

ภาวะอัตราการกรองของไต สูงกว่าปกติและ การดำเนินของโรคไตเรื้อรัง (glomerular hyperfiltration and the progression of chronic kidney disease)

สุนา กองศรีคำ

บทนำ

ภาวะอัตราการกรองของไตสูงกว่าปกติ (glomerular hyperfiltration) คือภาวะที่อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) มากกว่าปกติ (supraphysiologic) ซึ่งหากเกิดขึ้นในระยะเวลานาน สามารถนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตสูง (glomerular hypertension) โดยจากข้อมูลในสัตว์ทดลอง และการติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะ glomerular hyperfiltration ในระยะยาว พบมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากขึ้นตามเวลาที่ผ่านไป (progressive proteinuria)⁽¹⁾ รวมถึงมีรายงานผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลงจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (end-stage renal disease, ESRD)⁽²⁾ ทำให้ Brenner และคณะ เริ่มต้นเสนอทฤษฎี hyperfiltration theory ในปี ค.ศ. 1996 กล่าวถึงการให้ความสำคัญกับภาวะ glomerular hyperfiltration ว่าเป็นต้นเหตุของการทำงานของไตที่ลดลง หรือการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease progression) ไม่ว่าจะพยาธิสภาพต้นเหตุของไตจะเกิดจากสาเหตุใด⁽³⁾ จนเป็นแนวทางปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในเวลาต่อมา ที่ต้องให้ความสำคัญกับการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวให้ได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม รวมถึงการรักษา และการวิจัยเพื่อค้นหามาตรการรักษาใหม่ที่จะช่วยลดภาวะดังกล่าว ด้วยความหวังว่าจะช่วย

ชะลอการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง และป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยต้องเข้าสู่การรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต

ภาวะ glomerular hyperfiltration, glomerular hypertension และค่า GFR ที่ตรวจวัดได้

ในทางทฤษฎีแล้วภาวะ glomerular hyperfiltration ที่นำไปสู่ glomerular hypertension จนเป็นสาเหตุให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อไต และนำไปสู่ผลเสียต่อการทำงานของไตในระยะยาว ควรเป็นการกรองที่มากขึ้นในระดับหน่วยไต (nephron) หนึ่ง ๆ (single nephron GFR, SNGFR) โดยการเพิ่มสูงขึ้นของ SNGFR นี้ไม่จำเป็นต้องตรวจพบค่า GFR สูงขึ้นเสมอไป เนื่องจากค่า GFR ที่ตรวจด้วยวิธีการปกติ เป็นการวัดอัตราการกรองของหน่วยไตทั้งหมดที่มีในผู้ป่วยรายนั้น ๆ (whole kidney GFR) จึงขึ้นกับปริมาณหน่วยไตที่หลงเหลืออยู่ในผู้ป่วยรายนั้นด้วย กล่าวคือ ค่า GFR ที่วัดได้ เท่ากับ SNGFR คูณด้วยจำนวนหน่วยไตทั้งหมดที่ผู้ป่วยมี (โดยปกติมนุษย์มีหน่วยไต 1,000,000 หน่วยในไตแต่ละข้าง จึงทำให้มีหน่วยไตโดยรวม 2,000,000 หน่วยต่อราย ซึ่งจำนวนนี้จะลดลงเรื่อย ๆ หลังอายุ 40 ปี⁽⁴⁾) ดังอธิบายเพิ่มเติมในตารางที่ 1⁽⁶⁾ จะพบว่าภาวะ SNGFR สูงขึ้น หรือ glomerular hyperfiltration อาจมีค่า GFR รวมที่วัดได้เพิ่มขึ้นด้วย (whole kidney hyperfiltration) ซึ่งเกิดในกรณีที่ผู้ป่วยมี SNGFR ที่เพิ่มขึ้นโดยมีจำนวนหน่วยไตคงเดิม หรือลดลงเพียงเล็กน้อย เช่นในระยะแรกของผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน และผู้ที่ตั้งครมรดังจะกล่าวต่อไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสามารถมีค่า GFR ที่วัดได้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (normofiltration) หรือวัดได้ลดลง (hypofiltration) ทั้งที่มี glomerular filtration ก็ได้ ซึ่งมักพบในภาวะท้ายของการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง ที่ผู้ป่วยมีจำนวนหน่วยไตลดลงอย่างมาก หรือผู้ป่วยที่มีเนื้อไตลดลง ทั้งที่เป็นแต่กำเนิด หรือเป็นในภายหลังจากการผ่าตัด หรือการบริจาคไต⁽⁵⁾

ตารางที่ 1. แสดงค่า GFR ในระดับหน่วยไตหนึ่ง ๆ (SNGFR) และ GFR ที่วัดได้ ซึ่งเป็นผลรวมของ SNGFR ของหน่วยไตทั้งหมดที่ผู้ป่วยรายนั้นมี ในสภาวะสมมุติของผู้ป่วยที่มีปริมาณหน่วยไตต่าง ๆ กัน⁽⁶⁾

	ภาวะปกติ	ภาวะที่หน่วยไตลดลง เหลือร้อยละ 75	ภาวะที่หน่วยไตลดลง เหลือร้อยละ 25
ภาวะที่หน่วยไตลดลงเหลือ ร้อยละ 25	2,000,000 (1,000,000 หน่วย ในไตแต่ละข้าง)	1,500,000	500,000
GFR ที่วัดได้ (mL/min)	125	125	40
SNGFR (nL/min)	62.5	83.3	80
ปริมาณปัสสาวะที่ขับ โดยเฉลี่ย (mL/min)	1.5	1.5	1.5
ปริมาณปัสสาวะที่ขับโดยเฉลี่ย ต่อหนึ่งหน่วยไต (nL/min)	0.75	1	3.0

GFR: glomerular filtration rate, mL/min: มิลลิลิตรต่อนาที, nL/min: นาโนลิตรต่อนาที, SNGFR: single nephron glomerular filtration rate

จากตารางที่ 1 จะพบว่าภาวะ glomerular hyperfiltration นี้แท้จริงแล้วเป็นคุณสมบัติของหน่วยไต ที่สามารถเพิ่มอัตราการกรองขึ้นไปได้ เพื่อตอบสนองต่อภาวะบางอย่าง เช่น ภาวะติ่งเครียดของร่างกาย หรือภายหลังอาหาร (postprandial hyperfiltration) โดยที่ไม่จำเป็นต้องมีการลดลงของปริมาณหน่วยไต อย่างไรก็ตาม ภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติคือ เมื่อมีการลดลงของหน่วยไตในผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือโรคไตเรื้อรังจากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม หน่วยไตที่ยังเหลือที่ยังทำงานได้อยู่ จะเพิ่มอัตราการกรองในแต่ละหน่วยหรือ SNGFR เพื่อพยายามทำให้ GFR โดยรวมของผู้ป่วยยังอยู่ในระดับที่ปกติ อันจะช่วยให้การควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่ รวมถึงของเสียอื่น ๆ ยังคงเกิดได้ใกล้เคียงกับภาวะปกติมากที่สุด (ซึ่ง glomerular hyperfiltration ในภาวะไตวายเหล่านี้ อาจเรียกว่า renal functional reserve หรือ RPF ซึ่งสามารถตรวจวัดได้ และการที่มี RPF นี้ จะสัมพันธ์กับการฟื้นตัวจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้ดี ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี RPF น้อย มักเป็นผู้ที่เคยมีการลดลงของเนื้อไตมาก่อน และมักฟื้นตัวจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้ยากกว่า⁽⁷⁾) ดังนั้นจะเห็นว่า ในช่วงแรกของภาวะไตวายเฉียบพลันหรือโรคไตเรื้อรัง ค่า GFR ที่วัดได้จะยังคงปกติ แม้จะมีภาวะ glomerular hyperfiltration และเกิดแรง

กระทำต่อหน่วยไตแต่ละหน่วยที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บได้แล้วดังจะกล่าวต่อไป ทำให้แพทย์ผู้ดูแลอาจไม่สังเกตเห็นอันตรายที่เกิดขึ้นนี้ และไม่ได้ให้การรักษาอย่างทันที่ อย่างไรก็ตาม หากจำนวนหน่วยไตลดลงจนถึงระดับหนึ่ง โดยประมาณจากข้อมูลการชันสูตรในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เสียชีวิต คือเมื่อจำนวนหน่วยไตลดลงเกินร้อยละ 50 จากภาวะปกติ จึงจะเริ่มตรวจพบการลดลงของ GFR โดยรวมที่วัดได้⁽⁸⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการค้นพบในผู้ป่วยโรคไตซึ่งควรมีหน่วยไตเหลือเพียงประมาณร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนบริจาคไต แต่กลับพบว่าทั้งค่า GFR และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (effective renal plasma flow, ERPF) อยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 60-70 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนบริจาคไต แสดงให้เห็นว่าแม้ในภาวะที่จำนวนหน่วยไตลดลงจนตรวจพบค่า GFR โดยรวมลดลงก็ตาม ในระดับหน่วยไตแต่ละหน่วยก็ยังคงมีการปรับตัวที่ทำให้เกิด glomerular hyperfiltration อยู่โดยตลอด⁽⁹⁾

มีข้อสังเกต 2 ประการ ประการแรก คือ วิธีการดั้งเดิมที่พิจารณาเพียงค่า GFR ที่ลดลงในการวินิจฉัยความผิดปกติของไตอาจไม่เพียงพอ เนื่องจากไม่มีความไวเพียงพอ จากที่แสดงข้างต้นว่าหากตรวจพบค่า GFR ลดลง มักสัมพันธ์กับจำนวนหน่วยไตที่ลดลงเกินร้อยละ 50 ซึ่งการรักษาในระยะนี้อาจเข้าไปในการชะลอความเสื่อมของไต นอกจากนี้ ค่า GFR ที่วัดได้ ไม่ว่าจะสูงกว่าปกติ อยู่ในช่วงปกติ หรือต่ำกว่าปกติ ก็อาจมี glomerular hyperfiltration ในระดับหน่วยไตได้อยู่ จึงอาจไม่เพียงพอหากตัดสินใจจาก GFR เพียงอย่างเดียวในการเริ่มต้นการรักษาเพื่อลดภาวะ glomerular hyperfiltration ประการที่สอง คือการพิจารณาเฉพาะ SNGFR เป็นการบ่งบอกภาวะ glomerular hyperfiltration คือการกรองสารน้ำที่เพิ่มขึ้น แต่ไม่ใช่ภาวะ glomerular hypertension เสียทีเดียว ที่พิจารณาในแง่ของความดันเลือดที่สูงขึ้น และเป็นต้นเหตุของการบาดเจ็บของหน่วยไตอย่างแท้จริง ซึ่งตัวบ่งบอกภาวะ glomerular hypertension โดยตรง คือค่าความดันเลือดภายในภายในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส (glomerular capillary hydrostatic pressure, PGC) แต่เนื่องจากเป็นค่าที่วัดโดยตรงได้ยากและไม่สะดวกในทางปฏิบัติ⁽¹⁰⁾ ประกอบกับภาวะ glomerular hyperfiltration ก็มีความสัมพันธ์กับ glomerular hypertension อย่างมาก จึงอาจอนุมานใช้ภาวะทั้งสองนี้ทดแทนกันได้

การวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration

เนื่องจากภาวะ glomerular hypertension เป็นการตรวจพบจากผลทางห้องปฏิบัติการ ตั้งแต่ระยะก่อนที่จะมีผลเสียทางคลินิกปรากฏชัดเจน การวินิจฉัยภาวะนี้จึงใช้การวัดหรือการประมาณค่า GFR เป็นหลัก อย่างไรก็ตามมีข้อพึงระวังดังที่กล่าวข้างต้น ว่าค่า GFR ที่วัดได้ เป็นผลจากหน่วยไตทั้งหมดของผู้ป่วยรายนั้น อาจจะไม่บ่งบอกถึง SNGFR อย่างแท้จริง ซึ่งตรวจวัดได้ยากกว่าในทางเวชปฏิบัติ ในปัจจุบันมีวิธีวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration หลายวิธีโดย

ในแต่ละงานวิจัยก็มีการใช้นิยามที่แตกต่างกัน ไม่ได้มีมาตรฐานที่ชัดเจน แต่ละวิธีก็มีข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. ใช้ค่า GFR จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งเป็นผลรวมของหน่วยไตทั้งหมด (whole kidney GFR) ซึ่งเป็นวิธีการที่เคยชิน และสะดวกกว่าในทางปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม มีข้อควรพิจารณาบางประการ ดังนี้

