptual view of therapeutic strategy towards an early treatment of diabetic kidney disease during normoalbuminuria. Recent study of treatment with vasodilators during normoalbuminuric diabetic kidney disease has successfully restore renal perfusion and function indicating such therapeutic strategy at this early stage is under environment favourable for vascular repair and renal regeneration^[8,18-23].

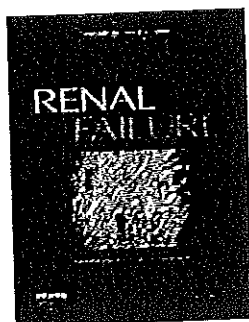
REFERENCES

- 1 Titan SM, M Vieira J, Dominguez WV, Barros RT, Zatz R. ACEI and ARB combination therapy in patients with macroalbuminuric diabetic nephropathy and low socioeconomic level: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nephrol* 2011; 76: 273-283 [PMID: 21955862]
- 2 Defenari G, Ravera M, Berruti V, Leoncini G, Deferrari L. Optimizing therapy in the diabetic patient with renal disease: antihypertensive treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 15: 6-11 [PMID: 14684664]
- 3 Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3081-3091 [PMID: 16135776 DOI: 10.1681/ASN.2004080634]
- 4 Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, Welborn TA, Atkins RC. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 792-798 [PMID: 15492944]
- 5 Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951 [PMID: 15516697 DOI: 10.1056/NEJMoa042167]
- 6 Futrakul N, Sila-asna M, Futrakul P. Therapeutic strategy towards renal restoration in chronic kidney disease. *Asian Biomed* 2007; 1: 33-44 Available from: URL: <http://imsear.hellis.org/handle/123456789/135138>
- 7 Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipot S, Chai-ratanarat T, Futrakul P, Suwanwalaikorn S. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 32: 59-65 [PMID: 15665427]
- 8 Ritt M, Ott C, Raff U, Schneider MP, Schuster I, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmieder RE. Renal vascular endothelial function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 281-289 [PMID: 19100670 DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.10.041]
- 9 Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001; 37: 744-748 [PMID: 11230367]
- 10 Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1351-1356 [PMID: 17337492 DOI: 10.2337/dc06-1551]
- 11 Berger JW. New horizons in diabetes therapy: the angiogenesis paradox in diabetes: description of the problem and presentation of a unifying hypothesis. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem* 2007; 7: 87-93 [DOI: 10.2174/187152207779802536]
- 12 The HOPE Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Result of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259 [DOI: 10.1016/S0140-6736(99)12323-7]
- 13 Lewis J. Increasing telmisartan vs amlodipine dose in patients with hypertension, type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 476-477 [PMID: 17622227 DOI: 10.1038/ncpneph0562]
- 14 Nakagawa T, Sato W, Sautin YY, Glushakova O, Croker B, Atkinson MA, Tisher CC, Johnson RJ. Uncoupling of vascular endothelial growth factor with nitric oxide as a mechanism for diabetic vasculopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 736-745 [PMID: 16436494 DOI: 10.1681/ASN.2005070759]
- 15 Bortoloso E, Del Prete D, Vestre MD, Gambaso G, Salle A, Antonucci F, Baggio B, Anglari F, Fioretto P. Quantitative and qualitative changes in vascular endothelial growth factor gene expression in glomeruli of patients with type 2 diabetes. *Euro J Endocrinol* 2004; 150: 799-807 [DOI: 10.1530/eje.0.1500799]
- 16 Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Brekke RA, Hugo CP. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int* 2006; 69: 1654-1661 [PMID: 16541023 DOI: 10.1038/sj.ki.5000294]
- 17 Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Altered vascular homeostasis in type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2009; 31: 207-210 [PMID: 19288326 DOI: 10.1080/08860220802669859]
- 18 Futrakul N, Futrakul P. Vascular homeostasis and angiogenesis determine therapeutic effectiveness in type 2 diabetes

- Int J Vasc Med* 2011; 2011: 971524 [PMID: 21748023 DOI: 10.1155/2011/971524]
- 19 Futrakul N, Butthep P, Chunhakarn S, Banyatsupprsin W, Futrakul P. Vascular homeostasis in early (normo-albuminuric) type 2 diabetic nephropathy. *Asian Biomed* 2010; 4: 987-990
 - 20 Futrakul N, Kulaputana O, Futrakul P, Chavanakul A, Deekajorndech T. Enhanced peritubular capillary flow and renal function can be accomplished in normoalbuminuric type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2011; 33: 312-315 [PMID: 21401356 DOI: 10.3109/0886022X.2011.560405]
 - 21 Deekajorndech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. *Ren Fail* 2007; 29: 1013-1017 [PMID: 18067049 DOI: 10.1080/08860220701643567]
 - 22 Futrakul P, Yenrudi S, Futrakul N, Sensirivatana R, Kingwatanakul P, Jungthirapanich J, Cherdkiadtikul T, Lao-hapaibul A, Watana D, Singkhwa V, Futrakul S, Pongsin P. Tubular function and tubulointerstitial disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 886-891 [DOI: 10.1016/S0272-6386(99)70421-X]
 - 23 Futrakul N, Butthep P. Early detection of endothelial dysfunction and early therapeutic correction effectively restore renal function in type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2005; 27: 493-494 [PMID: 16060141]

P- Reviewers: Jaroszynski A, Prakash J, Shou FZ
S- Editor: Song XX L- Editor: A E- Editor: Wu HL





**Early stage of vascular disease and diabetic kidney disease :
an under-recognized entity**

Journal:	<i>Renal Failure</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	State of the Art Reviews
Keywords:	vascular disease, diabetic kidney disease, vascular homeostasis, renal ischemia, diagnostic markers, renal function

SCHOLARONE™
Manuscripts

MINI-REVIEW

Early stage of vascular disease and diabetic kidney disease : an under-recognized entity

Narisa Futrakul¹, Ankanee Chavakul², Prasit Futrakul³, Tawatchai Deekajorndech⁴

¹ Corresponding Author E-mail address : fmednft@yahoo.com

Renal Microvascular Research Group, King Chulalongkorn Memorial Hospital,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

^{2,4} Department of Pediatrics, King Chulalongkorn Memorial Hospital,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

³ Bhumirajanagarindra Kidney Institute, and Academy of Science, The Royal Institute
of Thailand

Abstract

Early stage of vascular disease and diabetic kidney disease (DKD stages 1,2) have been under-recognized, under common practice worldwide. The lack of sensitive diagnostic marker leads to late diagnosis and a progression of underlying vascular disease associated with chronic renal ischemia, which eventually intensifies the magnitude of DKD damage. Treatment at this late stage fails to correct the renal ischemia, or restore renal function, due to the altered vascular homeostasis associated with an impaired nitric oxide production.

In contrast to the above information, early recognition of vascular disease and DKD with sensitive diagnostic markers would be able to implement an effective prevention of progression of vascular disease and DKD. Treatment at early stage under environment favourable for adequate vascular homeostasis is able to correct the renal ischemia and improve the renal function.

Key words : vascular disease, diabetic kidney disease, vascular homeostasis, renal ischemia, diagnostic markers, renal function

Introduction

Under common practice, diagnosis of vascular disease associated with diabetes mellitus is under-recognized due to the lack of sensitive diagnostic marker such as hemodynamic study, or vascular biomarker and mostly relies on the presence of clinical end-organ damage. To support this view, intrarenal hemodynamic study using a double isotopes technique such as ^{131}I labeled with ortho-iodohippuric acid to determine renal plasma flow, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled with diethylene triamine pentaacetic acid to determine glomerular filtration rate, has been repeatedly studied in a wide range of clinical severity of diabetes mellitus type 2 such as during normalbuminuria microalbuminuria, and macroalbuminuria. In this regard, evidence of renal microvascular disease has been documented as early as during normoalbuminuria namely the reduction in peritubular capillary flow, renal plasma flow, an abnormally elevated intraglomerular hydrostatic pressure (PG), an increased renal arteriolar resistance, a normal or mildly altered glomerular filtration rate, which indicate the presence of renal ischemia in early stage of DKD¹⁻⁶. Furthermore, biomarkers of endothelial injury has also been demonstrated such as an abnormally elevated circulating endothelial cells in early stage type 2 DKD^{2,7,8}. In contrast, such information of renal microvascular disease in early stage of DKD would be unable to obtain under general practice due to the unavailability of the diagnostic instrument. In addition to the renal hemodynamic study, renal microvascular disease can be assessed by an invasive renal histopathology such as endothelial factor VIII staining in renal microcirculation^{22,23}.

With respect to the issue of DKD, the recognition of DKD is generally relied on the presence of microalbuminuria and the value of serum creatinine concentration above 1 mg/dL⁹. In this regard, such conceptual view is inappropriate and recognizes only late stage of DKD (stage 3), but is unable to sort out early stage DKD. Much evidence renders support that the value of serum creatinine above 1 mg/dL is equivalent to the level of creatinine clearance below 60 ml/min/1.73m², or DKD stage 3¹⁰⁻¹³. During the stage of microalbuminuria the level of glomerular filtration rate, or creatinine clearance is usually approaching DKD stage 3. This view is supported by the intrarenal hemodynamic study which reveals a greater reduction in peritubular capillary flow and renal plasma flow, in conjunction with a greater increased renal arteriolar resistance and intraglomerular hydrostatic pressure in type 2 DKD associated with microalbuminuria¹⁻³. Further study in macroalbuminuric type 2 DKD reveals a greater reduction in renal perfusion as the renal disease severity progresses¹⁴. This finding implies that the severity of renal microvascular disease associated with the magnitude of renal ischemia inversely correlates with the severity of renal disease progression¹⁸⁻²⁰. What is the cause-and-effect relationship between renal microvascular disease associated with renal ischemia and renal disease damage remaining a crucial issue to be elucidated. In this regard, recent study has addressed to this issue that

renal microvascular disease associated with the reduction in renal plasma flow or the peritubular capillary flow occurs before the development of tubulointerstitial disease in mild form of idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. In steroid-resistant type, there is a greater reduction in renal plasma, or peritubular capillary flow, which would be able to induce a mild degree of tubulointerstitial fibrosis. Furthermore, a greater reduction in renal perfusion induces a higher degree of tubulointerstitial fibrosis as indicated in case of treatment resistant nephrosis associated with focal segmental glomerulosclerosis²¹.

Therapeutic resistance to vasodilator treatment in type 2 DKD under common practice

Due to the lack of sensitive vascular marker for recognition of early vascular disease, and for screening of early stage of DKD, treatment is generally implemented at a rather late stage (DKD stage 3), and fails to correct the renal ischemia or restore renal function; but instead simply slow the renal disease progression toward end-stage renal disease dependent to renal replacement therapy^{14,23}. Recent study on vascular response to vasodilator treatment in microalbuminuric DKD patients (DKD stage 3) reveals a progressive decline in peritubular capillary flow and glomerular filtration rate in microalbuminuric DKD²⁴. This finding of therapeutic resistance in late stage DKD concurs with the report of other investigators who have demonstrated the progression of renal function impairment toward end-stage renal disease²⁵⁻²⁸. Repeated intrarenal hemodynamic studies along the clinical course of late stage DKD have consistently observed the progressive decline in renal plasma flow and peritubular capillary flow compatible with the progressive decline in renal function^{2,14}. To explain the therapeutic resistance to vasodilator treatment in the late stage DKD patients, recent study on vascular homeostasis has addressed to this special issue. Vascular homeostasis reveals a defective angiogenesis associated with an impaired nitric oxide production, an inability to repair the vascular repair. The lack of nitric oxide production fails to induce the blood vessel to respond to vasodilator, and thus fail to relax the blood vessel and unable to correct the renal ischemia^{14,29}. In addition, the late stage DKD patients also show an abnormally elevated level of antiangiogenic factors such as angiopoietin 2, vascular endothelial growth factor receptor-2, which induces a progressive renal microvascular disease and a progressive reduction in renal perfusion determined by intrarenal hemodynamic study¹⁴. Therefore, treatment implemented at late stage DKD under common practice fails to restore renal function, but simply slow the renal disease progression towards renal replacement therapy.

Is there a possibility to sustainably prevent the progression of vascular disease and avoidance of kidney damage in clinical practice?

Accumulative evidence renders support that there has been a progressive increment in the number of DKD patients entering end-stage renal disease dependent to renal replacement therapy due to therapeutic failure in restoring renal function at the late stage DKD. To

overcome this clinically unfortunate event, it is necessary to change the conceptual view of therapeutic and preventive strategy to early treat the vascular disease and target on DKD patients at the early stage, inasmuch as vascular disease has been recognized as early as DKD stage 1 (hyperfiltration) (Table 1). In this regard, we have recently demonstrated that altered vascular indices namely nitric oxide, endothelin-1, angiotensin converting enzyme and endostatin are present in this early DKD stage associated with a rather normal or hyperfunction of creatinine clearance³¹. At this very early stage, elevation of both nitric oxide and endothelin-1 implies the early stage of vascular disease associated with a vascular compensation. In addition, vascular disease of both macro- and micro- subtypes have been illustrated in early stage of DKD during normoalbuminuria. In type 2 diabetes mellitus, macrovascular disease indices namely an increased arterial stiffness and an increase in estimated age of artery have been noted by cardio- ankle vascular index (CAVI) method³². Under common clinical practice, most of the diabetic patients at this early DKD stage have been under-recognized and the vascular disease has been left unnoticed, and allowed the disease to progress, as well as induce kidney damage further to an advanced stage that would eventually be caught up by the conventionally available biomarkers.