วิธีการวัด GFR การวัดโดยตรง (measured GFR) ถือเป็นมาตรฐานในการประเมินค่า GFR ทำได้โดยใช้การตรวจวัดปริมาณสารตัวแทนจากภายนอกที่ถูกรองโดยอิสระที่โกลเมอรูลัสและขจัดทางปัสสาวะของสาร (clearance technique of filtration marker) ที่เชื่อถือได้มากที่สุดคือสาร inulin และ sinistrin ซึ่งไม่นิยมใช้นอกจากในงานวิจัย โดยเฉพาะงานวิจัยในสัตว์ทดลอง สารที่นิยมใช้กันมากกว่า เช่น ^{125}I -labeled iothalamate, iohexol, ^{51}Cr labeled ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) หรือ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) ซึ่งสามารถตรวจวัดโดยวิธีทางนิวเคลียร์ได้ แต่อย่างไรก็ตาม การวัดค่า GFR โดยตรงเหล่านี้ ยังจำเป็นต้องฉีดสารตัวแทนเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย และต้องตรวจเลือดและปัสสาวะหลายครั้ง ในเวลาหลายชั่วโมงตามมาตรฐานการตรวจวัด ทำให้ใช้เวลาและทรัพยากรมากกว่า จึงใช้ในกรณีที่ต้องการความแม่นยำ หรือไม่สามารถใช้วิธีวัดทางอ้อมได้ และไม่นิยมในการตรวจผู้ป่วยในสถานการณืทั่วไป จึงมีการใช้ค่าประมาณ GFR (estimated GFR, eGFR) จากการตรวจวัดปริมาณสารที่สร้างโดยปกติอยู่แล้วในร่างกายและกรองเพื่อขับออกทางโกลเมอรูลัส เช่น ครีเอตินิน (creatinine) ที่ใช้มากที่สุดในทางเวชปฏิบัติ หรือสาร cystatin C ซึ่งใช้ในบางกรณีผู้ป่วยมีมวลกล้ามเนื้อมากหรือน้อยกว่าปกติ เนื่องจากปริมาณ creatinine ในเลือดจะมีผลเพิ่มขึ้นตามปริมาณกล้ามเนื้อได้ด้วย โดย eGFR นี้ตรวจวัดได้สะดวกกว่าด้วยการตรวจเลือดเพียง 1 ครั้ง อย่างไรก็ตามวิธีนี้เป็นการประมาณค่า GFR โดยใช้ระดับของสารที่กล่าวมา มาคำนวณโดยใช้สมการร่วมกับตัวแปรที่มาจากลักษณะทางคลินิกอื่น ๆ จากการศึกษาขนาดใหญ่ในอดีตที่เปรียบเทียบกับ measured GFR ในผู้ป่วยรายนั้น ๆ จึงทำให้มีสูตรในการประมาณ eGFR มากมาย เช่น Cockcroft-Gault formula, modification of diet in renal disease (MDRD) formula ตามเชื้อชาติต่าง ๆ หรือ epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula ซึ่งทั้งหมดนี้มีข้อจำกัดคือใช้ข้อมูลส่วนใหญ่จากผู้ป่วยที่มีค่า measured GFR ในเกณฑ์ปกติหรือต่ำ ทำให้ค่า eGFR ในช่วง GFR ที่ค่อนข้างสูงหรือสูงมีความไม่แม่นยำ โดยเฉพาะเมื่อใช้ creatinine ในการประมาณ GFR เนื่องจากเมื่อมีการกรองน้ำเลือดที่โกลเมอรูลัสมากขึ้นอาจทำให้ปริมาณเลือดไปเลี้ยงท่อไตลดลงและการขับของ creatinine ที่ท่อไตลดลง ส่งผลให้ประมาณค่า GFR ได้ต่ำกว่าความเป็นจริง และทำให้เสียโอกาสในการวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration ได้⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ในภาวะอ้วนหรือเบา

หวานก็ส่งผลต่อการขับของ creatinine ที่ท่อไตได้ ดังนั้นภาวะเหล่านี้ หากต้องการใช้ eGFR จึงควรใช้ค่าที่ประมาณจาก cystatin C จะได้ผลที่แม่นยำมากกว่า^(12, 13)

ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งของ eGFR คือมีการปรับให้เท่ากับผู้ป่วยที่มีขนาดตัวมาตรฐาน (normalized to body surface area) คือพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. ซึ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนซึ่งมักมีพื้นที่ผิวกายสูงกว่านี้มากอาจจะทำให้ค่า eGFR ต่ำกว่า GFR จริงของผู้ป่วย และพลาดการวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration ซึ่งพบได้บ่อยและมีความสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ มีการศึกษายืนยันว่าการใช้ค่า eGFR โดยที่ไม่ต้องปรับตามพื้นที่ผิวกาย (de-indexed GFR) หรือการใช้ Cockcroft-Gault formula โดยใช้น้ำหนักตัวที่ปรับตามส่วนสูง (adjusted ideal body weight) มีความสัมพันธ์กับ measured GFR มากกว่าการใช้ eGFR ตามปกติ⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ สมการที่ใช้คำนวณค่าพื้นที่ผิวกายบางสมการ เช่น DuBois and Dubois formula ก็อาจไม่เที่ยงตรงในผู้ป่วยโรคอ้วนรุนแรง⁽¹⁵⁾

ค่า GFR จุดตัดที่ใช้วินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration มีตั้งแต่การใช้ค่าเดียวกับผู้ป่วยทุกราย โดยแต่ละการศึกษาใช้ค่าที่ต่างกัน มีตั้งแต่ 125-175 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. ในผู้ป่วยที่มีไตที่ทำงานได้ดีทั้ง 2 ข้าง อย่างไรก็ตามคำนิยามนี้มีข้อจำกัดคือไม่ได้พิจารณาค่า GFR ที่ลดลงตามอายุ (เริ่มลดลงตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไปในผู้มีสุขภาพดี⁽⁴⁾) หมายความว่าแม้ค่า GFR ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้สูงอายุ ก็ไม่อาจสรุปว่าไม่มีภาวะ glomerular hyperfiltration⁽¹⁶⁾ ไม่ได้พิจารณาการเปลี่ยนแปลงของ GFR ในแต่ละช่วงของวัน และในแต่ละวัน และไม่ได้พิจารณาความแตกต่างของ GFR ระหว่างเชื้อชาติ ดังนั้นจึงมีผู้แนะนำให้กำหนดจุดตัดของ **GFR ที่มากกว่าค่าเฉลี่ยของผู้ที่มีอายุและเพศเดียวกัน ไปเกิน 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือมากกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 95** ซึ่งมีความเหมาะสมแต่ละประชากรมากกว่า แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลค่า GFR ปกติในประชากรนั้น ๆ ที่อายุต่าง ๆ โดย Okada และคณะในปี ค.ศ. 2012 ได้ศึกษาค่า GFR ในชาวญี่ปุ่นสุขภาพดีในช่วงอายุต่าง ๆ จำนวน 30,426 รายเพื่อใช้อ้างอิงในการวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration ซึ่งอาจนำมาใช้กับประชากรไทยได้ ดังตารางที่ 2⁽¹⁷⁾

อย่างไรก็ตาม ไม่ว่าจะใช้ GFR ที่วัดหรือประมาณด้วยวิธีใด การใช้ whole kidney GFR ก็ยังอาจไม่สอดคล้องกับ SNGFR เสมอไปดังได้กล่าวแล้ว ดังนั้นการใช้ GFR แต่เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอสำหรับการวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration

ตารางที่ 2. ค่า eGFR ที่เปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 95 ในประชากรชาวญี่ปุ่นที่มีสุขภาพดี ในช่วงอายุต่าง ๆ⁽¹⁷⁾

ช่วงอายุ (ปี)	ค่า eGFR ที่มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 95 (มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตรม.)	
	เพศชาย	เพศหญิง
20-29	117	129
30-39	108	116
40-49	103	106
50-59	98	101
60-69	95	95
70-79	96	90

eGFR: estimated glomerular filtration rate

2. ใช้ค่า filtration fraction ที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากค่า filtration fraction ของโกลเมอรูลัสนี้คำนวณได้จากร้อยละของ GFR ต่อ ERPF ดังนั้นในภาวะที่มี GFR มีสัดส่วนสูงกว่า ERPF (โดยค่าสัมบูรณ์ของ GFR และ ERPF จะมากขึ้น เท่าเดิม หรือลดลงก็ได้ขึ้นกับจำนวนหน่วยไตที่เหลืออยู่ในขณะนั้น) ซึ่งเป็นภาวะที่น่าจะมี glomerular hypertension และสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่ดีต่อการทำงานของไตในระยะยาวดังจะกล่าวต่อไป จะทำให้ค่า filtration fraction เพิ่มขึ้นได้โดยใช้ค่าอ้างอิงคือ ร้อยละ 17.7 ± 2.8 ซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มตัวอย่างวัย 22-28 ปีที่มีสุขภาพดี⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตาม การหาค่า filtration fraction ยังคงจำเป็นต้องใช้ clearance technique ในการประเมินเช่นเดียวกับ measured GFR ทำให้ไม่สะดวกเท่ากับการใช้ eGFR โดยนอกจากใช้สารตัวแทนที่กรองผ่านโกลเมอรูลัสแล้ว จะต้องหา ERPF โดยเลือกใช้สารที่ถูกขับออกจากกระแสเลือดที่ผ่านไตเพียง 1 ครั้งเกือบทั้งหมด ทั้งที่โกลเมอรูลัส และการขับเพิ่มที่ท่อไต (ส่วนมากเกิดที่ท่อไตส่วนต้น) เช่น สาร para-aminohippuric acid (PAH), radioiodine-labeled hippuran หรือ ^{99m}Tc-labeled mercaptoacetyltriglycine (MAG) ซึ่งถูกกำจัดออกจากระบบเลือดที่ผ่านไต 1 ครั้ง (renal plasma flow) ปริมาตรร้อยละ 90, 75 และ 55 ตามลำดับ (ซึ่งร้อยละเหล่านี้อาจนำมาใช้คำนวณเพื่อปรับจากค่า ERPF เป็น renal plasma flow ทั้งหมดที่แท้จริง แต่อาจอนุโลมใช้ค่า ERPF ได้เนื่องจากมีแค่แตกต่างกันไม่มาก โดยเฉพาะกรณีสาร PAH) และยังมีข้อจำกัดในผู้ที่มีท่อไตทำงานผิดปกติหรือมีการบาดเจ็บของไต ที่ทำให้การขับสารต่าง ๆ โดยท่อไตส่วนต้นเปลี่ยนแปลงไป⁽¹⁵⁾ และค่าอ้างอิงในผู้ที่มีอายุมากกว่า 22-25 ปีก็อาจไม่เท่ากับร้อยละ 17.7 ได้

3. การวัด glomerular capillary hydrostatic pressure (P_{GC}) ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะ glomerular hypertension อย่างแท้จริง มากกว่า filtration fraction หรือ SNGFR ดังกล่าวแล้ว อย่างไรก็ตาม ยังไม่สามารถวัด P_{GC} โดยตรงได้ในมนุษย์ เนื่องจากต้องใช้เข็มขนาดเล็กใส่ลงไปภายในหลอดเลือด (micropuncture technique) จึงต้องใช้สมการโกเมซ (Gomez equation) ในการคำนวณทางอ้อม ซึ่งสามารถคำนวณความต้านทานของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าและออกจากโกลเมอรูลัสได้ด้วย โดยใช้ระดับโปรตีนในเลือด ค่า GFR และ ERPF ที่วัดได้จาก clearance technique (ดังนั้นจะเห็นว่ายังคงต้องตรวจเลือดและปัสสาวะหลายครั้งและใช้เวลามากเช่นเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ eGFR) นอกจากนี้ยังมีค่าสัมประสิทธิ์การกรองของโกลเมอรูลัส (gross filtration coefficient: KFG) ซึ่งใช้ข้อมูลจากในสัตว์ทดลองเป็นหลัก แต่ไม่มีค่าที่วัดได้โดยตรงในมนุษย์ จึงอาจทำให้สมการดังกล่าวมีข้อจำกัดในการนำมาใช้จริง⁽¹⁰⁾

4. การประเมิน renal functional reserve (RPF) โดยให้ผู้ป่วยรับประทานโปรตีนในปริมาณ 1-1.2 ก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. และเปรียบเทียบค่า creatinine clearance ก่อนการทดสอบและภายใน 3 ชั่วโมง โดยมีสมมติฐานว่าในผู้ที่มี glomerular hyperfiltration อยู่แล้วจะไม่สามารถตรวจพบ RPF เพิ่มเติมได้อีก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีค่าจุดตัดของการเปลี่ยนแปลงของ creatinine clearance ที่ชัดเจนในการวินิจฉัย glomerular hyperfiltration ต่างจากที่ใช้ในการประเมินพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันดังจะกล่าวต่อไป นอกจากนี้การที่ไม่พบ RPF อาจมาจากสาเหตุอื่นได้ เช่นมีการทำงานของไตแย่งลงและมีจำนวนหน่วยไตลดลงมาก จึงไม่พบ RPF ที่พอเพียงจะตรวจวัดได้ จึงยังไม่เป็นที่นิยมในกรณีนี้⁽⁷⁾

พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของภาวะ glomerular hyperfiltration

เลือดจากหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงไต (renal artery) จะแตกเป็นแขนงย่อยอีกหลายชั้น จนกลายเป็นหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัส (afferent arteriole) และแตกแขนงเป็นหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส ซึ่งการกรองน้ำเลือดจะเกิดที่ตำแหน่งนี้ ก่อนที่จะมีการรวมตัวกันของหลอดเลือดฝอยกลายเป็นหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากโกลเมอรูลัส (efferent arteriole) และกลายเป็นหลอดเลือดฝอยโดยรอบท่อไต (peritubular capillary) เพื่อหล่อเลี้ยงและแลกเปลี่ยนสารกับท่อไตส่วนต่าง ๆ (ซึ่งโดยมากเป็นการดูดน้ำและเกลือมากกว่า โดยเฉพาะที่ท่อไตส่วนต้น ซึ่งมีการดูดน้ำกลับเป็นปริมาณมาก) โดยตามทฤษฎีแล้ว สิ่งที่กำหนด ERPF คือ ความต้านทานโดยรวมของหลอดเลือดภายในไตทั้งหมด รวมถึงหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าและออกจากโกลเมอรูลัสด้วย ดังนั้นหากมีการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยเหล่านี้ จะทำให้ ERPF ลดลงได้ แต่หากพิจารณา GFR จะมีความซับซ้อนมากกว่านั้น กล่าวคือ จำเป็นต้องพิจารณาตามหลักแรง

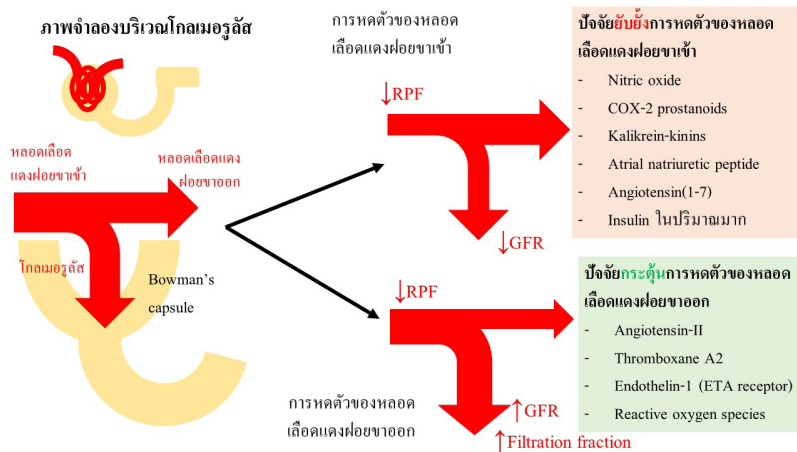
ของ สตาร์ลิง (Starling equation) คือ

ปริมาณสารน้ำที่กรองผ่านหลอดเลือด = ค่าสัมประสิทธิ์ของการกรอง x แรงกระทำสุทธิ

โดยแรงกระทำสุทธิ (net filtration pressure) นี้ เกิดขึ้นจากการหักล้างกันระหว่างแรงดันจากของเหลว (hydrostatic pressure) และแรงที่โปรตีนดึงน้ำเข้าหา (oncotic pressure) จากทั้งฝั่งภายในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส และฝั่งภายในแคปซูลที่ล้อมรอบโกลเมอรูลัส (Bowman's capsule) ซึ่งเกิดจากของเหลวที่ผ่านการกรองออกมาและไม่ถูกดูดกลับโดยท่อไต ยกตัวอย่างเช่น หากมีปริมาณเลือดอยู่ในโกลเมอรูลัสมากขึ้นจะเพิ่มแรงดันจากของเหลวภายในโกลเมอรูลัส และทำให้มีของเหลวเคลื่อนที่ออกสู่ Bowman's capsule มากขึ้น (คือมี GFR เพิ่มขึ้นนั่นเอง) หรือหากท่อไตมีการดูดซึมสารน้ำกลับเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น จนเหลือของเหลวภายในท่อไตลดลง จะลดแรงดันจากของเหลวที่ต้านทานกับแรงดันจากของเหลวภายในหลอดเลือดโกลเมอรูลัส และเพิ่ม GFR ได้เช่นกัน (พบภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานหรือผู้ที่รับประทานโปรตีนในปริมาณสูง เนื่องจากท่อไตต้องดูดกลับกลูโคสและกรดอะมิโนไปพร้อมกับไอออนโซเดียม อันจะทำให้มีการดูดกลับสารน้ำตามไปด้วย จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด glomerular hyperfiltration ร่วมกับกลไกย้อนกลับจากท่อไตดังจะกล่าวต่อไป) ในทางตรงกันข้าม หากใช้ยาที่ลดการดูดกลับของกลูโคสที่ท่อไตส่วนต้น เช่นยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter inhibitors ก็จะทำให้ยังมีทั้งกลูโคส ไอออนโซเดียม และสารน้ำคงเหลือภายในท่อไตมากขึ้น และเพิ่มแรงดันจากของเหลวภายในท่อไตซึ่งส่งต่อไปถึง Bowman's capsule ทำให้มีแรงต้านทานแรงดันจากของเหลวภายในหลอดเลือดโกลเมอรูลัสมากขึ้นและลด GFR ได้ ยาในกลุ่มนี้จึงช่วยลดภาวะ glomerular hyperfiltration ได้ (ซึ่งโปรตีนที่ใช้ในการดูดกลับกลูโคสที่ 2 ชนิดย่อยคือ sodium-glucose cotransporter-1 ซึ่งมีบทบาทประมาณร้อยละ 10 และ sodium-glucose cotransporter-2 ซึ่งมีบทบาทประมาณร้อยละ 90 ในการดูดกลับกลูโคส และพบที่ท่อไตส่วนต้นกว่า โดยยาที่นิยมใช้ในปัจจุบันจะยับยั้งชนิด sodium-glucose cotransporter-2 มากกว่า จึงเรียกว่า sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors หรือ SGLT2i) อย่างไรก็ตาม ค่า GFR อาจเพิ่มขึ้นโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเลือดในหลอดเลือดโกลเมอรูลัสได้เช่นกัน ในกรณีที่หลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสมีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงไปให้มีการกรองของน้ำเลือดได้มากขึ้น กล่าวคือมีการเพิ่มขึ้นของค่าสัมประสิทธิ์ของการกรองนั่นเอง เช่นที่พบในโรคเลือดบางชนิดดังจะกล่าวต่อไป^(6, 15)

เมื่อพิจารณาผลของการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าและออกจากโกลเมอรูลัส ต่อ GFR จะแตกต่างจากผลต่อ ERPF ที่การหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยทั้ง 2 ตำแหน่งจะทำให้ ERPF ลดลง แต่การหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัส จะทำให้ GFR ลดลง เนื่องจากมีปริมาณเลือดเข้าสู่โกลเมอรูลัสลดลง แต่การหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากโกลเมอรูลัส หากหดตัวในปริมาณไม่มาก จะทำให้ GFR สูงขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากเลือดที่เข้ามาในโกล

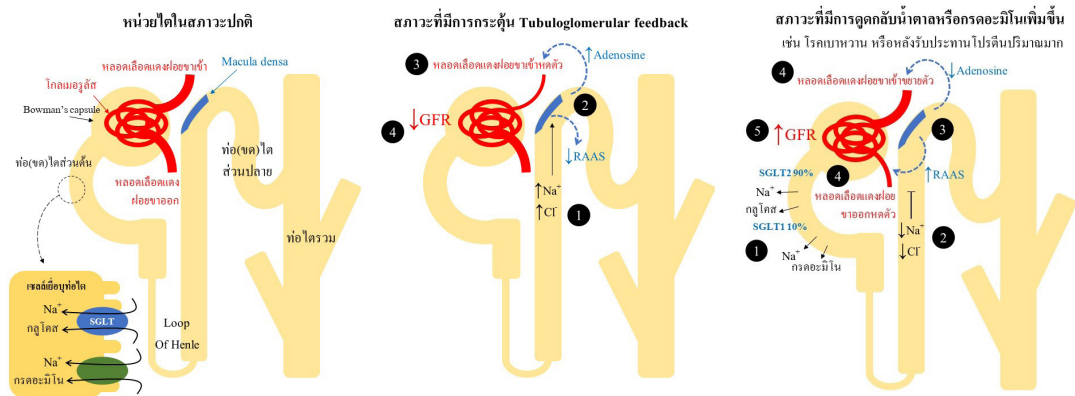
เมอรูลัสจากหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าที่ยังคงปกติ จะออกจากโกลเมอรูลัสได้ลดลง จึงมีเลือดคั่งอยู่ภายในโกลเมอรูลัสมากขึ้น อย่างไรก็ตามหากหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากโกลเมอรูลัสหดตัวอย่างรุนแรง ก็จะทำให้ GFR ลดลงได้เนื่องจาก ERPF ที่ลดลงอย่างมาก (โดยทั่วไปถือว่าการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากโกลเมอรูลัสทำให้ GFR ลดลง) ดังนั้นเมื่อกำหนดค่า filtration fraction จะพบว่าเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นจุดที่แตกต่างจากที่พบในการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัส (โดยภาวะ glomerular hyperfiltration ที่มี filtration fraction เพิ่มขึ้นด้วย จะยิ่งเพิ่มความรุนแรงของ glomerular hypertension และเกิดการบาดเจ็บต่อโกลเมอรูลัสได้มากกว่ากรณีที่ค่า filtration fraction ปกติหรือลดลง) มีสารต่าง ๆ จำนวนมากที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยทั้ง 2 ตำแหน่ง ดังรูปที่ 1^(6, 15) อย่างไรก็ตาม พึงระวังว่าในบางสภาวะอาจมีการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยทั้ง 2 ตำแหน่งได้ ซึ่งผลต่อ filtration fraction จะมากหรือน้อยขึ้นกับผลของการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยที่ตำแหน่งใดที่โดดเด่นกว่า นอกจากนี้จากรูปที่ 1 มีข้อควรสังเกตุว่า การกระตุ้นระบบฮอริโมน renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) จากสาเหตุใด ๆ ทำให้มีสาร angiotensin II เพิ่มมากขึ้น ซึ่งมีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากโกลเมอรูลัสมากกว่าหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัส ทำให้เกิด glomerular hyperfiltration และเพิ่ม filtration fraction ได้ ดังนั้นการใช้ยาที่มีผลยับยั้ง RAAS จึงช่วยลดภาวะ glomerular hyperfiltration ได้⁽⁶⁾



รูปที่ 1. ผลของการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าและขาออกจากโกลเมอรูลัสต่อ RPF, GFR และ filtration fraction รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการดังกล่าว^(6, 15) โดยได้แสดงปัจจัยที่ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัส ซึ่งจะทำให้ RPF และ GFR เพิ่มขึ้น ส่วนปัจจัยที่กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากโกลเมอรูลัสจะทำให้ RPF ลดลงแต่ GFR เพิ่มขึ้น

COX-2: cyclooxygenase-2, ETA receptor: endothelin A receptor, GFR: glomerular filtration rate, RPF: renal plasma flow)

กลไกทางสรีรวิทยาที่สำคัญอีก 1 กลไกในการควบคุมปริมาณเลือดที่เข้าสู่โกลเมอรูลัส และทำให้เกิด glomerular hyperfiltration ได้คือกลไกย้อนกลับจากท่อไต (tubuloglomerular feedback, TGF) ดังแสดงกลไกในรูปที่ 2 กล่าวคือในสภาวะปกติ หากมีการกรองที่โกลเมอรูลัสเพิ่มมากขึ้น จะมีไอออนโซเดียมและคลอไรด์ (ซึ่งบ่งบอกถึงปริมาณสารน้ำ) ภายในท่อไตมากขึ้น ซึ่งหากท่อไตส่วนต้นไม่ได้ดูดกลับมากนัก จะเหลือสารเหล่านี้ไปถึงเซลล์ท่อไตชนิดพิเศษที่อยู่ในช่วงต้นของท่อไตขดส่วนปลาย (distal convoluted tubule) หรือช่วงท้ายสุดของส่วนหนาขาขึ้น (thick ascending limb) ของ loop of Henle ที่เรียกว่า macula densa ซึ่งจะทำหน้าที่รับรู้ปริมาณไอออนโซเดียมและคลอไรด์ ว่ามากขึ้น และส่งสัญญาณย้อนกลับไปยังบริเวณหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัสซึ่งวางตัวอยู่บริเวณใกล้เคียงกัน (paracrine signaling) ผ่านสารสื่อสัญญาณอะดีโนซีน (adenosine) เป็นหลัก ทำให้หลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัสหดตัวและทำให้ GFR ลดลง อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ท่อไตส่วนต้นต้องมีการดูดกลับกลูโคสหรือกรดอะมิโนมากขึ้น เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน หรือรับประทานโปรตีนในปริมาณสูง จะทำให้มีการดูดไอออนโซเดียมร่วมกับสารเหล่านี้กลับสู่ร่างกาย พร้อมกับสารน้ำบางส่วน ทำให้เหลือไอออนโซเดียมเหลืออยู่ภายในท่อไตน้อยลง และไปถึง macula densa ลดลง ทำให้ยับยั้ง TGF และทำให้ GFR เพิ่มขึ้นจากสภาวะปกติ เนื่องจากมีการขยายตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าไต จึงทำให้พบ glomerular hyperfiltration ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้⁽⁶⁾ ดังนั้นยาหรือการรักษาชนิดใดที่มีการศึกษาว่าช่วยเพิ่มการกระตุ้น TGF ก็อาจเกิดผลดีจากการลด glomerular hyperfiltration ได้⁽¹⁵⁾