With respect to the new conceptual view of preventive and therapeutic strategy, an early vascular disease and DKD stages 1 and 2 can be recognized by sensitive markers such as creatinine clearance, fractional excretion of magnesium (FE Mg). With respect to FE Mg, it has been demonstrated that FE Mg correlates directly with the degree of tubulointerstitial fibrosis^{33,34}, and inversely correlates with creatinine clearance⁸.

The preceding information renders support that an appropriate therapeutic strategy should be implemented at an early stage of DKD. To support this alternative conceptual view, recent study on vascular homeostasis in both diabetic at early stage during normoalbuminuria and non-diabetic kidney disease with mildly impaired renal function reveals a rather normal angiogenic as well as antiangiogenic factors; indicating that such normal vascular homeostasis would be able to be adequately functional with an adequate nitric oxide production, and thus respond to vasodilator treatment³⁵⁻³⁶. In fact, vasodilator treatment of both diabetic and non-diabetic kidney disease at this early stage, could improve renal perfusion as well as restore the renal function^{2,3,37-39}. An ability to correct renal ischemia and restore renal function would effectively prevent the progression of vascular disease as well as the entering of end-stage renal disease. Recently, we have an interesting observation to demonstrate a reversal of altered vascular homeostasis toward normal in early stage of chronic kidney disease under treatment, implying that a primary prevention of vascular disease as well as the development of target organ damage is likely plausible in the near future⁴⁰⁻⁴¹.

To further support this concept of early detection and prevention of vascular disease and DKD, the Bhumirajanagarindra Kidney Institute under The Royal Patronage and the Ministry of Public Health of Thailand have set up a policy to extend this pilot study which is presently on - going in several provinces in the country.

Acknowledgement

We appreciate the support of Thailand Research Fund, National Research Council Fund of Thailand, and the full support of Bhumirajanagarindra Kidney Institute and the Royal Society of Thailand to expand the therapeutic strategy of early prevention of diabetic kidney disease to the National level.

A declaration of conflict of interest

We declare there is no conflict of interest in the content of this manuscript.

Table 1 demonstrates 5 stages of diabetic kidney disease (DKD)
CCr = creatinine clearance, FE Mg = fractional excretion of magnesium,
RPF = renal plasma flow

	Renal function	Biomarkers
DKD Stage 1	CCr 90-120 ml/min/1.73m ² (Hyperfiltration)	CCr, FE Mg, RPF (Normoalbuminuria)
DKD Stage 2	CCr 60-89 ml/min/1.73m ²	Renal pathological change (Normalbuminuria)
DKD Stage 3	CCr 30-59 ml/min/1.73m ²	MICROALBUMINURIA
DKD Stage 4	CCr 15-29 ml/min/1.73m ²	MACROALBUMINURIA
DKD Stage 5	CCr < 15 ml/min/1.73m ²	End-stage renal disease

REFERENCES

1. Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipotth S, et al. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 32:59-65.
2. Futrakul N, Butthep P, Vongthavarawat V, et al. Early detection of endothelial injury and dysfunction in conjunction with correction of hemodynamic maladjustment can effectively. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34:373-381.
3. Ritt M, Ott C, Raff W, et al. Renal vascular endothelial function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Amer J Kidney Dis* 2009; 53:281-289.
4. Vora JP, Dolben J, Dean JD, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Internat* 1990; 41:829-835.
5. Ishida K, Ishibashi F, Takashina S. Comparison of renal hemodynamics in early non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabet Complications* 1991; 5:143-145.
6. Vallon V, Wead LM, Blantz RC. Renal hemodynamics and plasma and kidney angiotensin II in established diabetes in rats : effect of sodium and salt restriction. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1761-1767.
7. Futrakul N, Futrakul P. Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes. *Ren Fail* 2012; 34:126-129.
8. Futrakul N, Futrakul P. Indices indicating early renal microvascular disease in diabetes. *The Open Biomarker J* 2011; 4:18-20.
9. Futrakul N, Futrakul P. Diabetic nephropathy : Current concept of therapeutic strategy toward self-sufficiency. *J Nephrol Therapeutic* 2011. 0.3 doi.org/10.4172/ 2161-0959.1000109
10. Futrakul N, Sila-asna M, Futrakul P. Therapeutic strategy towards renal restoration in chronic kidney disease. *Asian Biomedicine* 2007; 1:33-44.
11. Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States : an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22:441-448.
12. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population : Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Amu J Kidney Dis* 2002; 39:445-449.
13. Pontremodi R, Leoncini G, Revara M, et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 suppl 3:S169-S172.
14. Futrakul N, Futrakul P. Vascular homeostasis and angiogenesis determine therapeutic effectiveness in type 2 diabetes. *Internat J Vascular Med* 2011; doi:10.1155/2011/971524

15. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmanu M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19:191-195.
16. Yenrudi S, Laohapaibul A, Kittidivit W, et al. A correlation between renal morphology and renal circulation in pediatric nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2001; 23:85-90.
17. Kang DH, Joly AH, Oh SW, et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model : I Potential role of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1434-1447.
18. Futrakul N, Futrakul P. Renal microvascular and tubular injuries in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2009; 74:390.
19. Kang DH, kanellis J, hugo C, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc nephrol* 2002; 13:806-816.
20. Nakagawa T, Kang DH, Ohashi R, et al. Tubulointerstitial disease : role of ischemia and microvascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:233-241.
21. Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, et al. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2000; 22:329-335.
22. Futrakul N, Kittikowit W, Yenrudi S. Reduced endothelial factor VIII staining in renal microcirculation correlates with hemodynamic alteration in nephrosis. *Ren Fail* 2003; 25:757-764.
23. Osterby R, Bangstad HJ, Nyberg G, et al. On glomerular structural alterations in type 1 diabetes : companions of early diabetic glomerulopathy. *Virchows Archiv* 2001; 438:129-135.
24. Futrakul N, Futrakul P. Vascular response to vasodilator treatment in microalbuminuria DKD. *World J Nephrol* 2013; 2:125-128.
25. Defenasi G, Revera M, Berruti V, et al. Optimizing therapy in the diabetic patient with renal disease : antihypertensive treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 15:6-11.
26. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1351-1356.
27. The HOPE Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus : Result of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *lancet* 2000; 355:253-259.
28. Lewis J. Increasing telmisartan vs amlodipine dose in patients with hypertension, type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 8:476-477.
29. Ffutrakul N, Butthep P, Futrakul P. Altered vascular homeostasis in type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2009; 31:207-210.

30. Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Altered vascular homeostasis in chronic kidney disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 38:201-207.
31. Futrakul N, Chaisuriya P, Ratanabanangkoon K, et al. Microvascular dysfunction in normotensive, normoalbuminuric, normo- or hyperfiltrate type 2 diabetes. *Ren Fail* 2012. DOI:10.3109/0886022x,2013.819728
32. Futrakul N, Kulapatana O, Futrakul P. Vascular disease in early stage of diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2013. DOI:10.3109/0886022x,2013.823778
33. Futrakul P, Yenrudi S, Futrakul N, et al. Tubular function and tubulointerstitial disease. *Amer J Kidney Dis* 1999; 33:886-891.
34. Deekajorndech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. *Ren Fail* 2007; 29:1013-1017.
35. Futrakul N, Futrakul P. Vascular repair is adequately functional in early stage of diabetic nephropathy. *Asian Biomed* 2010; 4:987-990.
36. Futrakul N, Futrakul P. A mildly altered vascular homeostasis in early stage of CKD. *Ren Fail* 2009; 31:538-543.
37. Futrakul N, Butthep P, Futrakul P et al. Improvement of renal function in type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2007; 29:155-158.
38. Futrakul N, Kulapatana O, Futrakul P et al. Enhanced peritubular capillary flow and renal function can be accomplished in normoalbuminuric type 2 diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2011; 33:312-315.
39. Futrakul N, Booyen M, Patumraj S et al. Treatment of glomerular endothelial dysfunction in steroid-resistant nephrosis with *Ganoderma lucidum*, vitamins C, E and vasodilators. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 29:205-210.
40. Futrakul N, Futrakul P. Normalization of kidney dysfunction in normotensive, normoalbuminuric type 2 diabetes. *Ren Fail* 2013; 35:1058-1059.
41. Futrakul N, Futrakul P. Vascular repair is vulnerable to renal regeneration in early stage of diabetic nephropathy. *Asian Biomed* 2010; 4:827-828.

Renal Failure

Table 1 demonstrates 5 stages of diabetic kidney disease (DKD)
 CCr = creatinine clearance, FE Mg = fractional excretion of
 magnesium,
 RPF = renal plasma flow

	<u>Renal function</u>	<u>Biomarkers</u>
<u>DKD Stage 1</u>	<u>CCr 90-120 ml/min/1.73m²</u> <u>(Hyperfiltration)</u>	<u>CCr, FE Mg, RPF</u> <u>(Normoalbuminuria)</u>
<u>DKD Stage 2</u>	<u>CCr 60-89 ml/min/1.73m²</u>	<u>Renal pathological change</u> <u>(Normalbuminuria)</u>
<u>DKD Stage 3</u>	<u>CCr 30-59 ml/min/1.73m²</u>	<u>MICROALBUMINURIA</u>
<u>DKD Stage 4</u>	<u>CCr 15-29 ml/min/1.73m²</u>	<u>MACROALBUMINURIA</u>
<u>DKD Stage 5</u>	<u>CCr < 15 ml/min/1.73m²</u>	<u>End-stage renal disease</u>



โรคไตเรื้อรัง

กับการพัฒนาแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเอง
โดยไม่ต้องพอกไต

ศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงนริสา พูตระกูล
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์ประสิทธิ์ พูตระกูล
ราชบัณฑิต สำนักวิทยาศาสตร์

จัดพิมพ์โดยสวัสดิการราชบัณฑิตยสถาน

ราชบัณฑิตยสถานจัดพิมพ์

พิมพ์ครั้งที่ ๑ พ.ศ. ๒๕๕๖ จำนวน ๑,๐๐๐ เล่ม

ราชบัณฑิตยสถาน

สนามเสือป่า เขตดุสิต กรุงเทพมหานคร ๑๐๓๐๐

โทร. ๐ ๒๓๕๖ ๐๔๖๖-๗๐

โทรสาร ๐ ๒๓๕๖ ๐๔๙๐

http: www.royin.go.th

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

ราชบัณฑิตยสถาน

โรคไตเรื้อรังกับการพัฒนาแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเอง
โดยไม่ต้องฟอกไต.- กรุงเทพฯ : ราชบัณฑิตยสถาน, ๒๕๕๖.

๔๘ หน้า.

๑. ไต-โรค. I. ชื่อเรื่อง.

๖๑๖.๖๑

ISBN 978-616-7073-78-1

ราคา ๗๐ บาท

ปก : ดุลยวิทย์ วุฒิสาร

รูปเล่ม : วุฒิ กุศลวัฒน์

พิมพ์ที่ : หจก. อรุณการพิมพ์

๔๕๗/๖-๗ ถนนพระสุเมรุ แขวงบวรนิเวศ

เขตพระนคร กรุงเทพฯ ๑๐๒๐๐

โทร. ๐ ๒๒๘๒ ๖๐๓๓-๔ โทรสาร ๐ ๒๒๘๐ ๒๑๘๗-๘

E-mail: info@aroonkarnpim.co.th

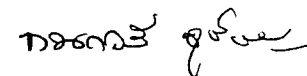
www.aroonkarnpim.co.th

คำนำ

ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์ประสิทธิ์ ฟูตระกูล ราชบัณฑิต
สำนักวิทยาศาสตร์ ได้แจ้งความประสงค์แก่คณะกรรมการส่งเสริมกิจการ
ราชบัณฑิตยสถาน ว่าจะมอบลิขสิทธิ์ในบทความเรื่อง โรคไตเรื้อรังกับการพัฒนา
แบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเองโดยไม่ต้องฟอกไต ให้ราชบัณฑิตยสถานนำไป
จัดพิมพ์เพื่อเผยแพร่องค์ความรู้ใหม่ ๆ ในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคไตเรื้อรัง
ซึ่งจะนำสู่วิธีการรักษาป้องกันได้อย่างยั่งยืน

ราชบัณฑิตยสถานพิจารณาเห็นว่าการจัดพิมพ์หนังสือเรื่อง โรคไตเรื้อรัง
กับการพัฒนาแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเองโดยไม่ต้องฟอกไตจะอำนวยประโยชน์
สูงสุดแก่ผู้ป่วยโรคไต ทั้งเป็นการเผยแพร่ความรู้ที่ทรงคุณค่ายิ่งแก่ประชาชน
ผู้สนใจโดยทั่วไปด้วย จึงได้จัดพิมพ์หนังสือดังกล่าวนี้โดยใช้เงินสวัสดิการ
ราชบัณฑิตยสถาน ซึ่งเป็นการจัดพิมพ์ครั้งแรก พ.ศ. ๒๕๕๖ จำนวน ๑,๐๐๐
เล่ม

ราชบัณฑิตยสถานขอขอบคุณ ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์
ประสิทธิ์ ฟูตระกูล ราชบัณฑิต เป็นอย่างสูง ที่ได้มอบลิขสิทธิ์ในบทความเรื่อง
โรคไตเรื้อรังกับการพัฒนาแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเองโดยไม่ต้องฟอกไต
แก่ราชบัณฑิตยสถาน ซึ่งราชบัณฑิตยสถานจะนำไปจัดพิมพ์ให้เผยแพร่สู่
ประชาชนให้กว้างขวางขึ้นในการพิมพ์ครั้งต่อ ๆ ไป.