รูปที่ 2. แสดงกลไกทางสรีรวิทยาของ tubuloglomerular feedback และการเปลี่ยนแปลงไปในโรคเบาหวานหรือผู้ที่รับประทานโปรตีนปริมาณมาก⁽⁶⁾

Cl⁻: chloride ion, GFR: glomerular filtration rate, Na⁺: sodium ion, RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system, SGLT: sodium-glucose transporter)

กลไกที่ภาวะ glomerular hyperfiltration ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไต

ภาวะที่มีปริมาณเลือดทั้งในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส และน้ำเลือดที่ผ่านการกรอง ออกสู่ช่องว่างภายใน Bowman's capsule และท่อไตเพิ่มขึ้น ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ พลศาสตร์การไหลเวียนเลือด (hemodynamic) และพลศาสตร์ของสารน้ำ (hydrodynamic) ทั้ง ต่อโครงสร้างของโกลเมอรูลัส และท่อไตส่วนต่าง ๆ จนนำไปสู่การปรับตัวทั้งที่เหมาะสม (adaptive response) และไม่เหมาะสม (maladaptive response) และทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ส่วนต่าง ๆ ของไตได้ ซึ่งการตอบสนองของเซลล์ต่าง ๆ ภายในไตนี้ เกิดจากการแปลงสิ่งกระตุ้นเชิงกลให้ กลายเป็นสัญญาณทางเคมี เพื่อกระตุ้นกระบวนการต่าง ๆ ภายในเซลล์ (mechanotransduction) ซึ่งมีการศึกษาพบการเพิ่มขึ้นของสารตัวกลางต่าง ๆ เช่น mitogen-activated protein kinase, prostaglandins, angiotensin II, mammalian target of rapamycin (mTOR), transforming growth factor- β (TGF- β) ซึ่งมีผลกระตุ้นการเกิดพังพืด (fibrosis) ด้วย โดยอาจเรียกภาวะนี้รวม ๆ ว่า adaptive nephropathies หรือ hyperfiltration nephropathies⁽¹⁹⁾

ที่โกลเมอรูลัส เมื่อมีปริมาณเลือดไหลผ่านมากขึ้นจะทำให้เกิดความเครียดเชิงกล (mechanical stress) ต่อผนังหลอดเลือดฝอย ทั้งความเครียดจากแรงดึง (tensile stress) ในทิศทางการกระทำตั้งฉาก และทิศทางการขยายตัวในแนวรอบวง (circumferential) ของผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดแรงกระทำต่อโครงสร้างที่เป็นส่วนหนึ่งของการกรองทั้งหมด (filtration barrier) ได้แก่ เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial cells), เยื่อฐานของโกลเมอรูลัส (glomerular basement membrane, GBM) และเซลล์ที่ล้อมรอบหลอดเลือดฝอย (podocyte) นอกจากนี้ยังมีความเครียด จากแรงเฉือน (shear stress) ซึ่งเกิดจากแรงจากการเคลื่อนไหลของเลือดไปในทิศทางขนานกับ ผนังหลอดเลือดฝอย ซึ่งกระทำต่อเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และขณะที่น้ำเลือดที่ผ่านการกรอง เคลื่อนที่ผ่านแขนงของ podocyte (filtration slit between foot processes of the podocytes) ออกสู่ Bowman's capsule ก็จะทำให้เกิดความเครียดจากแรงเฉือนต่อ podocyte ด้วยเช่นกัน โดย ความเครียดจากแรงดึง จะขึ้นอยู่กับรัศมีของหลอดเลือดฝอย ความหนาของหลอดเลือดฝอย และแรงดันจากเลือดภายในหลอดเลือดฝอย ในขณะที่ความเครียดจากแรงเฉือน จะขึ้นอยู่กับ ความเร็วในการเคลื่อนที่ของเลือด ความชันของเลือด และความหนาของลำน้ำ (fluid column) ที่ เคลื่อนที่ผ่าน podocyte⁽¹⁹⁾

จากความเครียดเชิงกลที่กล่าวมา ทำให้เกิดการขยายของ GBM ทั้งจากความยืดหยุ่น ของ GBM และดึง GBM จากบริเวณรอบ ๆ แกน (mesangium) ของโกลเมอรูลัส รวมถึงทำให้ แขนง (foot process) ของ podocyte จำเป็นต้องยืดขยายขนาดตามด้วย ดังที่พบมานานแล้วจาก การตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยที่มีภาวะ glomerular hypertension เช่นผู้ป่วยโรคเบาหวาน หรือโรคอ้วน ว่าโกลเมอรูลัสจะขยายขนาดขึ้น และอาจพบการขยายขนาดของ podocyte ด้วย

(adaptive podocyte hypertrophy)⁽²⁰⁾ อย่างไรก็ตาม podocyte มีความสามารถในการขยายขนาดที่น้อยกว่าการขยายขนาดของ GBM ทำให้ในที่สุดจะเกิดการพยายามยึดเกาะกันของ foot process ของ podocyte (foot process effacement) ซึ่งทำให้คุณสมบัติการกรองของโกลเมอรูลัสเสียไปและพบโปรตีนโดยเฉพาะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะมากขึ้นได้ อย่างไรก็ตามหากภาวะ hyperfiltration ดำเนินต่อไป podocyte ที่ขยายตัวตาม GBM ไม่ทันก็อาจหลุดลอกออกจาก GBM ได้ (podocyte detachment) ประกอบกับจะมีน้ำเลือดที่ถูกกรองออกมาบางส่วนเคลื่อนที่แทรกผ่านไประหว่าง podocyte และ GBM (ในภาวะปกติจะมีน้ำเลือดเพียงร้อยละ 60 เคลื่อนที่ในเส้นทางนี้ และส่วนที่เหลือจะเคลื่อนที่ไประหว่าง foot process ตามปกติ) จึงทำให้มีการหลุดลอกของ podocyte ได้ง่ายขึ้น และเกิดการคั่งของของเหลวได้ (pseudocyst formation) ในภาวะปกติ podocyte จะเป็นตัวป้องกันไม่ให้หลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสไปติดกับผนังของ Bowman's capsule (หรือเรียกว่า parietal epithelial cell) ดังนั้นเมื่อมีการหลุดลอกของ podocyte จะทำให้โครงสร้างทั้งสองยึดติดกันง่ายขึ้น (synechia formation) และนำไปสู่การเกิดพังผืดในบางส่วนของโกลเมอรูลัส ซึ่งลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิที่กล่าวมานี้ คือ ลักษณะที่พบได้ในโรค focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) นั่นเอง⁽¹⁹⁾ โดย FSGS ชนิดที่เป็นผลจาก hyperfiltration (secondary FSGS) นี้ อาจเรียกว่า adaptive FSGS ซึ่งลักษณะทางพยาธิสภาพที่พบมีความคล้ายคลึงกับภาวะ FSGS ที่เกิดจากความผิดปกติของไต (primary FSGS) ที่มักพบ foot process effacement แบบทั่วไป (diffused) และมีอาการแสดงของโรคเนโฟรติก (nephrotic syndrome) ชัดเจน และเกิดอย่างรวดเร็ว เช่น อาการบวม ในขณะนี้ ผู้ป่วย adaptive FSGS มักมีเพียงแอลบูมินรั่วในปัสสาวะปริมาณมากโดยไม่มีอาการบวม อาการเกิดแบบค่อยเป็นค่อยไป เกิดโรคไตเรื้อรังได้มากเนื่องมาจากภาวะ glomerular hyperfiltration ที่เป็นต้นเหตุ ทางพยาธิวิทยาอาจพบโกลเมอรูลัสมีขนาดใหญ่ขึ้น และ foot process effacement มักพบเพียงบางส่วน (focal) ตามพยาธิกำเนิดของโรค⁽³⁾

นอกจากผลต่อโกลเมอรูลัสแล้ว ปริมาณน้ำเลือดที่ผ่านการกรองมากขึ้นและส่งต่อไปยังท่อไต ก็ทำให้เกิดแรงเฉือนกระทำต่อผิวของเซลล์เยื่อ Bowman's capsule และท่อไตส่วนต้นด้วยเช่นกัน โดยกระตุ้นที่ขนขนาดเล็ก (microvilli) ที่ผิวเซลล์และทำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ไปกระตุ้นการทำงานของโปรตีนที่ใช้ในการดูดซึมสารน้ำหลายชนิด เช่น sodium-hydrogen exchanger 3 (NHE3) ที่ผิวเซลล์ด้านที่ติดกับภายในท่อไต และ sodium-bicarbonate cotransporter ที่ฐานของเซลล์ด้านที่ติดกับหลอดเลือด รวมถึงมีการขยายขนาดของเซลล์เพื่อเพิ่มการดูดซึมไอออนโซเดียมและสารน้ำที่มีปริมาณมากขึ้น แต่ก็ทำให้เซลล์เยื่อท่อไตมีการใช้พลังงานในการขนส่งสารและต้องการออกซิเจนมากขึ้น จนอาจทำให้เกิดการขาดออกซิเจนของเนื้อไตส่วนนอกที่มีท่อไตเหล่านี้อยู่มาก (renal cortical hypoxia) รวมทั้งการดูดกลับกรดอะมิโน แอลบูมิน และ

ไ้ปิดที่จับตัวกับโปรตีนโดยเซลล์ท่อไตส่วนต้นที่มากขึ้น ก็สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์สารตัวกลางการอักเสบ (cytokine) และสารกระตุ้นการเติบโต (growth factor) ต่าง ๆ มากขึ้น ซึ่งกระบวนการทั้งหมดสามารถนำไปสู่การตายของเซลล์ต่าง ๆ ภายในเนื้อไต (apoptosis) และการเกิดพังผืดในเนื้อไต (tubulointerstitial fibrosis) ได้⁽¹⁹⁾ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า แม้ว่าแนวคิดเริ่มต้นเกี่ยวกับการดำเนินของโรคไตเรื้อรังจะให้ความสำคัญกับภาวะ glomerular hyperfiltration กล่าวคือ เริ่มจากโรคหรือภาวะใด ๆ ทั้งที่มีแต่กำเนิดและที่เกิดขึ้นในภายหลัง ทำให้มีจำนวนหน่วยไตลดลงจากเดิม และหน่วยไตที่เหลือจำเป็นต้องมีภาวะ glomerular hyperfiltration เพื่อคงให้ระดับ GFR โดยรวมยังไม่ต่ำจนเกินไป แต่ SNGFR ที่เพิ่มขึ้นนี้จะนำไปสู่การบาดเจ็บของโกลเมอรูลัสและเกิด adaptive FSGS จนทำให้โกลเมอรูลัสบางส่วนเสียหายไป และมีจำนวนหน่วยไตที่ทำงานได้เหลือน้อยลงอีก ภาวะ glomerular hyperfiltration จึงยังคงเกิดอยู่ตลอด และจำนวนหน่วยไตก็ลดลงเรื่อย ๆ สอดคล้องกับการดำเนินของโรคไตเรื้อรังเป็นระยะที่มากขึ้น จนอาจต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตในที่สุด แต่ความรู้ที่เพิ่มขึ้นจากงานวิจัยต่าง ๆ โดยเฉพาะในสัตว์ทดลอง ทำให้พบว่าการดำเนินของโรคไตเรื้อรังอาจมีความซับซ้อนมากกว่านั้น มีผลกระทบต่อทั้งโกลเมอรูลัส ท่อไต เนื้อตาส่วนอื่น (interstitium) รวมถึงระบบหลอดเลือดภายในไต มีไซโทพริสสภาพเฉพาะที่โกลเมอรูลัสเท่านั้น และมีหลายกลไกที่เชื่อมโยงกันไม่ใช่เพียง glomerular hyperfiltration เช่น การอักเสบ ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน การขาดออกซิเจน การทำงานที่หนักขึ้นของท่อไตในหน่วยไตที่หลงเหลืออยู่ ซึ่งมีความเชื่อมโยงกัน โดยกระบวนการต่าง ๆ ประกอบขึ้นจากสารตัวกลางหลายชนิดและสารชนิดหนึ่ง อาจมีบทบาทต่อหลายกลไก เช่น RAAS โดยเฉพาะ angiotensin II นอกจากนี้จะมีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากไต จนทำให้เกิดภาวะ glomerular hyperfiltration แล้ว ยังพบว่ากระตุ้นการอักเสบและการเกิดพังผืดในไตด้วย⁽²¹⁾ จึงเป็นที่มาของคำถามการวิจัยว่า จริง ๆ แล้วการรักษาภาวะ glomerular hyperfiltration เพียงอย่างเดียว จะสามารถชะลอการดำเนินของโรคไตเรื้อรังได้มากน้อยเพียงใด รวมถึงการรักษาที่ช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ เช่น RAAS inhibitor หรือ SGLT2i นั้นเกิดจากผลของการลด glomerular hyperfiltration เป็นหลัก หรือเพราะช่วยในกระบวนการอื่น ๆ ของการดำเนินโรคด้วย อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ก็ยังถือว่าภาวะ glomerular hyperfiltration เป็นกระบวนการที่พบได้ลำดับแรก ๆ ของการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง และเป็นกระบวนการที่สามารถวินิจฉัยและติดตามได้ง่ายกว่ากระบวนการอื่น ๆ