(นางสาวกนกวลี ชูชัยยะ)

เลขาธิการราชบัณฑิตยสถาน

ราชบัณฑิตยสถาน

ตุลาคม ๒๕๕๖

คำชี้แจง

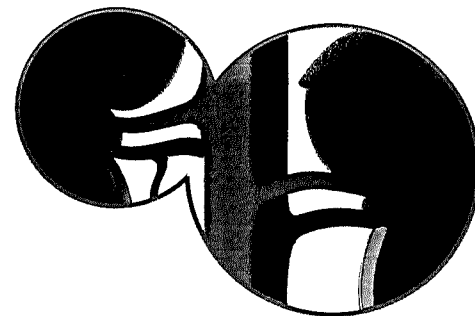
หนังสือเรื่อง โรคไตเรื้อรังกับการพัฒนาแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเองโดยไม่ต้องฟอกไต เป็นผลงานจากการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของ ศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงนริสา พุตระกูล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์ประสิทธิ์ พุตระกูล ราชบัณฑิต สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสถาน มีเนื้อหาทางวิชาการเฉพาะด้าน ราชบัณฑิตยสถานจึงมอบให้ กองวิทยาศาสตร์ดำเนินการจัดพิมพ์ ซึ่งนางสาวสุปัญญา ชมจินดา ผู้อำนวยการกองวิทยาศาสตร์ ได้ตรวจบรรณานุกรม ตรวจการออกแบบปก การออกแบบเนื้อในการจัดรูปเล่มปรับแก้ไขการเขียนคำไทยให้ถูกต้องการใช้หลักเกณฑ์ทางภาษา เช่น การจัดแบ่งวรรคตอน การใช้เครื่องหมายต่าง ๆ การใช้คำทับศัพท์ นางสาวสมทรง ศกุนตนาค ตรวจการใช้ศัพท์บัญญัติและคำทับศัพท์ของศัพท์แพทยศาสตร์ และช่วยตรวจพิสูจน์อักษร การตรวจแก้ไขนั้นเพื่อให้การใช้คำไทยถูกต้องและการใช้หลักเกณฑ์ต่าง ๆ เช่น การทับศัพท์ การใช้ศัพท์บัญญัติ การใช้เครื่องหมาย การเว้นวรรค เป็นไปตามหลักเกณฑ์การใช้ภาษาไทยและหลักเกณฑ์ต่าง ๆ ทางภาษาที่ราชบัณฑิตยสถานกำหนดใช้เป็นมาตรฐาน

ทั้งนี้ ศัพท์จำนวนหนึ่งที่ราชบัณฑิตยสถานยังไม่ได้บัญญัติศัพท์จะคงรูปศัพท์ไว้โดยไม่ใช้วิธีการทับศัพท์ และตัวเลขในบทความใช้ตัวเลขอารบิก ลำดับหัวข้อเรื่องใช้ตัวเลขโรมันตามต้นฉบับของผู้เขียน โดยไม่เปลี่ยนเป็นใช้เลขไทย เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับภาพประกอบ หากเปลี่ยนแล้วจะทำให้ผู้อ่านสับสนและเข้าใจคลาดเคลื่อนได้ ส่วนเนื้อหาและสำนวนภาษาคงตามต้นฉบับของผู้เขียน

ขอขอบคุณศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์ประสิทธิ์ พุตระกูล ราชบัณฑิต ที่กรุณาอนุญาตให้กองวิทยาศาสตร์ตรวจบรรณานุกรม และออกแบบจัดหน้าจัดรูปเล่มใหม่ได้ตามความเหมาะสม.

กองวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสถาน

ตุลาคม ๒๕๕๖



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	
I โรคไตเรื้อรัง	1
II โครงสร้างของไตหรือหน่วยไต	3
III โรคหลอดเลือดจุลภาคไตเป็นกลไกสำคัญที่ทำลายไต	3
IV ดัชนีชี้บ่งถึงภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไต	6
V ปัญหาโรคไตเรื้อรังในเวชปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบัน	7
1. ปัญหาการวินิจฉัยภาวะโรคไตเรื้อรังในปัจจุบัน	7
2. ความล้มเหลวของยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด	10
ในการเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	
VI การศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด	11
1. การศึกษาในคนปกติ	11
2. การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมมาก (ระยะที่ 3)	13
VII การพัฒนายุทธวิธีการรักษาป้องกันโรคไตเรื้อรังแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเอง ตามแนวพระราชดำริของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว	14

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญที่กำลังคุกคามชาวโลก ยุทธวิธีการรักษาป้องกันผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ตลอดระยะเวลาหลายทศวรรษที่ผ่านมาไม่ประสบผลสำเร็จในการฟื้นฟูการทำงานของไตให้ดีขึ้น การรักษาที่ดีที่สุดทำได้แค่ชะลอการตายของเนื้อไตให้ช้าลงเท่านั้น จำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ภาวะโรคดำเนินสู่ไตวายขั้นสุดท้ายที่ต้องอาศัยการรักษาโดยการทดแทนการทำงานของไต เช่น การฟอกไต การผ่าตัดเปลี่ยนไต ได้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจนปัจจุบันล้นขีดความสามารถในการรองรับผู้ป่วยดังกล่าว

ผู้วิจัยและคณะ ได้ทำการวิจัยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเหตุของความล้มเหลวในการรักษาป้องกันผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังภายใต้เวชปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบัน พบว่ามีหลายประการ เช่น (1) การรักษาป้องกันทั่วไปในปัจจุบันทำได้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมค่อนข้างมากแล้ว (ระยะที่ 3) แต่ไม่ได้ครอบคลุมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมไม่มาก (ระยะที่ 1 และ 2) เหตุจากดัชนีคัดกรองไม่ดีพอ (๒) เป้าหมายการรักษาไม่ชัดเจน และไม่ได้แก้ไขภาวะไตขาดเลือดเหตุจากโรคหลอดเลือดจุลภาคไตที่เป็นกลไกสำคัญที่ทำลายไต (๓) การเริ่มรักษาที่ค่อนข้างล่าช้าด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดไม่สามารถช่วยให้หลอดเลือดจุลภาคไตขยายตัว เพื่อเพิ่มเลือดหล่อเลี้ยงไตเหตุจากความผิดปกติในภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด ที่ไม่สามารถสร้างสารไนตริกออกไซด์ได้พอเพียง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมมาก การแก้ไขภาวะไตขาดเลือด ไม่สามารถกระทำได้

องค์ความรู้ใหม่ต่าง ๆ

ดังกล่าว ได้นำสู่ยุทธวิธีการพัฒนาการ

รักษา ป้องกันแบบยั่งยืน โดย (1) ประยุกต์ใช้ดัชนีใหม่

ที่ดีกว่าที่สามารถคัดกรองโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมระยะแรกได้

(2) เปลี่ยนการรักษาไปยังกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมระยะแรก

(3) เป้าหมายการรักษาคือการแก้ไขภาวะไตขาดเลือดด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมระยะแรกที่ภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดยังทำงานดีอยู่ ทำให้ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น พร้อมกับการทำงานของไตดีขึ้น

ยุทธวิธีการรักษาแนวใหม่ที่สามารถฟื้นฟูการทำงานของไตได้ เป็นนวัตกรรมการรักษาที่สามารถป้องกันการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้ายได้อย่างมีประสิทธิภาพ สามารถให้ประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยโดยสามารถดำรงชีวิตต่อไปอย่างธรรมชาติโดยการพึ่งพาตนเอง มิใช่ต้องพึ่งพาการล้างไตหรือการผ่าตัดเปลี่ยนไตที่ไม่ใช่วิถีธรรมชาติ นวัตกรรมรักษานี้ได้อิงแนวพระราชดำริทฤษฎีการพึ่งพาตนเอง ของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว



โรคไตเรื้อรัง

กับการพัฒนาแบบยั่งยืน

สู่การพึ่งพาตนเองโดยไม่ต้องฟอกไต

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง ดัชนีคัดกรองสารการทำงานของไต ภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด การฟื้นฟูการทำงานของไต

I. โรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรัง คือ โรคไตอักเสบที่มีภาวะการทำงานของไตเสื่อมอย่างต่อเนื่อง อัตราการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance) ต่ำกว่า 120 มล./นาทิต/1.73 ม² หรือผู้ป่วยโรคไตที่มีการตายของเนื้อไต (tubulointerstitial fibrosis) ซึ่งสามารถตรวจได้โดยการเจาะเนื้อไต (invasive technique) เพื่อดูพยาธิสภาพ^{1,2} หรือโดยการตรวจทางอ้อมโดยไม่ต้องเจาะเนื้อไต



(non-invasive technique) ด้วยดัชนี fractional excretion of magnesium (FE Mg) ซึ่งสามารถชี้บ่งถึงอัตราการตายของเนื้อไต^{3,4} (ดู ภาพประกอบที่ 1) ตัวอย่างเช่น FE Mg ในคนทั่วไปที่ไม่มีการตายของเนื้อไต ค่า FE Mg อยู่ระหว่าง 1.6 ± 0.6 เปอร์เซ็นต์ (ไม่เกิน 2.2 เปอร์เซ็นต์) ถ้าค่า FE Mg สูงเกิน 2.2 เปอร์เซ็นต์ แสดงว่ามีภาวะเนื้อไตตายหรือโรคไตเรื้อรังเกิดขึ้นแล้ว FE Mg ยิ่งสูงมากเท่าไรอัตราการตายของเนื้อไตก็สูงมากขึ้นเท่านั้น ค่า FE Mg ในคนที่เป็โรคไตอักเสบเฉียบพลัน เช่น acute glomerulonephritis โดยทั่วไป ไม่มีการตายของเนื้อไตร่วม จะมีค่า FE Mg อยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นพวกโรคไตอักเสบเฉียบพลันบางรายที่รุนแรงร่วมกับการตายของเนื้อไตเกิดขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีค่า FE Mg สูงผิดปกติ

ในปัจจุบัน มีการแบ่งภาวะโรคไตเรื้อรังออกเป็น 5 ระยะ⁵ ด้วยกัน คือ

ระยะที่ 1 อัตราการกำจัดครีเอตินินอยู่ระหว่าง 90-119 มล./นาที/1.73 ม²

ระยะที่ 2 อัตราการกำจัดครีเอตินินอยู่ระหว่าง 60-89 มล./นาที/1.73 ม²

ระยะที่ 3 อัตราการกำจัดครีเอตินินอยู่ระหว่าง 30-59 มล./นาที/1.73 ม²

ระยะที่ 4 อัตราการกำจัดครีเอตินินอยู่ระหว่าง 15-29 มล./นาที/1.73 ม²

และระยะที่ 5 อัตราการกำจัดครีเอตินินน้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ม²

II. โครงสร้างของไตหรือหน่วยไต

หน่วยไต (nephron) เป็นหน่วยการทำงานของไตที่เล็กที่สุด โดยทั่วไปมีอยู่ในไตทั้ง 2 ข้าง ข้างละ 500,000 หน่วย หน่วยไตประกอบด้วยอวัยวะสำคัญ 2 ส่วน คือ (1) หลอดเลือดจุลภาคไตที่นำเลือดมาหล่อเลี้ยงไต (renal plasma flow) ปริมาณมีราว 600 มล./นาที/1.73 ม² ช่วงต้นของหลอดเลือดขยายออกเป็นรูปกรวยของหลอดเลือดฝอยเล็กเพื่อเพิ่มพื้นที่ในการกรองสารและถ่ายเทของเสีย โดยหลอดเลือดเลี้ยงไตส่วนหนึ่งประมาณ 120 มล./นาที/1.73 ม² จะถูกกรองออกเป็นอัตรากรองสารไต ปริมาณเลือดที่เหลือ (480 มล./นาที/1.73 ม²) เรียกว่า peritubular capillary flow; PTCF) จะนำเลือดไปหล่อเลี้ยงส่วนที่สองที่เป็นส่วนเนื้อไต (tubulointerstitium)⁶ (ดู ภาพประกอบที่ 2) ในภาวะที่มีเลือดหล่อเลี้ยงไตปกติ เนื้อไตจะมีสภาพปกติ แต่ในโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease หรือ CKD) มีภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไตเกิดขึ้นร่วมกับภาวะไตขาดเลือด ในภาวะที่ผิดปกตินี้เนื้อไตจะถูกทำลายและถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อพังผืด (tubulointerstitial fibrosis)

III. โรคหลอดเลือดจุลภาคไตเป็นกลไกสำคัญที่ทำลายไต

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไตขาดเลือดจากโรคหลอดเลือดจุลภาคไตกับการตายของเนื้อไต ได้มีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งชาวไทยและชาวต่างชาติ การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยพบภาวะไตขาดเลือดจากโรคหลอดเลือดจุลภาคไตสัมพันธ์กับการตายของเนื้อไต⁷ (tubulointerstitial fibrosis) การศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีปริมาณ peritubular capillary flow ที่ปกติ (400+ มล./นาที/1.73 ม²) จะไม่พบภาวะเนื้อไตตาย ผู้ป่วยที่มีภาวะเนื้อไตตายร่วมมักพบในกลุ่ม