หลักฐานสนับสนุนความสำคัญของภาวะ glomerular hyperfiltration และการรักษาภาวะดังกล่าว

จากกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่กล่าวมา พบว่ากลไกการบาดเจ็บต่อเนื้อไต ไปจนถึงการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง มีความซับซ้อนและเกี่ยวข้องกับโครงสร้างหลายส่วน มิใช่เพียงไกลเมอรูลัสเท่านั้น จึงทำให้เกิดคำถามสำคัญ ว่าภาวะ glomerular hyperfiltration นั้นเป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังหรือไม่ หรือเป็นเพียงจุดเริ่มต้นของภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไตเท่านั้น เช่นการมีแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ การอักเสบหรือภาวะเครียดจากออกซิเดชัน ซึ่งจะนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วย ว่าแพทย์จำเป็นต้องรีบตรวจหาภาวะ glomerular hyperfiltration และรักษาตั้งแต่เริ่มแรกจริงหรือไม่ หรือสามารถรอให้ตรวจพบความผิดปกติที่ชัดเจนแล้วจึงรักษาตามแนวทางมาตรฐานในปัจจุบัน เช่น ตรวจพบแอลบูมินรั่วในปัสสาวะตั้งแต่ 30-300 มก.ต่อวัน แล้วจึงเริ่มควบคุมความดันเลือดในเป้าหมายที่ต่ำกว่าปกติ (คือต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท) หรือใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ RAAS⁽²²⁾ ทั้งนี้เนื่องจากการรักษาหรือคัดกรองภาวะ glomerular hyperfiltration นั้นอาจเพิ่มการใช้ทรัพยากร หรือเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยาบางกลุ่มหรือการควบคุมความดันเลือดโดยไม่จำเป็น

ข้อพิจารณาประการแรก คือหลักฐานว่าผู้ที่มี glomerular hypertension เพิ่มความเสี่ยงต่อการมีแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ ตั้งแต่ระดับ 30 มก.ต่อวันขึ้นไป (moderately increased หรือเดิมเรียก microalbuminuria) หรือไม่ ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมามีทั้งที่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยโรคเบาหวานและความดันเลือดสูง⁽²³⁻²⁵⁾ และการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวาน^(26, 27) โดยความแตกต่างดังกล่าวอาจเนื่องมาจากการนิยามภาวะ glomerular hypertension ที่แตกต่างกัน (มีแนวโน้มว่างานวิจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวมักใช้การวัด eGFR ไม่ใช่ measured GFR⁽¹⁵⁾) และระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยแตกต่างกัน ดังนั้นการวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta-analysis) เพิ่มเติมในอนาคตอาจให้ความชัดเจนเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่มีความซับซ้อนมากกว่าเพียงการกรองที่ไกลเมอรูลัสเท่านั้น แต่มีการดูดกลับของแอลบูมินที่ท่อไตส่วนต้นด้วย

ข้อพิจารณาประการที่สอง ที่สำคัญกว่าการพบแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ คือการเสื่อมลงของการทำงานของไตในระยะยาวหรือการเกิดโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากการผู้ป่วยส่วนมากที่มีแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ ไม่ได้มีการทำงานของไตที่เสื่อมลง รวมถึงมีผู้ป่วยโรคเบาหวานบางส่วนที่พบโรคไตวายเรื้อรังแม้ไม่พบแอลบูมินรั่วในปัสสาวะได้⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่จะตอบคำถามนี้ได้ควรติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานานเพียงพอที่โรคไตเรื้อรังจะเกิดขึ้นได้ ประกอบกันในช่วงแรกค่า GFR ที่ลดลงอาจเป็นผลจากภาวะ glomerular hyperfiltration ที่ลดลงก็ได้ และต้องวิเคราะห์ทางสถิติโดยควบคุมปัจจัยรบกวนอื่นที่ทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังด้วยเช่นกัน เช่นระดับการควบคุม

น้ำตาลในเลือดและความดันเลือด และดัชนีมวลกาย เป็นต้น ในปัจจุบันการศึกษาประเด็นนี้ส่วนใหญ่ยังมีความขัดแย้ง ทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลอง⁽²⁹⁾ และมนุษย์ ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เป็นส่วนใหญ่ โดยการศึกษาล่าสุด เป็นการวิเคราะห์จากงานวิจัยในอดีต (post hoc analysis) โดย Mark และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ (จำนวนผู้ป่วย 446 ราย) และติดตามผู้ป่วยนานด้วยค่ามัธยฐาน 28 ปี และวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration ด้วย measured GFR ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง glomerular hyperfiltration ทั้งที่จุดตัด 130, 140 หรือ 150 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. กับการมี eGFR น้อยกว่า 60 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม.หรือเกิดโรคไตในระยะที่ 3 ขึ้นไปในอนาคต⁽³⁰⁾ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยที่ผ่านมาไม่ได้ศึกษาผลของ SNGFR แต่เป็นการใช้ GFR โดยรวม และในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่ออกแบบเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ดังกล่าวโดยเฉพาะ ซึ่งจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาต่อไป

อย่างไรก็ตาม แม้หลักฐานของ glomerular hypertension ต่อการเสื่อมของการทำงานของไตจะยังไม่ชัดเจน แต่มีหลักฐานจำนวนมากพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ glomerular hypertension สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตรวม^(31, 32) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มากขึ้นแม้กระทั่งในผู้ที่ไม่มีโรคประจำตัว รวมถึงพบหัวใจห้องล่างซ้ายโตขึ้นในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงที่มี filtration fraction สูงกว่า⁽³²⁻³⁴⁾ โดยเป็นอิสระจากปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ และพบว่าสัมพันธ์กับความแข็งตัวของหลอดเลือดแดง (arterial stiffness) ที่เพิ่มขึ้น ความผิดปกติในการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) การลดลงของการแปรผันของความดันเลือดในแต่ละช่วงของวันโดยเฉพาะการลดลงของความดันเลือดในเวลากลางคืน (diurnal variation in blood pressure and nocturnal dipping) และการกระตุ้น RAAS^(34, 35) อย่างไรก็ตามการแปลผลการศึกษาดังกล่าวไม่อาจสรุปว่า glomerular hypertension เป็นสาเหตุของโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระอีกปัจจัยหนึ่งสำหรับโรคหัวใจและหลอดเลือด (independent cardiovascular risk factor) หรือเป็นส่วนหนึ่งของการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดทั่วร่างกายทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ ดังนั้นการพบ glomerular hyperfiltration ในผู้ป่วยอาจทำให้แพทย์เฝ้าระวัง คัดกรอง รวมถึงรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างทันท่วงที

ข้อพิจารณาประการสุดท้ายและสำคัญที่สุดต่อการนำไปพิจารณาเป็นมาตรฐานทางเวชปฏิบัติ คือ จากข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมาถึงความไม่ชัดเจนของภาวะ glomerular hypertension ต่อการเสื่อมของไตและโรคไตเรื้อรัง การรักษาภาวะ glomerular hypertension ตั้งแต่ระยะเริ่มตรวจพบ จะสามารถช่วยลดความเสื่อมของไต หรือลดผลลัพธ์ทางไตในระยะยาว เช่นการบำบัดทดแทนไตได้หรือไม่ รวมถึงคุ้มค่าต่อการพิจารณารักษาหรือไม่ ซึ่งการตอบคำถามดังกล่าวควรได้จากการศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) ที่พิจารณาถึงปัจจัย

รบกวนอื่น ๆ อย่างครบถ้วน เนื่องจากอาจมีปัจจัยอื่น ๆ หลังการรักษาที่ช่วยชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรังด้วย เช่น ระดับน้ำตาลในเลือดหรือความดันเลือดที่ลดลง น้ำหนักผู้ป่วยที่ลดลง เป็นต้น หรือแม้แต่ผลจากยาที่ใช้รักษาเอง เนื่องจากที่กล่าวมาแล้วว่ากลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนและสัมพันธ์กันในหลายโครงสร้าง ปัจจุบันเป็นที่ทราบเพิ่มขึ้นแล้วว่ายาบางชนิดที่เคยเข้าใจว่าช่วยชะลอความเสื่อมของไตจากกลไกในการลด glomerular hyperfiltration เช่นยาที่มีผลยับยั้ง RAAS (RAAS inhibitor) เช่น angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) ก็อาจมีผลต่อโครงสร้างอื่น ๆ ด้วย เช่นลดการอักเสบของเนื้อไตอันจะนำไปสู่การเกิดพังผืดภายในเนื้อไตที่ลดลง เป็นต้น⁽³⁶⁾ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในลักษณะดังกล่าว แต่มีการศึกษาโดย Ruggenti และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 โดยใช้ข้อมูลจากงานวิจัยในอดีตมาวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยพยายามใช้วิธีการทางสถิติปรับลดผลที่เกิดจากปัจจัยรบกวน พบว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาจนมีภาวะ glomerular hyperfiltration ลดลง (ให้นิยามว่ามีค่า GFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 ภายใน 6 เดือนหลังรักษา) หรือไม่มีภาวะดังกล่าวอยู่แล้ว จะลดโอกาสในการพบแอลบูมินรั่วในปัสสาวะในภายหลังโดยไม่ขึ้นกับการควบคุมความดันเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด ปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะก่อนรักษา และการใช้หรือไม่ใช้ยาในกลุ่ม RAAS inhibitors ในการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่า GFR มีอัตราการลดลงต่อปีที่ช้ากว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (ค่ามัธยฐานของอัตราการลดลง 1.72 มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตร.ม. เปรียบเทียบกับ 4.19 มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตร.ม. ในผู้ที่ยังคงมีภาวะ glomerular hyperfiltration)⁽³⁷⁾ อย่างไรก็ตาม แม้การศึกษาดังกล่าวจะเป็นการศึกษาที่ค่อนข้างใหญ่ (ผู้ป่วย 600 ราย) และติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาานาน (ค่ามัธยฐาน 4 ปี) และใช้วิธีวัด GFR โดยตรงด้วย clearance technique ทุกครั้ง แต่การศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบที่ออกแบบเพื่อตอบคำถามดังกล่าวยังคงมีจำเป็น ก่อนที่จะบรรจุแนวทางการรักษาภาวะ glomerular hypertension ลงในแนวทางเวชปฏิบัติที่ใช้อย่างเป็นสากล

โรคหรือภาวะที่มีรายงานว่าพบ glomerular hyperfiltration

1. ภาวะปกติที่ไตมีการตอบสนองโดยการเพิ่ม GFR เพื่อการควบคุมสมดุลของสารต่าง ๆ ในร่างกาย (physiologic response) ซึ่งถือเป็นการปรับตัวที่เหมาะสมของหน่วยไต เพื่อตอบสนองต่อภาวะที่จำเป็น และส่วนมากไม่พบว่ามีผลเสียต่อการทำงานของไตในระยะยาว หรือเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรัง เว้นแต่ผู้ป่วยมีความผิดปกติในการทำงานของไตอยู่เดิม⁽⁵⁾

1.1 การตั้งครรภ์ พบค่า GFR ที่วัดได้ และ ERPF เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 1 เดือนหลังจากมีการตั้งครรภ์ และตลอดการตั้งครรภ์ (whole kidney hyperfiltration) ทั้งนี้เนื่องจากการที่ผู้ที่ตั้งครรภ์มีน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย รวมถึงมีการขยายตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกายจากฮอร์โมน relaxin

ที่ผลิตจาก corpus luteum และรกอันเป็นการตอบสนองต่อ human chorionic gonadotropin (HCG) ซึ่งผลของฮอร์โมน relaxin ที่ไต ทำให้มีการสร้างสาร endothelin และ nitric oxide ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดทั้ง afferent arteriole และ efferent arteriole และยังทำให้มีการตอบสนองต่อ angiotensin II ได้ไม่ดี แม้ภาวะตั้งครรภ์จะมีการกระตุ้นของ RAAS ด้วยก็ตาม⁽³⁸⁾ จึงพบว่า ค่า filtration fraction ของโกลเมอรูลัสไม่เพิ่มขึ้นเนื่องจากทั้ง GFR และ ERPF เพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนกัน และจากการศึกษายังไม่พบผลเสียต่อการทำงานของไตในระยะยาวจากการตั้งครรภ์แม้ในผู้หญิงที่เคยตั้งครรภ์หลายครั้ง⁽³⁹⁾