ที่มีภาวะไตขาดเลือด (peritubular capillary flow ลดลง) ปริมาณเลือดยิ่งลดลงมากเท่าไรอัตราการตายของเนื้อไตก็เพิ่มมากขึ้นเท่านั้น (ดู ภาพประกอบที่ 4)

การศึกษาของ Professor Kang⁸ พบว่า ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดจุลภาคไตสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไตที่ชี้บ่งโดยจำนวนเซลล์แมโครเฟจ (macrophage) (ดู ภาพประกอบที่ 5) อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ใน 2 ลักษณะดังกล่าว ไม่อาจชี้บ่งได้ว่าอะไรเป็นเหตุหรือผลต่อกัน เป็นต้นว่า เนื้อไตที่ตายเป็นเหตุให้เกิดโรคหลอดเลือดจุลภาค หรือโรคหลอดเลือดจุลภาคเป็นสาเหตุที่ทำให้เนื้อไตตาย การศึกษาต่อมาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทย⁹ ได้ให้คำตอบต่อคำถามนี้คือ

(1) การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มแรกที่มีความรุนแรงน้อย (mesangial proliferative nephrosis; MesP-NS) พบว่า โรคหลอดเลือดจุลภาคไตที่ชี้บ่งโดยภาวะ peritubular capillary flow (PTCF) ที่ลดลงนำร่องการตายของเนื้อไต

(2) การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่มีความรุนแรงปานกลาง (MesP-NS-TIF) พบว่า ปริมาณ peritubular capillary flow ที่ลดลงมากขึ้นประมาณ 30-40 เปอร์เซ็นต์ของค่าปกติ เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเนื้อไตขึ้น

(3) ในการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ที่มีความรุนแรงมากที่สุด (FSGS-NS) พบว่า ปริมาณ peritubular capillary flow ที่ลดลงมากที่สุดทำให้เกิดการตายของเนื้อไตมากที่สุดเช่นกัน (ดู ภาพประกอบที่ 6) การศึกษาดังกล่าวชี้บ่งว่า โรคหลอดเลือดจุลภาคไตร่วมกับภาวะไตขาดเลือดนำร่องการตายของเนื้อไต และความรุนแรงของภาวะไตขาดเลือด



สัมพันธ์กับปริมาณของเนื้อไตที่ตาย กล่าวโดยสรุปคือ ไตที่ขาดเลือดเรื้อรังเป็นสาเหตุสำคัญของการตายของเนื้อไต องค์ความรู้ใหม่ที่รวบรวมได้จากการวิจัย สามารถนำมาสร้างสมมติฐานกลไกการทำลายไตได้โดยสังเขปดังนี้ (ดู ภาพประกอบที่ 7)

ในปัจจุบัน คนทั่วไปยอมรับว่าปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น กลไกทางภูมิคุ้มกัน (immunologic) สารที่เป็นผลผลิตจากการเผาผลาญอาหาร เช่น ภาวะเครียด (oxidative stress) สารไซโตไคน์ (cytokine) สารพิษ glycation end product, น้ำตาลในโรคเบาหวาน สารไขมันที่ผิดปกติเป็นกลไกที่ทำให้เกิดไตอักเสบได้ แต่เมื่อใช้สารต้านปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวไม่สามารถป้องกันการทำลายไตได้ มีหลักฐานสนับสนุนให้เชื่อว่า เมื่อปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ทำปฏิกิริยาร่วมกันในเวลาเดียวกัน จะเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ไตได้ เนื่องจากปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ดังกล่าวล้วนอยู่ในกระแสเลือด ปัจจุบันเรารู้ว่า สารพิษในกระแสเลือด และการเปลี่ยนแปลงของสารพิษดังกล่าวก็สัมพันธ์กับภาวะของโรคไต สารพิษในกระแสเลือดดังกล่าวจะส่งผลกระทบต่อเนื้อต่อตัวหลอดเลือดจุลภาคไต เกิดการทำลายเซลล์บุผิวในหลอดเลือด (endothelial injury) และการทำงานของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดเกิดขึ้น เซลล์บุผิวในหลอดเลือดที่ทำงานผิดปกติจะหลั่งสารออกฤทธิ์หดหลอดเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการหดตัวต่อหลอดเลือดจุลภาคไต ทำให้มีภาวะไตขาดเลือดเรื้อรัง และท้ายสุดเกิดการตายของเนื้อไตขึ้น

โรคหลอดเลือดจุลภาคไตโดยทั่วไปไม่มีอาการแสดงให้ปรากฏ แต่สามารถตรวจจับได้โดยการใช้วิธีตรวจพิเศษดังนี้



(1) นับจำนวนเซลล์บุผิวในหลอดเลือดที่หลุดออกมาในกระแสเลือด (circulating endothelial cell)¹⁰ โดยพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน จำนวนเซลล์บุผิวในหลอดเลือดในกระแสเลือดเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างมากมาย แสดงว่ามีภาวะโรคหลอดเลือดเกิดขึ้น

(2) วัดปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต เช่น เลือดเลี้ยงไตรวม (renal plasma flow) หรือเลือดหล่อเลี้ยงส่วนเนื้อไต (peritubular capillary flow)

IV. ดัชนีชี้บ่งถึงภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไต

1. การตรวจวัดปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต โดยวิธีศึกษาทางโลหิตพลศาสตร์ของไต (renal hemodynamics)¹¹ ในปัจจุบันใช้วิธี ¹³¹I (ไอโอดีน-131) จับกับสาร hippuran เมื่อตรวจวัด renal plasma flow โดยปรกติมักทำร่วมกับ ⁹⁹Tc (เทคนิคซีเอ็ม-99) จับกับสาร diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) เพื่อตรวจวัดอัตราการกรองสารไต (glomerular filtration rate) ผลต่างระหว่าง renal plasma flow-glomerular filtration rate คือปริมาณ peritubular capillary flow ปริมาณเลือดที่ต่ำลงชี้บ่งภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไต
2. ตรวจดูภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไต โดยการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อไต (ดู ภาพประกอบที่ 3)
3. ดัชนีชี้บ่งทางอ้อมของโรคหลอดเลือดจุลภาคไต คือ ดัชนีอัตราการกรองสารไต ซึ่งจะสัมพันธ์โดยตรงกับ renal plasma flow¹² กล่าวคืออัตราการกรองสารไตที่ปรกติชี้บ่งว่าปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตปรกติ ในขณะที่อัตราการกรองสารไตที่ลดลงชี้บ่งว่ามีภาวะ



renal plasma flow ที่ลดลง (ดู ภาพประกอบที่ 8)

4. ดัชนีชี้บ่งทางอ้อมของโรคหลอดเลือดจุลภาคไต คือ ดัชนี FE Mg ซึ่งจะสัมพันธ์ในลักษณะผกผันกับปริมาณ peritubular capillary flow^{11,14} กล่าวคือ FE Mg ที่ปรกติชี้บ่งว่าปริมาณ peritubular capillary flow น่าจะปรกติ ในขณะที่ FE Mg ที่เพิ่มผิดปกติมักชี้บ่งว่าปริมาณ peritubular capillary flow น่าจะผิดปกติหรือลดลง (ดู ภาพประกอบที่ 9)

5. ดัชนี circulating endothelial cell ที่เพิ่มขึ้น ชี้บ่งว่ามีโรคหลอดเลือดเกิดขึ้น ซึ่งอาจเป็นโรคหลอดเลือดมหัพภาคหรือโรคหลอดเลือดจุลภาค แต่ถ้า circulating endothelial cell ที่เพิ่มขึ้นร่วมกับอัตราการกรองสารไตที่ลดลงชี้บ่งภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไต

เนื่องจากโรคหลอดเลือดจุลภาคไตไม่มีอาการแสดงปรากฏให้เห็นได้โดยตรง การใช้ดัชนีอื่นที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดจุลภาคไต เช่น อัตราการกรองสารไต FE Mg ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต จึงเป็นการชี้บ่งทางอ้อมของโรคหลอดเลือดจุลภาคไต การคัดกรองภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไตแต่เนิ่น ๆ เป็นสิ่งจำเป็น เพราะเป็นโรคที่เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ไตวายได้

V. ปัญหาโรคไตเรื้อรังในเวชปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบัน

1. ปัญหาการวินิจฉัยภาวะโรคไตเรื้อรังในปัจจุบัน

ภายใต้เวชปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบัน การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังไม่สามารถครอบคลุมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้ง 5 ระยะได้ ดัชนี



คัดกรองที่ใช้อยู่ทั่วไปคือ ค่าซีรัมครีเอตินิน ซึ่งมีค่าปกติไม่เกิน 1 มก./100 ซีซีของเลือด เพราะฉะนั้น คนทั่วไปยึดถือว่า ค่าซีรัมครีเอตินิน ที่สูงเกิน 1 มก./100 ซีซีของเลือด เป็นค่าผิดปกติ¹⁴ การยิ่ววิสัยทัศน์ดังกล่าวทำให้ดัชนีซีรัมครีเอตินิน คัดกรองผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเมื่อไตเสื่อมค่อนข้างมากแล้ว (ระยะที่ 3) ซึ่งสอดคล้องกับผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองสารของไต ต่ำกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ม² (ดู ภาพประกอบที่ 10) นอกจากนี้แล้ว ดัชนี microalbuminuria ที่ภายใต้เวชปฏิบัติทั่วไปใช้คัดกรองภาวะไตอักเสบจากโรคเบาหวาน ก็ไม่ดีพอ เพราะไม่สามารถคัดกรองภาวะไตเสื่อมของผู้ป่วยในระยะแรก ๆ ได้¹¹ microalbuminuria คือ ภาวะที่มีปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ 30-300 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน (ค่าปกติ น้อยกว่า 30 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน)

การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบจากโรคเบาหวาน พบว่า ไตอักเสบจากโรคเบาหวานถูกตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะไม่มีไข่ขาว ในปัสสาวะ (normoalbuminuria) (ดู ภาพประกอบที่ 11) การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยเบาหวานชาวไทย¹⁵ ที่อยู่ในระยะไม่มีไข่ขาวในปัสสาวะ (normoalbuminuria) พบความผิดปกติที่ชี้บ่งถึงภาวะไตอักเสบจากโรคเบาหวานเกิดขึ้นแล้ว คือ (1) อัตราการกำจัดครีเอตินินที่ต่ำกว่าปกติ (creatinine clearance น้อยกว่า 119 มล./นาที่/1.73 ม²) (2) ค่าดัชนี FE Mg สูงกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (3) ภาวะไตขาดเลือด ซึ่งชี้บ่งโดยปริมาณเลือด peritubular capillary flow



ที่ต่ำกว่าปรกติอย่างมีนัยสำคัญ โดยสรุปดัชนีค่าครีเอตินิน และดัชนี microalbuminuria เป็นดัชนีคัดกรองที่ไม่ไวพอ ไม่สามารถคัดกรองผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมระยะแรก ได้ รายงานการศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในวารสารแพทย์ทั่วไป จึงหมายถึงผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 หรือมากกว่า ไม่ได้ครอบคลุมถึงผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2 ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะแรกดังกล่าวถูกปล่อยปละละเลยให้โรคไตเรื้อรัง ที่มีภาวะโรคดำเนินอย่างต่อเนื่องรุนแรงขึ้นเข้าสู่ระยะที่ 3 จึงถูกตรวจพบได้

ข้อเสียของดัชนีคัดกรองที่ไม่ดีพอดังกล่าวก่อให้เกิดความเข้าใจผิดต่อคนทั่วไปโดยไม่เจตนา กล่าวคือ เมื่อผู้ป่วยเบาหวาน ต้องการจะทราบว่าเป็นโรคไตหรือไม่ แพทย์ก็ทำการตรวจคัดกรองโดยดัชนีค่าครีเอตินินและ microalbuminuria ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างจากคนปกติทั่วไป คำตอบที่ได้รับจากแพทย์คือ ไตของคนไข้ปกติ ซึ่งความเป็นจริง ผู้ป่วยเบาหวาน ดังกล่าวมีภาวะโรคไตเรื้อรังที่ร่วมกับภาวะไตเสื่อมระยะแรกแล้ว ข้อผิดพลาดดังกล่าวทำให้ภาวะโรคไตเรื้อรังที่มีไตเสื่อมระยะแรกแล้วไม่ได้รับการดูแลรักษา ข้อเท็จจริงอาจไม่ใช่ความผิดพลาดของแพทย์ผู้ตรวจฝ่ายเดียว เพราะแพทย์ยึดหลักการตามคำจำกัดความของมูลนิธิโรคไตโลก (National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guideline)¹⁶ ซึ่งให้นิยามโรคไตเรื้อรังหมายถึงผู้ป่วยโรคไตที่มีอัตราการกำจัดครีเอตินินต่ำกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ม² คำนิยามดังกล่าวเป็น



คำนิยามที่ไม่เหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะแรก ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่ทั่วโลกหมดสิทธิรับการรักษา ป้องกันภาวะไตเสื่อมแต่เนิ่น ๆ ในขณะที่ภาวะไตเสื่อมยังไม่มาก ต้องรอจนไตเสื่อมมากขึ้นเข้าสู่ระยะที่ 3 จึงจะได้รับการใส่ใจดูแลรักษา

2. ความล้มเหลวของยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในการเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

อนุสนธิจากองค์ความรู้ใหม่ที่ชี้บ่งว่า โรคหลอดเลือดจุลภาคไตและภาวะไตขาดเลือดเรื้อรังเป็นกลไกสำคัญที่ทำลายไต ข้อมูลดังกล่าวนำไปสู่การใช้ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเพื่อแก้ไขภาวะไตขาดเลือดและเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้ถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังบางกลุ่มที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมเท่านั้น ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตปกติจะไม่ได้รับยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ข้อปฏิบัติดังกล่าวไม่ถูกต้อง

การศึกษาทางโลหิตพลศาสตร์ของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทั้งกลุ่มที่มีความดันโลหิตสูงและความดันโลหิตปกติ ล้วนพบความผิดปกติที่ชี้บ่งภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไต คือ ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงลดลงและความต้านทานที่ผนังหลอดเลือดจุลภาคไตสูงผิดปกติ (increased renal resistance) ทั้งสิ้น ข้อเท็จจริงดังกล่าวชี้บ่งว่า ภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไตไม่สัมพันธ์กับความดันโลหิตของหลอดเลือดที่ตรวจวัดที่แขน ซึ่งเป็นชนิดหลอดเลือดมหัพภาค เป็นที่เชื่อได้ว่าผู้ป่วยโรค



ไตเรื้อรังส่วนใหญ่ ได้รับยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในขนาดที่ไม่พอเพียง นอกจากนี้แล้ว พบว่าสาเหตุสำคัญของความล้มเหลวในการใช้ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือ ความล่าช้าในการใช้ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เริ่มต้นเมื่อไตเสื่อมค่อนข้างมากแล้ว (ระยะโรคไตเรื้อรังที่ 3) เนื่องจากดัชนีคัดกรองภาวะไตเสื่อมที่ใช้อยู่ไม่ไวพอ

ทำไมยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดถึงไม่มีฤทธิ์ในการช่วยขยายหลอดเลือดจุลภาคไต เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต และหยุดยั้งกระบวนการทำลายไตลง รายงานวิจัยล่าสุดที่ศึกษาเกี่ยวกับภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดได้ให้คำตอบเกี่ยวกับคำถามดังกล่าว

VI. การศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด (vascular homeostasis)

1. การศึกษาในคนปกติ

ภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดคือ ความสมดุลระหว่างกลไกการทำลายหลอดเลือด และกลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดที่จะคงให้ภาวะดังกล่าวอยู่ในสมดุลและหยุดยั้งภาวะโรคหลอดเลือดมิให้เกิดขึ้น ในสภาวะปกติเมื่อมีกลไกทำลายหลอดเลือด เช่น สารพิษต่าง ๆ ในกระแสเลือด เช่น oxidative stress สารไซโทไคน์ ไขมัน และน้ำตาล จะเกิดการทำลายผนังหลอดเลือด และทำให้เซลล์บุผิวในหลอดเลือดหลุดลอกออกไป ในกระแสเลือด ภาวะการทำลายหลอดเลือดดังกล่าวจะกระตุ้นกลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดโดยเหนี่ยวนำสารเสริมการ



ซ่อมแซมหลอดเลือดต่าง ๆ เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 1 (VEGFR1), angiopoietin 1, endothelial progenitor cell (EPC) มาชุมนุมกัน ณ บริเวณหลอดเลือดที่เกิดโรค โดยกระตุ้นให้ VEGF ทำปฏิกิริยากับ VEGFR1 โดยผ่านกระบวนการ Akt phosphorylation, การจับคู่ของ eNOS ทำย่นสุดมีการสร้างสารไนตริกออกไซด์ (nitric oxide, NO) เพิ่ม สารไนตริกออกไซด์ จะช่วยในการขยายหลอดเลือดของหลอดเลือดจุลภาคไตเมื่อมีการกระตุ้นจากยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ในขณะเดียวกัน สารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือดอื่น เช่น endothelial progenitor cell และ angiopoietin 1 จะช่วยเพิ่มจำนวนเซลล์บุผิวในหลอดเลือดและช่วยในการเจริญเติบโตของเซลล์บุผิวในหลอดเลือดตามลำดับ การทำงานในลักษณะบูรณาการของสารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือดต่าง ๆ จะช่วยซ่อมแซมหลอดเลือดที่เป็นโรคให้ดีขึ้นสู่ภาวะปกติ^{5,17} (ดู ภาพประกอบ



ที่ 12) การศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะเริ่มแรก เช่น ผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่มีไข่ขาวในปัสสาวะ (normoalbuminuria) พบว่าสารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือดและสารด้านการซ่อมแซมหลอดเลือดยังปรกติอยู่ (ดู ภาพประกอบที่ 13)

2. ภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมมาก (ระยะที่ 3)

การศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งชนิดที่เกิดจากโรคเบาหวาน (diabetic) และที่ไม่เกิดจากโรคเบาหวาน (non-diabetic) พบมีความผิดปกติหลายอย่าง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้ง 2 ชนิด พบความผิดปกติในกลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดโดยมีภาวะพร่องของสารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือดต่าง ๆ เช่น VEGF, VEGFR1, angiopoietin¹ และ endothelial progenitor cell ในขณะเดียวกัน พบว่าสารด้านการซ่อมแซมหลอดเลือด เช่น VEGF receptor 2 (VEGFR2) และ angiopoietin 2 มีค่าสูงผิดปกติ ความผิดปกติของสารต่าง ๆ ดังกล่าวนำไปสู่ความผิดปกติในภาวะธำรงดุลดังนี้^{5,18} (ดู ภาพประกอบที่ 14)

ภาวะพร่องของสารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือด เช่น VEGF และ VEGFR1 ทำให้ไม่สามารถเพิ่มจำนวนไนตริกออกไซด์ ภาวะพร่องของ endothelial progenitor cell และ angiopoietin 1 ทำให้เซลล์บุผิวในหลอดเลือดไม่สามารถเพิ่มจำนวนและไม่สามารถเจริญไปเป็นเซลล์ปรกติได้ ผลลัพธ์ของความผิดปกติ



ดังกล่าวทำให้กลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมมากล้มเหลว นอกจากนี้ การที่เซลล์ผิวในหลอดเลือดไม่สามารถเพิ่มปริมาณสารในทริกออกไซด์ได้ ทำให้การรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดไม่ประสบผลสำเร็จในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมมาก เนื่องจากหลอดเลือดจุลภาคไตไม่สามารถขยายตัวตอบสนองต่อยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ใช้รักษา การเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตเพื่อแก้ไขภาวะไตขาดเลือดไม่สามารถกระทำได้ การที่มีสารด้านการซ่อมแซมหลอดเลือดเพิ่มขึ้น เช่น angiopoietin 2, VEGFR2, angiotensin II ทำให้ภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไตรุนแรงขึ้น โดยเฉพาะ angiotensin II ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแบ่งตัวเพิ่มขึ้น ผนังหลอดเลือดที่เป็นโรคหนาขึ้น ช่องว่างภายในสำหรับเลือดไหลผ่านแคบลง และท้ายสุดปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตลดลงอย่างต่อเนื่องนำไปสู่ภาวะไตขาดเลือดอย่างถาวร การศึกษาทางโลหิตพลศาสตร์ของไตก็สนับสนุนว่า ภาวะที่ไตเสื่อมรุนแรงขึ้นจะสัมพันธ์กับภาวะไตขาดเลือดที่รุนแรงขึ้นเช่นกัน (ดู ภาพประกอบที่ 8)

VII. การพัฒนายุทธวิธีการรักษาป้องกันโรคไตเรื้อรังแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเอง ตามแนวพระราชดำริของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว

ข้อมูลต่าง ๆ ดังกล่าวมาแล้วเบื้องต้น เป็นหลักฐานทางการแพทย์ที่สำคัญที่ยืนยันว่า การรักษาป้องกันผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังภายใต้เวชปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบัน ที่มุ่งเป้าเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ไตเสื่อมค่อนข้างมากล้มเหลว



ไม่สามารถฟื้นฟูการทำงานของไต ยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดไม่สามารถช่วยเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต การรักษาดังกล่าวทำได้ดีที่สุดแค่ชะลอการตายของไตให้ช้าลงเท่านั้น^{19,20}

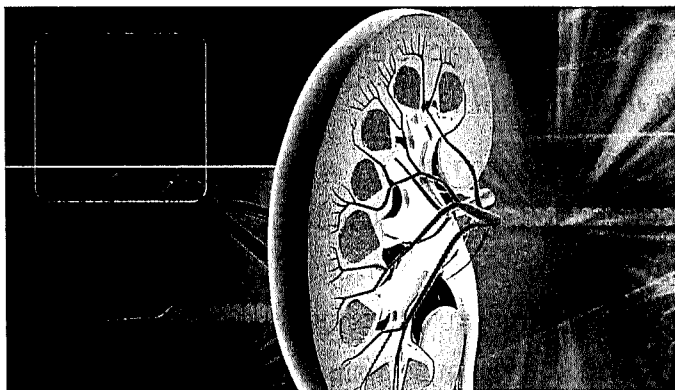
การพัฒนายุทธวิธีการรักษาป้องกันโรคไตเรื้อรังแบบใหม่ สามารถกระทำภายใต้ทัศนคติใหม่ที่มุ่งเป้ามายังกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเพิ่งเริ่มเสื่อม ที่ภายใต้เวชปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบันไม่ได้รับความสนใจและกล่าวถึง ทัศนคติใหม่ดังกล่าวได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดที่พบว่าค่อนข้างปกติหรือผิดปกติเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมไม่มากทั้งชนิดที่เกิดจากโรคเบาหวานและไม่ใชโรคเบาหวาน^{5,17,21} ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชนิดเบาหวานที่ไตเสื่อมระยะแรก (ระยะ normoalbuminuria) พบความผิดปกติทั้งส่วนที่เป็นสารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือด และสารด้านการซ่อมแซมหลอดเลือด (ดู ภาพประกอบที่ 13) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชนิดที่ไม่เกิดจากโรคเบาหวานพบความผิดปกติในกลุ่มสารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือดเพียงเล็กน้อยคือ angiopoietin 1 เพียงตัวเดียว ในขณะที่กลุ่มสารด้านการซ่อมแซมหลอดเลือดของ angiopoietin 2 มีค่าสูงกว่าปกติไม่มากเพียงตัวเดียว (ดู ภาพประกอบที่ 15)

ข้อมูลดังกล่าวชี้บ่งว่า ภาวะธำรงดุลของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมระยะแรกยังทำงานดีอยู่ ซึ่งหมายถึงการสร้างสารในทริกออกไซด์เพิ่มขึ้นสามารถกระทำได้ และการเพิ่มจำนวนเซลล์ผิวในหลอดเลือดในกระบวนการซ่อมแซมหลอดเลือดน่าจะปกติอยู่ ข้อมูลดังกล่าวนำไปสู่กระบวนการพัฒนาการรักษาป้องกันโรคไตเรื้อรังแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเอง โดยลำดับความสำคัญดังนี้ (ดู ภาพประกอบที่ 16)



1. การประยุกต์ใช้ดัชนีคัดกรองภาวะไตเสื่อมแต่เนิ่น ๆ

ก. การใช้อัตราการกรองสารของไตใหม่ที่ดีกว่า เช่น creatinine clearance สามารถทำได้โดยตรงจากการเก็บปัสสาวะที่ออกมาในเวลาที่กำหนด เช่น เก็บปัสสาวะ 10 ชั่วโมง หรือ 24 ชั่วโมง จะได้อัตราการกรองสารไตเป็นมิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 m^2 การเก็บปัสสาวะ 10 ชั่วโมง เช่น เก็บระหว่าง 19.00 - 5.00 น. มีข้อได้เปรียบคือ การเก็บปัสสาวะที่บ้านหลังรับประทานอาหารเย็น สามารถเก็บปัสสาวะได้ครบตามต้องการ ส่วนการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ค่อนข้างลำบากที่ต้องเก็บยาวนาน มักเก็บปัสสาวะไม่ครบ นอกจากนี้ยังมีอาหารซึ่งทำให้ค่าสารบางอย่าง เช่น แมกนีเซียม มารบกวนการคำนวณค่าของมัน ในกรณีที่ไม่ได้เก็บปัสสาวะ การใช้ค่าซีรัมครีเอตินินอย่างเดียวอาจนำมาใช้สูตรคำนวณเพื่อหาค่า estimated อัตราการกรองสารไตได้ ผลการศึกษาวินิจฉัยกำลังได้รับการประเมินอยู่



อัตรากรองสารไตสัมพันธ์กับการทำงานของไตค่อนข้างดี ไตที่ดีจะมีอัตราการกรองสารได้ $120 \text{ มล./นาที่}/1.73 \text{ m}^2$ ไตที่เริ่มเสื่อมจะมีอัตราการกรองสารไตต่ำกว่าค่าปกติ ในกรณีของโรคไตเรื้อรังบางชนิดเช่นผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคเบาหวาน โรคไตที่มีไขว้ขาวรุ่มมากชนิดเนโฟรซิส อัตราการกรองสารไตจะมีค่าสูงเกินความเป็นจริง เรียกภาวะนี้ว่า hyperfiltration เพราะฉะนั้น ค่าอัตราการกรองสารไตที่วัดได้จริงในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีค่าสูงเกินกว่าความเป็นจริง การประเมินภาวะไตเสื่อมระยะแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรคำนึงถึงข้อสังเกตนี้ด้วย