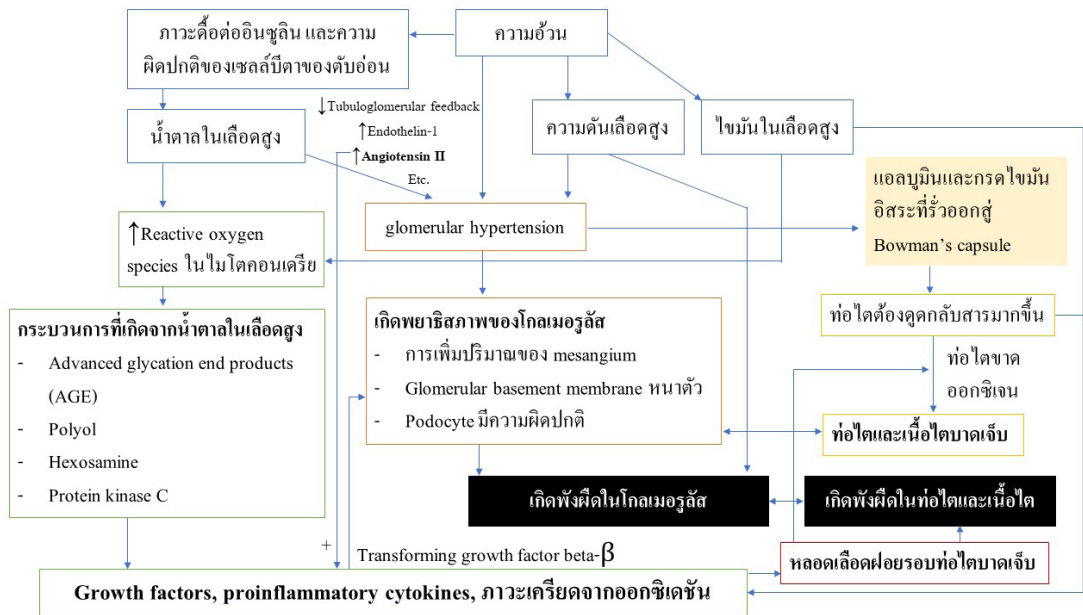
1.2 ภาวะเครียดของร่างกายจากสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ หรือเมื่อมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งเป็นที่มาของ renal functional reserve ดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นเหตุผลว่าในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง อยู่เดิม จะมี renal functional reserve น้อยกว่าปกติเนื่องจากการทำงานของหน่วยไตไม่สมบูรณ์ หรืออาจมี glomerular hyperfiltration อยู่ก่อนแล้วจากโรคที่เป็นต้นเหตุของโรคไตเรื้อรังเช่นเบาหวาน ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแทรกซ้อนง่ายกว่าผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ และยังสามารถฟื้นตัวจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้ช้ากว่า หรือไม่ฟื้นตัวเลย ทำให้การทำงานของไตแยกลงไปอีกได้ ในทางเวชปฏิบัติสามารถวัด renal functional reserve นี้ได้โดยใช้วิธีคล้ายกับการประเมินเพื่อวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration คือตรวจเลือดและปัสสาวะเพื่อคำนวณค่า creatinine clearance ก่อนและภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากรับประทานโปรตีนในปริมาณ 1.2 ก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มี creatinine clearance เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มล.ต่อนาที ต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ดีกว่าภายหลังมีภาวะเครียดของร่างกาย^(40, 41)

1.3 หลังจากรับประทานอาหาร (postprandial hyperfiltration) ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากโปรตีนและน้ำตาลกลูโคสที่ดูดซึมจากอาหารเข้าสู่กระแสเลือด ดังได้กล่าวข้างต้นว่าสามารถยับยั้ง TGF และเพิ่ม SNGFR ได้ อย่างไรก็ตามภาวะนี้จะเป็นการปรับตัวของหน่วยไตเพื่อขับสารน้ำที่เพิ่มมากขึ้นในร่างกายหลังรับประทานอาหาร หรือจะส่งผลเสียต่อการทำงานของไตในระยะยาว โดยเฉพาะในยุคปัจจุบันที่รูปแบบอาหารมีการเปลี่ยนแปลง และมีการรับประทานโปรตีนมากขึ้นด้วยเหตุผลต่าง ๆ รวมถึงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะเกิดโรคไตเรื้อรังอยู่แล้วเช่นผู้ป่วยโรคเบาหวาน น้ำหนักเกิน หรือโรคอ้วน ที่เพิ่มปริมาณโปรตีนในอาหารเพื่อหวังผลในการลดน้ำหนัก เนื่องจากมีการศึกษาในชายสุขภาพดี ที่รับประทานโปรตีน 2.4 ก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อวัน (ซึ่งสูงกว่ารูปแบบอาหารไทยโดยทั่วไปมาก) เปรียบเทียบกับผู้ที่รับประทานโปรตีน 1.2 ก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อวัน พบว่าค่า GFR และ filtration ที่วัดได้โดยตรงเพิ่มขึ้น รวมถึงระดับแอลบูมินในปัสสาวะในเวลา 24 ชั่วโมงเพิ่มสูงขึ้นด้วย ซึ่งในทางทฤษฎี สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอื่น ๆ อยู่เดิม ดังที่พบได้จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์บางส่วน⁽⁴²⁾

แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงมีความขัดแย้งและยังไม่มีการศึกษาที่ออกแบบอย่างรัดกุมและควบคุมปัจจัยรบกวนที่ดีพอที่แสดงให้เห็นว่า postprandial hyperfiltration หรือการรับประทานโปรตีนปริมาณมาก เป็นปัจจัยเสี่ยงโดยอิสระต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังในอนาคต ซึ่งต้องศึกษาต่อไป^(43, 44)

2. โรค หรือพยาธิสภาพ ที่ทำให้เกิดความผิดปกติของกลไกการควบคุม SNGFR โดยอาจเป็นโรคเชิงระบบ (systemic disease) หรือภาวะที่เกิดเกี่ยวข้องกับเฉพาะที่ไต (primary renal condition) ก็ได้

2.1 โรคเบาหวาน และระยะก่อนเบาหวาน (prediabetes) โดยพบภาวะ glomerular hyperfiltration ตั้งแต่ภายในไม่กี่ปีแรกของการเป็นโรคเบาหวาน และระยะก่อนเบาหวาน มีความชุกร้อยละ 10-67 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (ค่า GFR เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 27) และร้อยละ 6-73 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ค่า GFR เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 16)⁽¹⁵⁾ โดยในบางการศึกษาพบความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกับความรุนแรงของโรคเบาหวาน (dose-dependent relationship)⁽⁴⁵⁾ และค่า GFR กลับเข้าสู่ภาวะปกติได้หลังการรักษาด้วยอินซูลิน⁽²⁵⁾ อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว และยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทางเมตาบอลิก (metabolic syndrome) เช่น ผู้ป่วยเพศชาย อายุมาก มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง มีโรคไขมันในเลือดสูง จะสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงได้มากกว่า⁽⁴⁶⁾ สมมติฐานในปัจจุบันจึงถือว่าการเกิดโรคไตในโรคเบาหวาน (diabetic kidney disease) เกิดมาจากหลายปัจจัย ทั้งในด้านพลศาสตร์การไหลเวียนเลือดของไต และปัจจัยทางด้านเมตาบอลิก รวมถึงปัจจัยเสริมอื่น ๆ สำหรับการดำเนินโรคไตเรื้อรัง เช่นการอักเสบ ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) การสะสมของไขมันในโครงสร้างต่าง ๆ ของหน่วยไต และการขาดออกซิเจน เป็นต้น ดังรูปที่ 3^(47, 48) โดยมีภาวะ glomerular hyperfiltration เป็นปรากฏการณ์ลำดับแรก ๆ

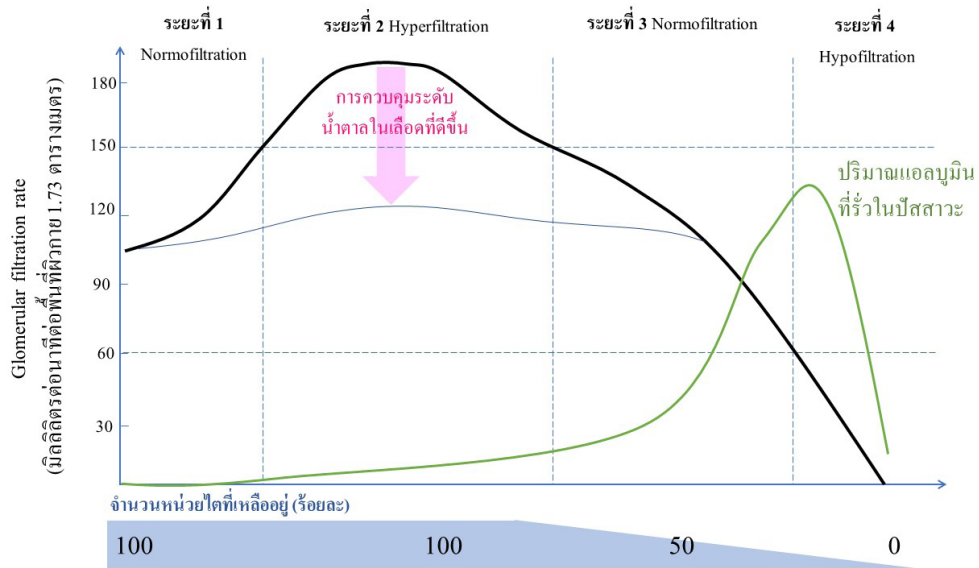


รูปที่ 3. พยาธิสรีรวิทยาของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งประกอบด้วยปัจจัยทางพลศาสตร์การไหลเวียนเลือด ปัจจัยทางเมตาบอลิก การอักเสบ ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน และการสะสมของไขมันในโครงสร้างต่าง ๆ ของหน่วยไต ซึ่งมีผลกระทบต่อโครงสร้างทุกส่วนของไต ได้แก่ โกลเมอรูลัส ท่อไต เนื้อไต (interstitium) และหลอดเลือดภายในไต โดยผลสุดท้ายคือการเกิดพังพืดในโกลเมอรูลัส (glomerulosclerosis) และพังพืดในท่อไตและเนื้อไต (tubulointerstitial fibrosis) อันจะนำไปสู่การมีแอลบูมินรั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้น และการทำงานของไตลดลง หรือเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสูงขึ้นไป^(47, 48)

สาเหตุของการเกิดภาวะ glomerular hyperfiltration ในโรคเบาหวาน เชื่อว่าสาเหตุหลักเกิดจากการยับยั้ง TGF เป็นหลักเนื่องจากการมีกลูโคสผ่านการกรองที่โกลเมอรูลัสเข้าสู่ท่อไตส่วนต้นที่มากขึ้น ทำให้มีการดูดกลับโดยเซลล์ท่อไตเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้นและนำไปสู่การดูดกลับประจุโซเดียมร่วมกันไปด้วย จึงเป็นผลให้มีประจุโซเดียมเหลือไปถึง macula densa ลดลง มีหลักฐานสนับสนุนกลไกนี้คือการศึกษานินหนุเบาหวานที่มีการกลายพันธุ์ลดลงของตัวรับสารอะดีโนซีนจะไม่พบ glomerular hyperfiltration⁽⁴⁹⁾ นอกจากนี้ยังมีสารอื่น ๆ ที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดของไตอีกที่ส่งเสริมให้เกิด glomerular hyperfiltration เช่น การเพิ่มขึ้นของระดับฮอว์โมนอินซูลิน, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), nitric oxide, advanced glycation end product, atrial natriuretic peptide และการกระตุ้น RAAS จนถึงการศึกษานินหนุเบาหวานที่พบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลิน อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะ glomerular hyperfiltration โดยอิสระต่อระดับน้ำตาลในเลือด⁽⁵⁰⁾ อย่างไรก็ตามที่กล่าวมา เรียก vascular theory คือจุดเริ่มต้นของภาวะ

glomerular hypertension เกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดของไต แต่ยังมีทฤษฎีที่เสนอว่า กระบวนการต่าง ๆ อาจเริ่มจากเซลล์ท่อไตส่วนต้นมีการเพิ่มขนาดและปริมาณ รวมถึงเพิ่มการดูดซึมสารต่าง ๆ เช่นกลูโคสและไอออนโซเดียม โดยมีการสังเคราะห์โปรตีนตัวพาต่าง ๆ มากขึ้น จนทำให้เกลือไอออนโซเดียมไปสู่ macula densa ลดลงและยับยั้ง TGF ในที่สุด เรียก tubular theory โดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคอ้วน เนื่องจากไขมันในช่องท้องและโดยรอบไตจะเพิ่มแรงดันภายในไตทำให้การดูดซึมสารต่าง ๆ โดยท่อไตเกิดมากขึ้น โดยการแปลผลกรณีมีการดูดซึมน้ำโดยท่อไตเพิ่มขึ้น ต้องใช้ความรอบคอบเนื่องจากในผู้ที่มีค่า filtration fraction สูงขึ้น จะทำให้ปริมาณน้ำเลือดหลงเหลืออยู่ในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงท่อไตลดลง และมีปริมาณโปรตีนในเลือดเข้มข้นขึ้น จึงส่งเสริมการดูดกลับสารน้ำตามหลักแรงของสตราลิ่งอยู่แล้ว^(5, 15, 51) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์โครงสร้างของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะเริ่มต้นพบมีขนาดไตใหญ่ขึ้น ซึ่งเป็นผลจากทั้งไกลเมอรูลัสและท่อไตที่ขยายขนาดขึ้น โดยพื้นที่ส่วนใหญ่ของเนื้อไตที่เพิ่มขึ้น เกิดจากขนาดของท่อไตส่วนต้นที่เพิ่มขึ้น จึงทำให้ยากที่จะสรุปว่ากลไกจากหลอดเลือด หรือกลไกจากท่อไตส่วนต้นที่เกิดขึ้นก่อนหรือเด่นกว่าในพยาธิกำเนิดของโรคไตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน⁽²⁰⁾