ข. ดัชนี fractional excretion of magnesium (FE Mg)

FE Mg สัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการตายของเนื้อไต (tubulointerstitial fibrosis) เนื้อไตส่วนเซลล์ท่อไตที่ถูกทำลายจะสลายสารแมกนีเซียมที่อยู่ในเซลล์ออกมากในปัสสาวะ การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยพบว่า ค่า FE Mg จะสูงผิดปกติได้แม้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เริ่มมีการตายของเนื้อไตแต่น้อย ๆ FE Mg จะสูงขึ้นมากตามลำดับในผู้ป่วยที่มีอัตราการตายของเนื้อไตที่มากขึ้น (ดูภาพประกอบที่ 1) นอกจากนี้ FE Mg ยังสัมพันธ์ในลักษณะปฏิกิริยากลับกับอัตราการกรองสารไต (ดูภาพประกอบที่ 17) กล่าวคือ ค่า FE Mg ที่สูงผิดปกติแสดงว่าอัตราการกรองสารของไตต่ำ FE Mg ยังสามารถชี้บ่งถึงภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไตทางอ้อมได้ เนื่องจาก FE Mg สัมพันธ์เป็นปฏิกิริยากลับกับปริมาณ peritubular capillary flow กล่าวคือ FE Mg



ที่สูงผิดปกติซึ่งบ่งถึงภาวะ peritubular capillary flow ที่ลดลง (ดู ภาพประกอบที่ 9) เพราะฉะนั้น FE Mg จึงเป็นดัชนี คัดกรองที่เป็นประโยชน์สามารถชี้บ่งได้หลายมิติ เช่น อัตราตาย ของเนื้อไต อัตรากรองสารไต ภาวะไตขาดเลือด

ประโยชน์อีกอย่างหนึ่งในเวชปฏิบัติทั่วไปของดัชนี FE Mg คือการประเมินอัตราตายของเนื้อไตโดยไม่ต้องเจาะตรวจ เนื้อไต จึงเป็นการปฏิบัติที่เหมาะสมในการตรวจวิเคราะห์และ รักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เป็นวิธีการที่ผู้ป่วยยอมรับและต้องการ หลีกเลี่ยงการเจาะตรวจเนื้อไต

ค. ดัชนีวัดปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต การวัดปริมาณเลือด หล่อเลี้ยงไตรวม หรือปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงเนื้อไต เป็นดัชนีที่ ชี้บ่งภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคได้โดยตรง แต่วิธีการดังกล่าว นี้ไม่สามารถตรวจได้ทั่วไป เพราะไม่มีบริการการตรวจดังกล่าว

อย่างไรก็ตาม ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตสามารถชี้บ่ง ทางอ้อมโดยดัชนี FE Mg หรืออัตรากรองสารไต

โดยสรุป ดัชนีคัดกรองภาวะไตเสื่อมระยะแรกโดยทั่วไป สามารถชี้บ่งได้โดยดูดัชนีชี้วัดสมรรถภาพการทำงานของไต หรือดัชนีชี้บ่งภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไต การประยุกต์ใช้ ดัชนีคัดกรองภาวะไตเสื่อมในระยะแรกใหม่ที่ดีกว่าดัชนีที่ใช้อยู่ ทั่วไปคือ (1) อัตรากรองสารไตที่มีค่าต่ำกว่าปกติ (2) ค่าดัชนี FE Mg ที่สูงผิดปกติ และ (3) ดัชนีชี้บ่งปริมาณเลือดหล่อเลี้ยง ไตที่มีค่าต่ำกว่าปกติ



2. การรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่เนิ่น ๆ

ได้มีการศึกษานำร่องด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดใน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากโรคเบาหวาน ในขณะที่ไตเสื่อม ระยะแรก (ดู ภาพประกอบที่ 18) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวน 65 ราย ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่สามารถแยกจากคนปกติทั่วไปได้เพราะ ค่าซีรัมครีเอตินินไม่แตกต่างจากคนปกติ แต่ผู้ป่วยดังกล่าวนี้ สามารถคัดกรองภาวะไตเสื่อมระยะแรกได้ โดยอาศัยดัชนี คัดกรองใหม่ดังนี้ (1) อัตรากรองสารไตต่ำกว่าปกติ (2) ดัชนี FE Mg สูงผิดปกติ (3) ภาวะไตขาดเลือดซึ่งชี้บ่งโดย renal plasma flow และ peritubular capillary flow ที่ลด ลงต่ำกว่าระดับปกติ

ผลการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในกลุ่ม ผู้ป่วยดังกล่าว พบว่าสามารถเพิ่มปริมาณ renal plasma flow และ peritubular capillary flow²² ในขณะเดียวกัน อัตรา กรองสารของไตก็เพิ่มขึ้น ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากเบาหวานที่ไตเสื่อมระยะแรก (ระยะ normoalbuminuria) ก็พบความสำเร็จที่คล้าย ๆ กัน²³ ผู้ป่วยเบาหวานระยะแรก กลุ่มนี้ไม่สามารถคัดกรองด้วยดัชนีคัดกรองทั่วไป เช่น ค่าซีรัม ครีเอตินินและดัชนี microalbuminuria เพราะค่าทั้งสอง ไม่แตกต่างจากค่าของคนปกติทั่วไป แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถ คัดกรองได้ด้วยดัชนีใหม่ทั้ง 3 ตัว ผลการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ ขยายหลอดเลือดพบว่าสามารถเพิ่ม renal plasma flow



และ peritubular capillary flow ในขณะเดียวกันอัตราการกรองสารของไตก็เพิ่มขึ้นด้วย (ดู ภาพประกอบที่ 19)

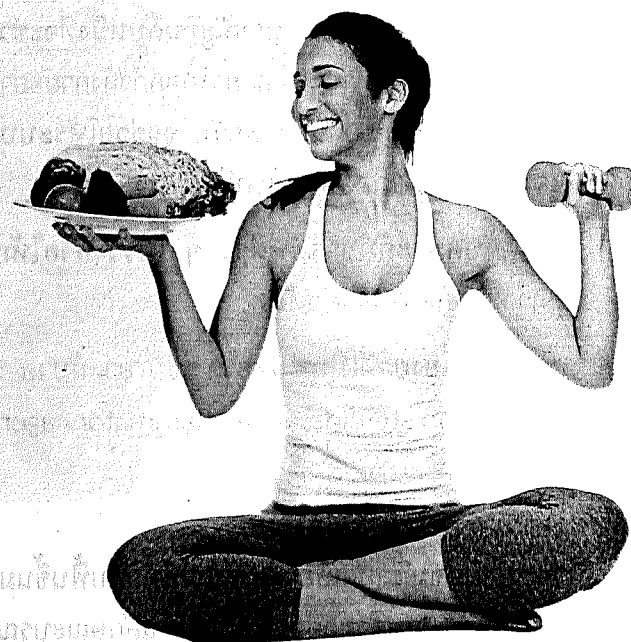
3. การรักษาที่มุ่งเป้าเพื่อแก้ไขภาวะไตขาดเลือดที่เป็นกลไกสำคัญทำลายไต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมระยะแรกด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เป็นการรักษาที่ตรงเป้าเพื่อแก้ไขภาวะไตขาดเลือด การเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตได้ทำให้กระบวนการทำลายไตยุติลง ทำให้อัตรากรองสารไตเพิ่มขึ้น การเพิ่มของอัตราการกรองสารไตซึ่งบ่งถึงความสามารถในการฟื้นฟูการทำงานของไตและป้องกันการดำเนินโรคสู่ภาวะไตวายขั้นสุดท้ายอย่างมีประสิทธิภาพ

4. การปฏิบัติตนที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การปฏิบัติตนที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีดังนี้

1. การหลีกเลี่ยงภาวะเครียดต่าง ๆ ทางกาย ควรได้รับการพักผ่อนเพียงพอ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมอยู่แล้ว ควรหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายเกินควร ทางจิตใจ ควรสงบ ไม่วุ่นวาย การเจริญภาวนา และการทำสมาธิ เป็นสิ่งที่เป็นประโยชน์

2. การดื่มน้ำบริสุทธิ์ให้พอเพียงประมาณ 3 ลิตร/วัน จะช่วยให้การไหลเวียนของโลหิตในร่างกายดี การขับถ่ายก็จะดีด้วย การดื่มน้ำมากไม่ได้ทำให้ไตต้องทำงานผิดปกติมากขึ้น

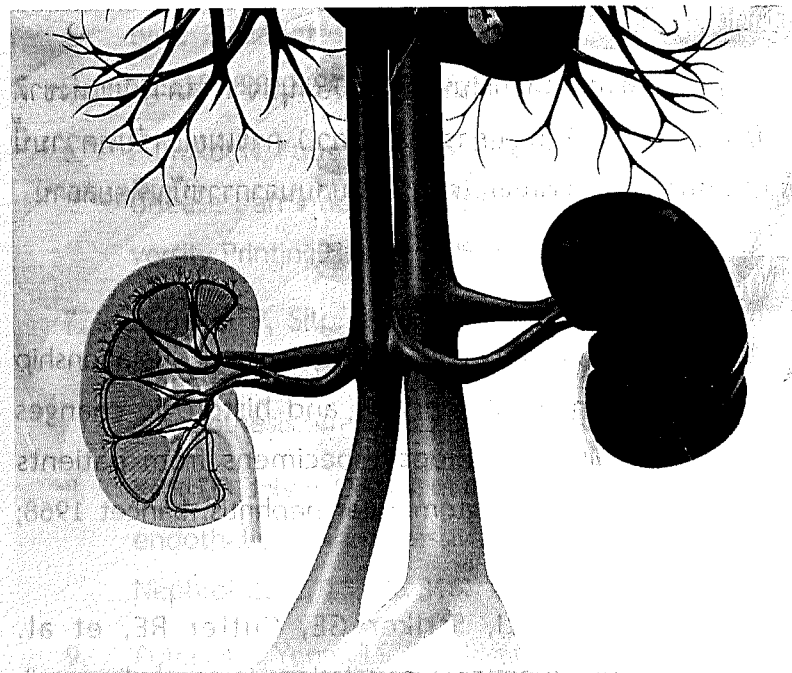


3. อาหาร ควรเป็นอาหารสด ไม่ควรคั่วคิน ของหมักดองไม่ดี ของทอดทั้งหลายควรหลีกเลี่ยง เพราะน้ำมันที่ถูกไฟร้อน ๆ จะเป็นสารพิษ อาหารประเภทเนื้อสัตว์ เช่น เนื้อวัว ไก่ หรือหมู ล้วนมีการปรุงแต่งด้วยสารกระตุ้นต่าง ๆ ที่ไม่เป็นธรรมชาติ อาหารประเภทปลาจะเหมาะสมกว่า การรับประทานผักเป็นสิ่งที่ดี แต่ต้องปลอดสารพิษ หน่อไม้ ไม่ควรรับประทานเพราะจะเพิ่มสารยูริก นอกจากนี้ก็มีลูกเนียง มะเฟืองเปรี้ยว ที่เป็นพิษต่อไต



4. การออกกำลังกาย เป็นสิ่งสำคัญอันดับหนึ่งที่จะช่วยให้ระบบหลอดเลือดทำงานดีขึ้น การออกกำลังกายอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 30 นาที ทุกวัน จะช่วยให้ระบบการซ่อมแซมหลอดเลือดที่เป็นโรคดีขึ้น
5. การควบคุมระดับสารพิษต่าง ๆ ในร่างกายให้กลับสู่ภาวะปกติ เป็นสิ่งจำเป็น
6. การหลีกเลี่ยงยาที่เป็นพิษต่อไต เช่น ยาแก้ปวด พวก N-said (non-steroidal anti-inflammatory agent)

การซ่อมแซมหลอดเลือดที่เป็นโรคให้กลับฟื้นขึ้นมาต้องอาศัยองค์ประกอบหลายอย่างเสริมกันในลักษณะบูรณาการ การฟื้นฟูสมรรถภาพของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหลาย เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นได้อย่างแน่นอน



สรุป การพัฒนายุทธวิธีการรักษาป้องกันโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมไม่มาก สามารถแก้ไขภาวะไตขาดเลือดได้ ไตที่มีเลือดหล่อเลี้ยงเพิ่มจะมีอัตราการกรองสารไตเพิ่มขึ้นด้วย ยุทธวิธีการรักษาดังกล่าวจะให้ประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยที่สามารถดำรงชีวิตต่อไปอย่างธรรมชาติด้วยการพึ่งพาไตของตนเอง มิใช่การพึ่งพาการล้างไตหรือการผ่าตัดเปลี่ยนไตซึ่งมิใช่วิถีธรรมชาติ ยุทธวิธีดังกล่าวนี้แท้จริงเป็นนวัตกรรมที่เลียนแบบทฤษฎีการพึ่งพาตนเอง (Self-sufficiency) ของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว



กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยทั้งหมดได้รับเงินทุนวิจัยสนับสนุนจาก สภาวิจัยแห่งชาติ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) การเผยแพร่บทความนี้ เพื่อประโยชน์ของสาธารณชน โดยการสนับสนุนจากราชบัณฑิตยสถาน

เอกสารอ้างอิง

1. Risdon RA, Sloper JC, de Wardener HE. Relationship between renal function and histologic changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. Lancet 1968; 2 : 363-366.
2. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, et al. Structural-functional correlations in renal disease II. The correlations. Human Pathol 1970; 1 : 631- 641.
3. Futrakul P, Yenrudi S, Futrakul N, et al. Tubular function and tubulointerstitial disease. Am J Kidney Dis1999; 33 : 886-891.
4. Deekajorndech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. Ren Fail 2007; 29 : 1013-1018.
5. Futrakul N, Futrakul P. Vascular homeostasis and angiogenesis determine therapeutic effectiveness in



6. Futrakul N, Futrakul P. Prevention of end-stage renal disease: an innovative strategy. Chulalongkorn University Printing House 2008, pp 12-13.
7. Futrakul P, Sitprija V, Yenrudi S, et al. Glomerular endothelial dysfunction determines disease progression : A hypothesis. Am J Nephrol 1997; 17:133-140.
8. Kang DH, Joly A, Oh SW, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13:806-816.
9. Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, et al. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome. Ren Fail 2000; 22 : 329-335.
10. Futrakul N, Butthep P, Futrakul P, et al. Glomerular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Ren Fail 2006; 28 : 523-524.
11. Futrakul N, Butthep P, Vongthavarawat V, et al. Early detection of endothelial injury and dysfunction in conjunction with correction of hemodynamic maladjustment and effectively restore renal function



- in type 2 diabetic nephropathy. Clin Hemorheol Microcirc 2006; 34 : 373-381.
12. Futrakul N, Futrakul P. Indices indicating early renal microvascular disease in diabetes. The Open Biomarkers J 2011; 4 : 18-20.
 13. Futrakul N, Yenrudi S, Futrakul P, et al. peritubular capillary flow and tubular function in idiopathic nephrotic syndrome. Nephron 2000; 85 : 181-182.
 14. Futrakul N, Sila-asna M, Futrakul P. Therapeutic strategy towards renal restoration in chronic kidney disease. Asian Biomed 2007; 1 : 33-44.
 15. Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipotch S, et al. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. Clin Hemorheol Microcirc 2005; 22 : 59-65.
 16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 38 (2 suppl 1) : S1-S266.
 17. Futrakul N, Futrakul P. Vascular repair is adequately functional in early stage of diabetic nephropathy. Asian Biomed 2010; 4 : 987-990.



18. Futrakul N, Butthep P, Futrakul P, Altered vascular homeostasis in chronic kidney disease. Clin Hemorheol Microcirc 2008; 38 : 201-207.
19. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomized controlled trial. Lancet 2003; 361 : 117-124.
20. Jacobsen P, Anderson S, Rensing K, et al. Dual blockade of the rennin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. Kidney Int 2003; 63 : 1874-1880.
21. Futrakul N, Futrakul P. A mildly altered vascular homeostasis in early stage of CKD. Ren Fail 2009; 31 : 538-543.
22. Futrakul N, Futrakul P, Sirisalipoch S, et al. Restoration of renal perfusion and function in chronic kidney disease. Asian Biomed 2012; 6 : 95-98.
23. Futrakul N, Kulapatana O, Futrakul P, et al. Enhanced peritubular capillary flow and renal function can be accomplished in normoalbuminuria type 2 diabetic nephropathy. Ren Fail 2011; 33 : 312-315.

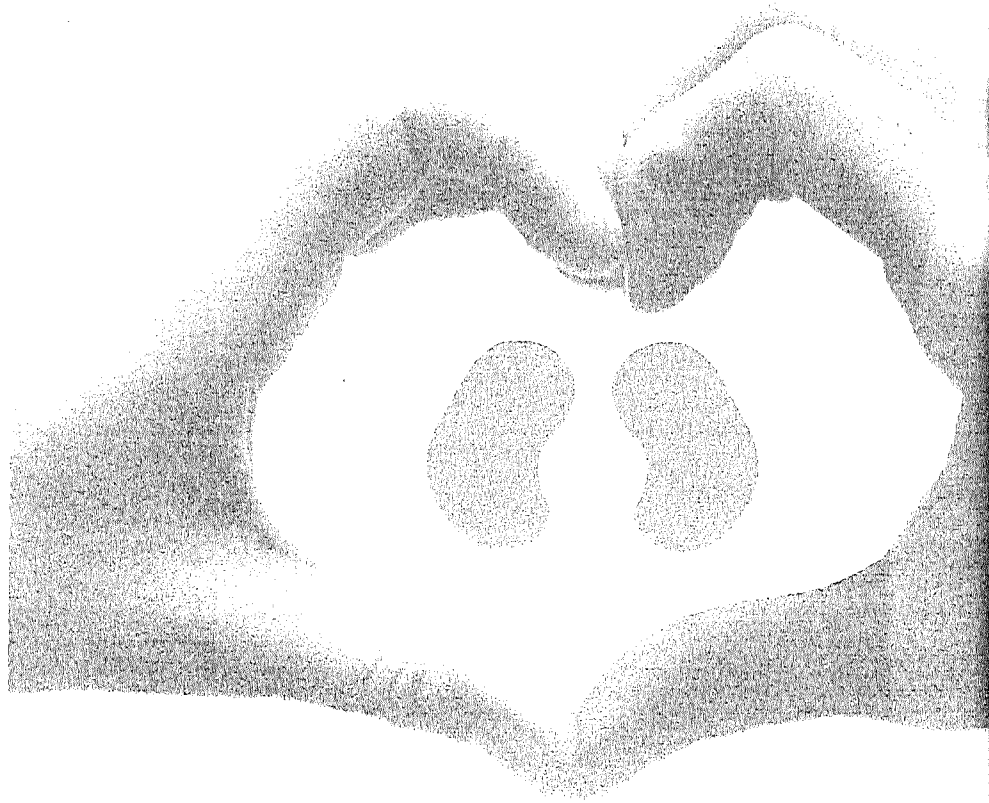
ดัชนี

	หน้า
กลไกการทำลายไต	5
การพัฒนาการรักษาป้องกันโรคไตเรื้อรังแบบยั่งยืน	39
การฟื้นฟูการทำงานของไต	1, 40
โครงสร้างของไต	3
เซลล์บุผิวในหลอดเลือด	5, 6, 11, 12, 13, 14, 15
ดัชนี FE Mg	7, 8, 18, 19
ไตขาดเลือด	3, 4, 5, 8, 10, 14, 18, 19, 20, 23, 33, 34
ภาวะไตเสื่อม	8, 9, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 36
ภาวะอัมพาตของหลอดเลือด	37, 38
โรคไตเรื้อรังที่มีไข้เกิดจากโรคเบาหวาน	13
โรคไตเรื้อรังชนิดที่เกิดจากโรคเบาหวาน	13
โรคหลอดเลือดจุลภาคไต	5, 6, 7, 10, 14, 17, 18, 32, 33
โลหิตพลศาสตร์ของไต	6, 10, 14
วินิจฉัยภาวะโรคไตเรื้อรัง	7
เวชปฏิบัติทั่วไป	7, 8, 14, 15, 18
สารพิษในกระแสเลือด	5
อัตราการกรองสารของไต	8, 16, 17, 19, 20
microalbuminuria	36

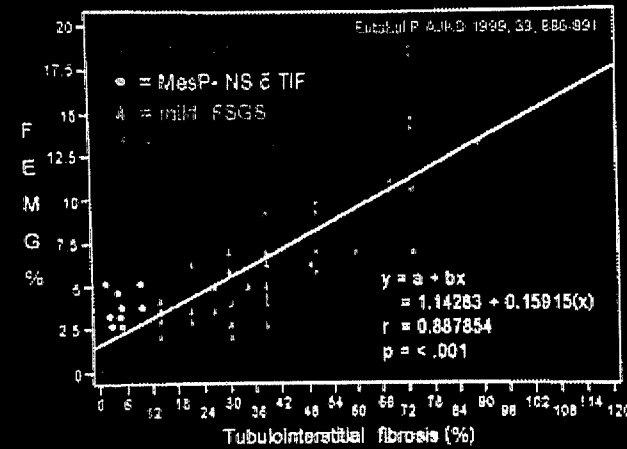
ดัชนีภาพ

	หน้า
ภาพประกอบที่ 1, 2	31
ภาพประกอบที่ 3, 4	32
ภาพประกอบที่ 5, 6	33
ภาพประกอบที่ 7, 8	34
ภาพประกอบที่ 9	35
ภาพประกอบที่ 10, 11	36
ภาพประกอบที่ 12, 13	37
ภาพประกอบที่ 14, 15	38
ภาพประกอบที่ 16, 17	39
ภาพประกอบที่ 18, 19	40

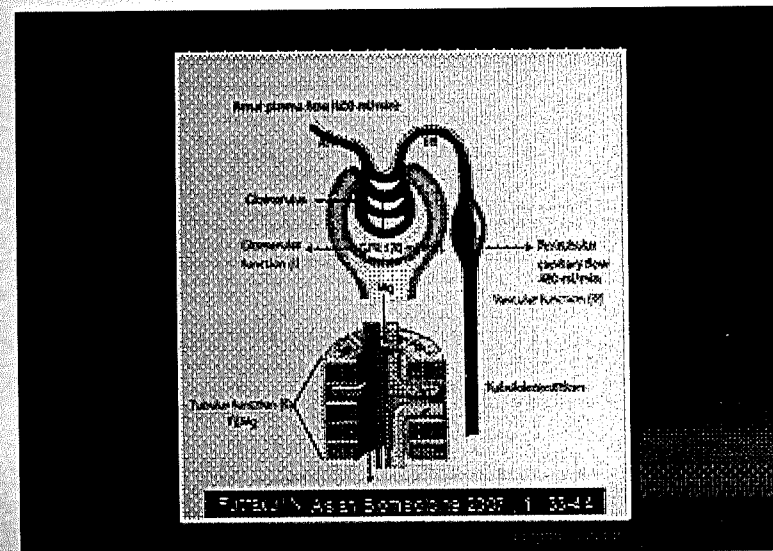
ภาพประกอบ



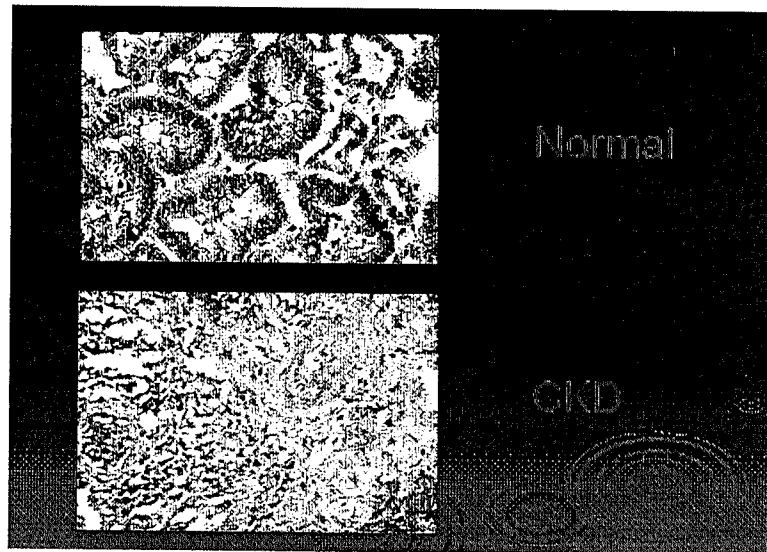
FE Mg correlates with tubulointerstitial fibrosis



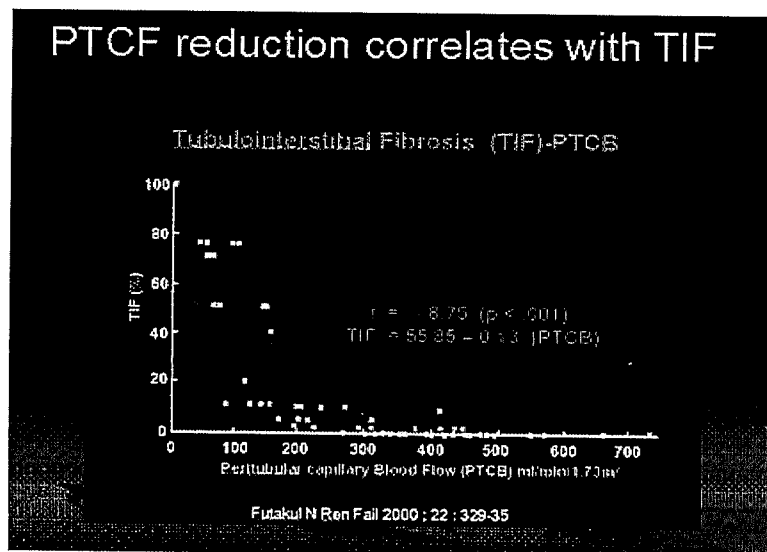
- ภาพประกอบที่ 1 FE Mg & TIF



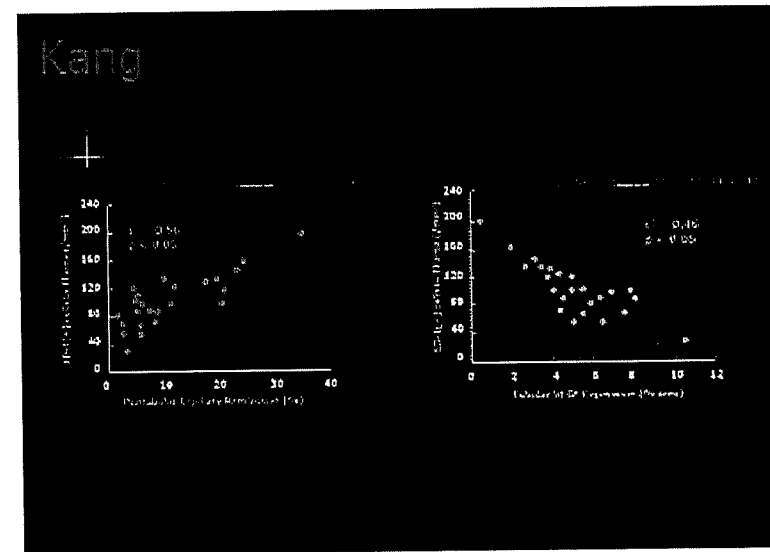
- ภาพประกอบที่ 2 แสดงส่วนประกอบของหน่วยไต (nephron)