อย่างไรก็ตาม แม้จะมีภาวะ glomerular hyperfiltration ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน แต่ค่า GFR ที่วัดได้อาจสูงขึ้น ปกติ หรือลดลงก็ได้ ดังรูปที่ 4 ทั้งนี้เนื่องจากในระยะแรกที่จำนวนหน่วยไตของผู้ป่วยยังคงเป็นปกติ การมี SNGFR เพิ่มขึ้นก็ทำให้ตรวจพบ whole kidney hyperfiltration ได้ (ระยะที่ 2 ในรูปที่ 4^(3, 7, 15)) ต่อมาเมื่อมีหน่วยไตบางหน่วยไตบาดเจ็บและเกิดเป็นพังผืด ทำให้ไม่สามารถทำงานได้ จำนวนหน่วยไตที่ทำงานได้จึงลดลง และ GFR ที่วัดได้จะลดลงสู่ภาวะปกติ แต่ต่างจากผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานหรือช่วงก่อนเป็นโรคเบาหวาน (ระยะที่ 1 ในรูปที่ 4) คือแม้ว่าค่า GFR จะอยู่ในช่วงปกติเช่นเดียวกัน แต่จะมีจำนวนหน่วยไตที่ทำงานได้น้อยกว่า และมี glomerular hyperfiltration อยู่ตลอด (ระยะที่ 3 ในรูปที่ 4) และเมื่อมีหน่วยไตที่ทำงานไม่ได้มากขึ้นเรื่อย ๆ จนจำนวนหน่วยไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จะตรวจได้ค่า GFR โดยรวมลดลงต่ำกว่าปกติได้ (ระยะที่ 4 ในรูปที่ 4) จึงเป็นที่มาในทางเวชปฏิบัติ ว่าไม่ควรรอจนตรวจพบ GFR ลดต่ำกว่าปกติ จึงจะเริ่มรักษา ซึ่งอาจช้าเกินไปและตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี เนื่องจากเหลือหน่วยไตที่ทำงานได้ลดลงอย่างมาก ส่วนระยะใดที่เหมาะสมที่สุดที่จะเริ่มรักษา (เช่น เริ่มรักษาตั้งแต่ระยะที่ 1 หรือระยะที่ 2 ในรูปที่ 4 หรือรอจนกว่าจะตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ) และรักษาด้วยวิธีการใด (การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การใช้ยาลดความดันเลือด หรือการใช้ยาที่ช่วยลดความดันในหลอดเลือดฝอยไกลเมอรูลัส) แม้ทางทฤษฎีควรจะส่งผลดีในการชะลอความเสื่อมของไตหากรักษาตั้งแต่ระยะแรก ๆ แต่ก็ต้องการงานวิจัยที่ออกแบบ และควบคุมปัจจัยอย่างเหมาะสมในการยืนยันก่อนนำมาใช้ในทางเวชปฏิบัติเพราะการรักษาทุกชนิดย่อมมีผลข้างเคียงด้วย ดังจะกล่าวต่อไป⁽¹⁵⁾



รูปที่ 4. การเปลี่ยนแปลงของ glomerular filtration rate (GFR) ตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวาน รวมถึงผลของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดต่อการลดภาวะ glomerular hyperfiltration จะสังเกตว่าแม้ในระยะเวลาที่ 1 และระยะเวลาที่ 3 จะพบว่าผู้ป่วยมีค่า GFR อยู่ในระดับที่ปกติ แต่ในระยะเวลาที่ 3 ผู้ป่วยมีจำนวนหน่วยไตน้อยกว่า และเกิด glomerular hyperfiltration ในแต่ละหน่วยไตที่ยังหลงเหลืออยู่ อันจะนำไปสู่การลดลงของ GFR ต่อไปในระยะเวลาที่ 4 ซึ่งมักสอดคล้องกับปริมาณหน่วยไตที่เหลืออยู่น้อยกว่าร้อยละ 50 โดยค่า GFR ที่สูงที่สุดที่พบได้จากข้อมูลในอดีตคือประมาณ 180 มล.ต่อนาทีในผู้ที่มิได้ปกติทั้ง 2 ข้าง หรือประมาณ 120 มล.ต่อนาทีในผู้ป่วยที่มีไตเหลือเพียง 1 ข้าง^(3, 7, 15)

2.2 โรคความดันเลือดสูง และภาวะก่อนความดันเลือดสูง (prehypertension) พบว่าสัมพันธ์กับ glomerular hyperfiltration ในลักษณะของ dose dependent relationship เช่นเดียวกัน⁽⁴⁶⁾ เนื่องจากจากความดันเลือดทั้งร่างกายสูงขึ้น รวมถึงเป็นผลจากการรับประทานเกลือที่มากขึ้นด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยชาวผิวดำ หรือกลุ่มที่ไวต่อเกลือที่รับประทาน (salt-sensitive hypertension)⁽⁵²⁾ มีการศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วยพบว่ารับประทานเกลือเพิ่มขึ้น 100 มิลลิโมลต่อวัน สัมพันธ์กับ GFR ที่เพิ่มขึ้น 14.6 มล.ต่อนาที⁽⁵³⁾

2.3 โรคอ้วนและภาวะน้ำหนักเกิน ซึ่งผู้ป่วยมักมีโรคเบาหวานหรือความดันเลือดสูงร่วมด้วยอยู่แล้ว แต่ก็มีการศึกษามาเป็นเวลานานแล้วว่าค่าดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังในอนาคต⁽⁵⁴⁾ ในลักษณะ dose dependent relationship รวมถึงการลดน้ำหนักแม้โดยใช้วิธีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม จากงานวิจัยแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบ ก็สามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเช่นเดียวกัน⁽⁵⁵⁾ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ยังคงอยู่แม้ใช้วิธีการทางสถิติปรับลด

ผลจากโรคเบาหวานและความดันเลือดสูง⁽⁴⁵⁾ จึงชวนให้สรุปว่าโรคอ้วน โดยเฉพาะการสะสมของไขมันที่อวัยวะภายใน (visceral adiposity) ก็ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไตโดยตรง หรือทำให้ไตบาดเจ็บจากภาวะอื่น ๆ ได้ง่ายขึ้น มีการตั้งสมมติฐานจากงานวิจัยในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ถึงการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคอ้วน ว่าอาจเกิดได้จากทั้ง glomerular hypertension ซึ่งทำให้โกลเมอรูลัสมีขนาดใหญ่ขึ้นและเกิดพังผืดบางส่วนได้ (glomerulomegaly and FSGS) ซึ่งอาจเรียกว่า “obesity related glomerulopathy” ผลจากไขมันต่อโครงสร้างของไต (lipotoxicity), ภาวะเครียดจากออกซิเดชันต่อสารต่าง ๆ เช่นคอเลสเตอรอล ไลปิด และโปรตีน การกระตุ้น RAAS (รวมถึงมีการศึกษาว่ามีการสร้างสาร renin และสารตั้งต้นของ renin จากเซลล์ไขมันด้วย⁽⁵⁶⁾) และการรับประทานเกลือที่เพิ่มมากขึ้น การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก การทำงานที่ผิดปกติของเซลล์บุหลอดเลือดและหลอดเลือดขนาดเล็ก รวมถึงมีฮอริโมนและสารตัวกลางการอักเสบต่าง ๆ ที่ผลิตจากเนื้อเยื่อไขมันหรือเปลี่ยนไปจากภาวะอ้วน เช่น เลปติน (leptin) อะดิพอนεκติน (adiponectin), กรดไขมันอิสระ (circulating free fatty acid)⁽⁵¹⁾

สาเหตุของ glomerular hyperfiltration ในผู้ป่วยโรคอ้วน เกิดได้ทั้งจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดจากหัวใจ (cardiac output) เพื่อเลี้ยงเนื้อเยื่อที่เพิ่มขึ้นจากขนาดร่างกายที่ใหญ่ขึ้น การเพิ่มขึ้นของความดันภายในช่องท้องและไตจากไขมันในอวัยวะภายใน ที่เพิ่ม GFR ได้ตาม tubular theory ดังกล่าวแล้ว และการกระตุ้น RAAS ซึ่งล้วนทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ filtration fraction ด้วย โดยข้อจำกัดในการใช้ GFR โดยการประมาณ คืออาจไม่จำเป็นต้องปรับมาตรฐานด้วยพื้นที่ผิวกายนดังกล่าวข้างต้น

2.4 โรคถุงน้ำในไตชนิดถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) พบว่ามีการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยภายในไต จึงทำให้ ERPF ลดลงแต่ GFR โดยรวมจะยังไม่ลดลงมากในช่วงแรก และจะลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากขนาดไตใหญ่ขึ้นจนถึงระดับหนึ่ง ดังนั้นในช่วงแรกค่า filtration fraction จะสูงขึ้น หรือมี glomerular hypertension และสัมพันธ์กับการเพิ่มขนาดของไต และการเสื่อมลงของการทำงานของไตในเวลาต่อมา⁽⁵⁾ โดยสารมีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยภายในไต การเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อบุถุงน้ำและขนาดของถุงน้ำ การอักเสบ ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน และการเกิดพังผืดของเนื้อไต คือ angiotensin II จึงเป็นที่มาว่าการให้ยาในกลุ่ม RAAS inhibitor พบว่าช่วยชะลอการดำเนินของโรค ADPKD ได้บางส่วนโดยเฉพาะในระยะแรกที่การทำงานของไตไม่ลดลงมากนัก⁽⁵⁷⁾

2.5 ภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้มีจำนวนหน่วยไตลดลง ทั้งโดยแต่กำเนิด เช่น โรค oligomeganephronia โรคที่มีการสะสมของไกลโคเจน (glycogen storage disease) หรือภาวะที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น การไหลย้อนกลับของปัสสาวะ (vesicoureteral reflux disease) การเกิดรอยแผลเป็นที่ไตหลังการบาดเจ็บ และที่พบมากที่สุดคือการผ่าตัดลดปริมาณเนื้อไตจากสาเหตุต่าง ๆ เช่นมะเร็งของไต

หรือการเป็นผู้บริจาคไต ซึ่งภาวะต่าง ๆ เหล่านี้สามารถทำให้ไตเกิดพยาธิสภาพแบบ FSGS ได้ทั้งสิ้น (secondary FSGS)^(5, 58)

ประเด็นที่น่าสนใจคือ ในผู้ที่บริจาคไต ระยะยาวแม้พบว่าพบการเกิดโรคไตเรื้อรังขึ้นได้ และจากการวิเคราะห์รวมงานวิจัยขนาดใหญ่พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตประมาณ 8.83 เท่า แต่อัตราการเกิดยังคงต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่เป็โรคไตจากเบาหวาน (0.5 เหตุการณ์ต่อ 1,000 ปีของประชากรที่ศึกษา)⁽⁵⁹⁾ โดยในหลายการศึกษาไม่พบการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงในการบำบัดทดแทนไตหลังการบริจาคไตเลย อย่างไรก็ตาม ข้อควรระวังในการศึกษาประเด็นนี้ต้องพิจารณาระยะเวลาการเฝ้าติดตามผู้ป่วยด้วย เนื่องจากการเกิดโรคไตเรื้อรังจนถึงระยะท้ายจะใช้เวลานานจึงจะเกิดเหตุการณ์ขึ้น นอกจากนี้ ผู้ที่ต้องบำบัดทดแทนไตหลังการบริจาคไตมักเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงอื่นเกิดขึ้นใหม่ในภายหลังจากบริจาคไต เช่นโรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง โรคไตอักเสบชนิดต่าง ๆ (ส่วนนี้อาจเนื่องมาจากผู้ที่บริจาคไตให้กับญาติอาจมีประวัติในครอบครัวเป็นโรคเหล่านี้ ซึ่งบางโรคพบได้บ่อยขึ้นภายในครอบครัวของผู้ป่วย)^(58, 60) แสดงให้เห็นว่า glomerular hyperfiltration อาจเป็นสาเหตุหนึ่ง แต่ต้องมีปัจจัยอื่น ๆ ด้วยในการเพิ่มความเสี่ยงของโรคไตเรื้อรัง และการรักษาเพื่อลดภาวะ glomerular hypertension ในผู้บริจาคไตที่ไม่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ เลยอาจยังไม่มียุทธศาสตร์ชัดเจน