- ภาพประกอบที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเนื้อไตที่ปกติกับปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตที่ปกติ



- ภาพประกอบที่ 4 แสดงภาวะโรคหลอดเลือดจุลภาคไตสัมพันธ์กับภาวะเนื้อไตตาย



- ภาพประกอบที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคหลอดเลือดจุลภาคไตกับความรุนแรงของโรคไต

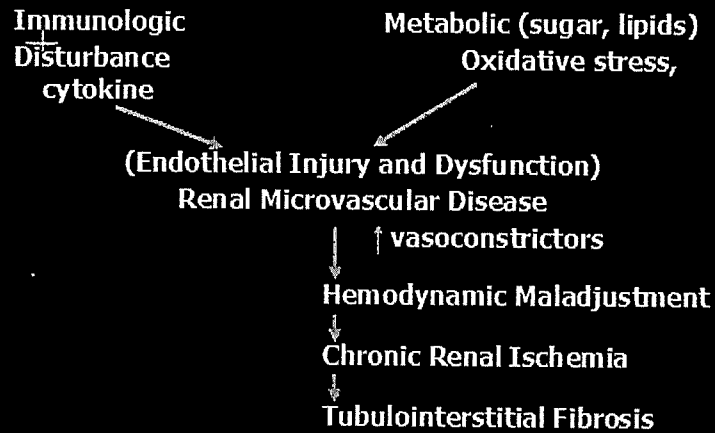
Peritubular Capillary Flow Reduction Precedes Tubulointerstitial Fibrosis

Clinical Setting	PTCF ml/min/1.73m ²	EEMg	Tubulointerstitial Fibrosis
Normal	480	Normal	Neg
MesP-NS	371 ± 72	Normal	Neg
MesP-NS-TIF	254 ± 143	Abnormal	+
FSGS-NS	104 ± 56	Abnormal	+++

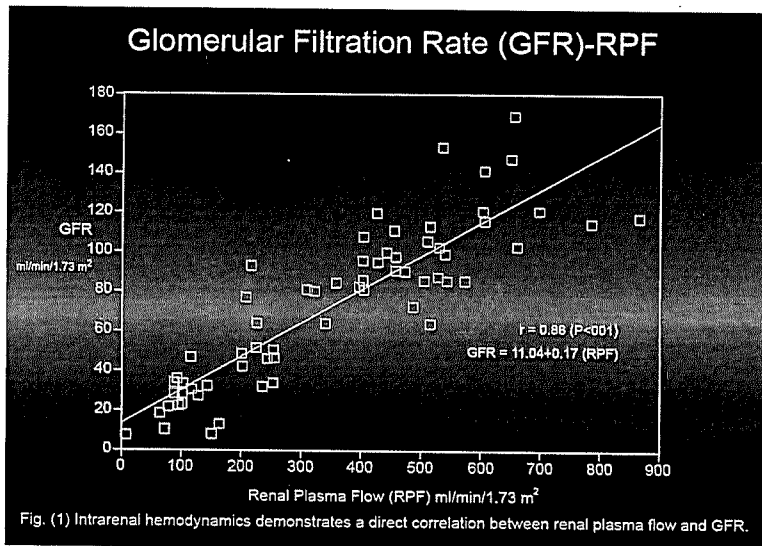
Source: Fudakul N Ren Fail 2000; 22: 329-35

- ภาพประกอบที่ 6 แสดงภาวะไตขาดเลือดนำร่องการตายของเนื้อไต (tubulointerstitial fibrosis)

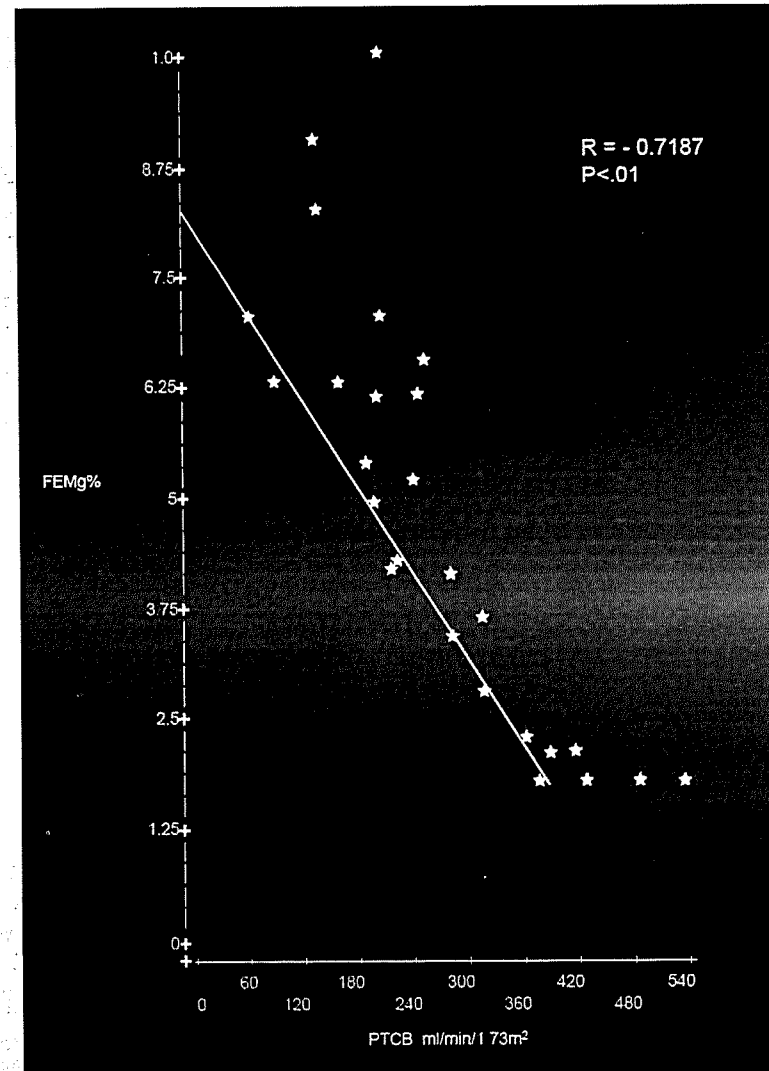
Mechanism of renal disease progression



- ภาพประกอบที่ 7 แสดงภาวะไตขาดเลือดเป็นกลไกสำคัญที่ทำลายไต

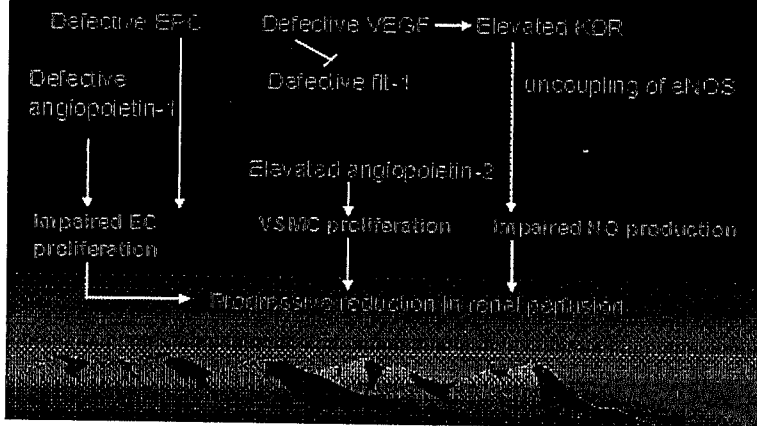


- ภาพประกอบที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกรองสารไต (GFR) กับ RPF



- ภาพประกอบที่ 9 FE Mg สัมพันธ์ในลักษณะผกผันกับ peritubular capillary flow

Altered vascular homeostasis in late stage of CKD



- ภาพประกอบที่ 14 แสดงแผนผังของภาวะอันตรายของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไตเสื่อมมาก

Vascular repair in early stage of CKD

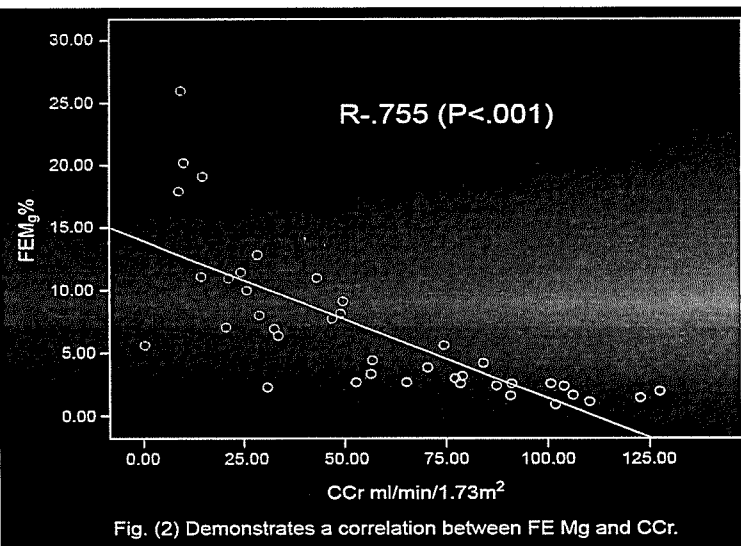
I.	Vascular repair		Normal	Early CKD	P value
(A)	Angiogenic factors				
	VEGF	pg/ml	230 ± 220	219 ± 229	NS
	Angiopoietin-1	pg/ml	52366 ± 32409	32084 ± 14300	< 0.01
	flt-1	pg/ml	55 ± 11	66 ± 17	NS
(B)	Antiangiogenic factors				
	Angiopoietin-2	pg/ml	1150 ± 1120	4901 ± 142	< 0.05
	KDR	pg/ml	7696 ± 1892	8954 ± 1949	NS

- ภาพประกอบที่ 15 แสดงภาวะอันตรายของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (non-diabetic) ที่ไตเสื่อมไม่มาก

Innovative Approach Through Sustainable Development

I. Diagnostic markers	sensitive, recognize early CKD
II. Mechanisms of renal disease progression	renal microvascular disease and renal ischemia
III. Therapeutic approach	early CKD
IV. Therapeutic response to vasodilator	responsive due to adequate vascular homeostasis
V. Clinical outcome	prevention of ESRD

- ภาพประกอบที่ 16 แสดงการพัฒนาการรักษาป้องกันโรคไตเรื้อรังแบบยั่งยืนสู่การพึ่งพาตนเอง



- ภาพประกอบที่ 17 FE Mg สัมพันธ์ในลักษณะผกผันกับอัตราการกรองสารไต

Enhanced Renal Perfusion in Early CKD

	Pre-treatment	P-value	Post-treatment	Normal
Hemodynamics				
Renal plasma flow (mL/min/1.73m ²)	419 ± 59	< 0.001	513 ± 90	605 ± 29
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²)	84 ± 25	< 0.05	99 ± 33	119 ± 15
Peritubular capillary flow (mL/min/1.73m ²)	332 ± 49	< 0.001	413 ± 73	485 ± 39
Serum creatinine (mg/dL)	1 ± 0.3	< 0.001	0.9 ± 0.2	≤ 1
Creatinine clearance (mL/min/1.73m²)	83 ± 21	< 0.001	101 ± 23	120
Fractional excretion of Mg (FE Mg %)	4 ± 2	< 0.05	3 ± 2	1.6 ± 0.6
Urinary protein (mg/day)	85 ± 12	< 0.01	46 ± 7	< 200

Futrakul N. Ren Fail 2011

- ภาพประกอบที่ 18 การเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตและการฟื้นฟูการทำงานของไตด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะแรก²²

Enhanced Renal Perfusion and Function with Vasodilators in DN

	Pre-treatment	P-value	Post-treatment	Normal
Hemodynamics				
Renal plasma flow (mL/min/1.73m ²)	470 ± 57	< 0.05	539 ± 45	605 ± 29
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²)	85 ± 25	< 0.05	105 ± 30	119 ± 15
Peritubular capillary flow (mL/min/1.73m ²)	352 ± 51	< 0.05	433 ± 41	485 ± 39
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.4	NS	0.8 ± 0.2	≤ 1
Creatinine clearance (mL/min/1.73m²)	94 ± 22	< 0.01	133 ± 23	120
Fractional excretion of Mg (FE Mg %)	2.4 ± 1.5	< 0.05	2.3 ± 0.3	1.6 ± 0.6
Urinary protein (mg/day)	14 ± 6	< 0.05	13 ± 4	< 200

- ภาพประกอบที่ 19 การเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตและการฟื้นฟูการทำงานของไตด้วยยาออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานระยะแรก²³