2.6 โรคทางเดินหายใจอุดกั้นขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea) มีรายงานว่าค่า ERPF ลดลงโดยที่ GFR ยังคงอยู่ในช่วงปกติ ทำให้ค่า filtration fraction สูงขึ้น สาเหตุอาจเนื่องมาจากการกระตุ้นของระบบประสาทซิมพาเทติก และสาร atrial natriuretic peptide โดยการเปลี่ยนแปลงของ ERPF นี้มีความสัมพันธ์แบบ dose dependent relationship กับปริมาณออกซิเจนในเลือดที่ลดลง อย่างไรก็ตาม ไม่ค่อยพบภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคนี้ และยังไม่ชัดเจนว่าเป็นผลจากโรคอื่นที่มักเจอร่วมกันด้วยหรือไม่

2.7 โรคเลือดบางชนิด เช่น ทาลัสซีเมีย โรคเลือดชนิดเคียว (sickle cell disease) โดยเฉพาะผู้ที่ไม่ได้รับเลือด สาเหตุส่วนหนึ่งของภาวะ glomerular hyperfiltration อาจมาจากภาวะซีดเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ filtration fraction ที่เพิ่มขึ้น อาจเนื่องจากการขยายตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าไกลเมอรูลัสที่มากกว่าหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากไกลเมอรูลัส และการเพิ่มขึ้นของค่าสัมประสิทธิ์การกรอง แต่ในโรคเลือดชนิดเคียว อาจทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไตผ่านการขาดเลือดเป็นบริเวณเล็ก ๆ ไนโตรและทำให้เกิด FSGS ตามมาได้

2.8 การสูบบุหรี่ พบว่าเพิ่มโอกาสเกิด glomerular hypertension และการมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะในภายหลัง โดยเป็นอิสระจากปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่นความดันเลือด โรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย เป็นต้น และในผู้ที่หยุดสูบบุหรี่แล้วไม่พบความเสี่ยงดังกล่าว โดยเชื่อว่ามีกลไกผ่านการอักเสบ และภาวะเครียดจากออกซิเดชัน⁽⁶¹⁾

2.9 การอยู่บนที่สูง (high altitude renal syndrome) หรือภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรังเช่นผู้ป่วยโรคหัวใจชนิดเขียว (cyanotic nephropathy) โดยเฉพาะผู้ที่มีเลือดข้น (polycythemia) มีรายงานพบไกลเมอรูลัสขนาดใหญ่ขึ้น และมีการลดลงของ ERPF โดยที่ GFR ยังคงที่ (ค่า filtration fraction เพิ่มขึ้น)

2.10 อื่น ๆ เช่น โรคเมเร็งขนาดใหญ่ (สาเหตุอาจเป็นจากกรดอะมิโนที่สร้างออกมาปริมาณมาก) ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป หรือผู้ที่มีส่วนสูงมากกว่า 190 ซม.⁽⁴⁾

เป็นที่น่าสังเกตว่า ในโรคหรือภาวะต่าง ๆ ที่มี glomerular hyperfiltration เช่นเดียวกัน แต่อาจมีพยากรณ์โรคระยะยาว คือการเกิดโรคไตเรื้อรังหรือต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตแตกต่างกัน เช่น โรคเบาหวาน และโรคอ้วน มีพยากรณ์โรคที่แยกว่ากลุ่มผู้ที่มีไต 1 ข้างจากการบริจาดไต และในหญิงตั้งครรภ์ ทั้งที่สิ่งที่มีผลมากกว่าอาจไม่ใช่ SNGFR ที่มากขึ้น แต่เป็นจากค่า filtration fraction ที่สูงกว่า กล่าวคือ มี glomerular hypertension ร่วมด้วย นอกจากนี้ ปัจจัยอื่นที่นอกเหนือจากพลศาสตร์การไหลเวียนเลือด โดยเฉพาะปัจจัยทางเมตาบอลิก เช่น ระดับน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัว ไขมันที่อวัยวะภายใน อาจมีผลร่วมด้วยในการทำให้เกิด glomerular hyperfiltration หรือการกระตุ้น RAAS เป็นระยะเวลานาน ซึ่งนอกจากจะมีผลต่อไกลเมอรูลัสแล้วยังอาจมีผลต่อท่อไต และเนื้อไตส่วนอื่น ๆ ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดเพิ่มขึ้นได้ด้วย นอกจากนี้ในผู้ป่วยแต่ละราย อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ glomerular hyperfiltration หลายปัจจัย ซึ่งออกฤทธิ์แบบส่งเสริมกัน (synergistic) เช่นมีน้ำหนักเกิน ร่วมกับมีทางเดินหายใจอุดกั้นขณะนอนหลับ หรือมีความดันเลือดที่สูง มีโรคเบาหวานร่วมด้วย เป็นต้น จึงยิ่งเน้นย้ำแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ว่าควรดูแลอย่างเป็นองค์รวมและควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่มีให้ครบถ้วน

การรักษา

จากที่กล่าวมาแล้วว่า กลไกการดำเนินของโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนและไม่ได้เกิดจากภาวะ glomerular hyperfiltration เพียงอย่างเดียว แต่ก็มีข้อมูลทางอ้อมว่าการลดภาวะนี้สัมพันธ์กับการเสื่อมของไตที่ช้าลง ดังนั้นไม่ว่าการลดลงของ glomerular hyperfiltration จะเป็นสาเหตุโดยตรงต่อการชะลอการดำเนินของโรคไตเรื้อรังหรือไม่ แต่เราก็สามารถใช้การลดลงของ GFR ในการเป็นตัวติดบ่งชี้และติดตาม (surrogate marker) ความสำเร็จของการรักษาได้จากการศึกษาที่ผ่านมา⁽³⁷⁾ โดยการรักษาภาวะ glomerular hyperfiltration ที่ดีที่สุด คือการแก้ไขภาวะต้นเหตุ เช่น การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และการลดความดันเลือดในกรณีที่มีความดันเลือดสูง ซึ่งพบแล้วว่าทำให้ค่า GFR ลดลงได้⁽²⁵⁾ โดยพบว่า การลดของ GFR ภายหลังจากควบคุมความดันเลือดที่ดีขึ้นนี้ ไม่ได้มีปริมาณสารที่บ่งชี้ถึงการบาดเจ็บของท่อไต (tubular injury biomarker) หรือการอักเสบที่เพิ่มขึ้นแม้จะติดตามผู้ป่วยไป 2-4 ปี จึงอาจเป็นการบ่งชี้ทางอ้อมว่าการลดของ

GFR นี้ น่าจะมาจากการเปลี่ยนแปลงทางพลศาสตร์การไหลเวียนเลือดของไตมากกว่า การบาดเจ็บต่อโครงสร้างของท่อไต หรือการอักเสบของเนื้อไต ซึ่งอาจอนุมานได้ว่าเกิดจากภาวะ glomerular hyperfiltration ที่ลดลง^(62, 63) นอกจากนี้การลดค่าตัดลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนก็มีข้อมูลว่าสามารถลดค่า GFR, ERPF และ filtration fraction (ที่ไม่ปรับด้วยพื้นที่ผิวกาย) ลงได้ รวมถึงมีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบที่แสดงว่าการลดน้ำหนักด้วยวิธีต่าง ๆ สามารถป้องกันผลลัพธ์ทางไตได้ เช่น การมีแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ การมี GFR ที่ลดลงในระยะยาว หรือการเกิดโรคไตเรื้อรัง เป็นต้น^(15, 55)

นอกจากการรักษาภาวะทางเมตาบอลิกต่าง ๆ เหล่านี้แล้ว การใช้ยาที่สามารถลดความดันภายในหลอดเลือดฝอยไกลเมอรูลัสได้เพิ่มเติมจากจุดประสงค์หลักของยา เช่น ยาในกลุ่ม RAAS inhibitors ที่ช่วยลด GFR ได้นอกเหนือจากการลดความดันเลือดโดยรวมทั่วร่างกาย ควรเป็นยาลดความดันเลือดกลุ่มแรกที่เลือกในผู้ป่วยที่มีภาวะ glomerular hypertension ร่วมด้วย และยาในกลุ่ม SGLT2i ที่ช่วยลด GFR ได้นอกเหนือจากผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ควรเป็นยาที่เลือกใช้ลำดับแรก ๆ ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยยาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีรายงานจากงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบขนาดใหญ่ที่สามารถชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรังได้ และพบความสัมพันธ์ของผลดีทางคลินิกที่ได้กับการลดลงของ GFR ในช่วงแรกของการให้ยา จึงมีการแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยโรคเบาหวานลงในแนวทางเวชปฏิบัติสากลจำนวนมาก อย่างไรก็ตามแนวทางปฏิบัติส่วนใหญ่ยังคงให้ความสำคัญกับการติดตามการลดลงของระดับแอลบูมินที่รั่วในปัสสาวะต่อวัน ซึ่งเป็นผลลัพธ์ต่อเนื่องมาจากการลดลงของ glomerular hyperfiltration มากกว่าการติดตามค่า GFR ที่ลดลง และยังไม่มีการศึกษาระดับค่า GFR ที่ลดลงที่ควรจะเป็นว่าปริมาณที่เหมาะสมควรเป็นเท่าใด เพียงแต่แนะนำให้ลดระดับหรือหยุดยาเมื่อระดับ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นเกินร้อยละ 30 หากไม่พบสาเหตุอื่นของภาวะไตวายเฉียบพลันที่สามารถแก้ไขได้^(64, 65) แม้จะมีการศึกษาวิเคราะห์จากงานวิจัยขนาดใหญ่ในอดีต ว่าผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาในกลุ่ม RAAS inhibitor ก็ยังคงได้รับผลดีจากยาดังกล่าวเช่นกันโดยที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต⁽⁶⁶⁾ จึงมีความเป็นไปได้ว่า การติดตามภาวะ glomerular hyperfiltration อาจมีความเหมาะสมและไวกว่าการติดตามปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ และอาจทำให้ปรับระดับยาให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดโดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้

ยาในกลุ่ม RAAS inhibitor เป็นการรักษาภาวะ glomerular hypertension (หรือที่แพทย์คุ้นเคยกับการใช้รักษาภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะซึ่งเป็นผลที่ตามมา) ที่ใช้มานานและเป็นที่คุ้นเคย โดยมีข้อมูลชัดเจนว่าปริมาณ eGFR ที่ลดลงหลังได้รับยาในช่วง 3 เดือนแรกที่มากกว่า จะสัมพันธ์กับการชะลอการดำเนินโรคไตเรื้อรังที่ดีกว่า โดยเป็นอิสระจากปัจจัยอื่น เช่นการควบคุม

ความดันเลือด น้ำหนักตัว หรือระยะของโรคไตเรื้อรังที่มีอยู่เดิม⁽⁶⁷⁾ แม้ว่าในกลุ่มที่ได้ประโยชน์มากที่สุดจะยังคงเหลือความเสี่ยงในการเสื่อมของไตอยู่ (residual risk of progression) คือมีการลดลงของ eGFR ประมาณ 3.6-3.8 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. จึงเป็นที่มาของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2i ร่วมกับยาในกลุ่ม RAAS inhibitor ซึ่งมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ว่ายาในกลุ่ม SGLT2i สามารถลดภาวะ glomerular hyperfiltration ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการลดขนาดโกลเมอรูลัส และปริมาณแอลบูมินที่รั่วในปัสสาวะได้ โดยน่าจะเกิดจากการกระตุ้น TGF จากการที่หลงเหลือไอออนโซเดียมที่ไม่ได้ดูดกลับไปพร้อมกับกลูโคสที่ท่อไตส่วนต้น เข้าสู่ macula densa มากขึ้นจึงทำให้เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัส^(68, 69) และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบ ก็พบว่าในช่วงประมาณ 4 สัปดาห์แรกหลังเริ่ม SGLT2i สามารถพบ GFR ลดลงได้ แต่หลังจากนั้นพบว่าค่า GFR มีความคงที่ไปตลอด 3-4 ปีในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไตเรื้อรังหรือมีโรคไตเรื้อรังระยะไม่สูงมาก⁽⁷⁰⁾ หรือมีการเสื่อมลงของการทำงานของไตที่ช้าลงในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระยะที่สูงขึ้น (GFR ลดลงเฉลี่ยปีละ 2.86 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. เปรียบเทียบกับที่ลดลงเฉลี่ยปีละ 3.79 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. ในผู้ที่ไม่ได้รับยา)⁽⁷¹⁾ จะเห็นได้ว่าการใช้ยาในกลุ่ม RAAS inhibitor ซึ่งยับยั้งระบบฮอริโมนเป็นหลักและมีผลในการขยายหลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากโกลเมอรูลัส ร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2i ซึ่งยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ท่อไตเป็นหลักและมีผลในการหดตัวของหลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าโกลเมอรูลัส น่าจะมีฤทธิ์ส่งเสริมกัน (synergistic) ในการลดภาวะ glomerular hypertension และลดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ รวมถึงชะลอการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม มีข้อสังเกต 2 ประการ คือ ข้อมูลผลดีทางคลินิกของยาในกลุ่ม SGLT2i ทำการศึกษาเมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม RAAS inhibitors ดังนั้นการนำไปใช้เป็นยาเดี่ยว อาจทำให้ไม่ได้ประสิทธิภาพตามที่รายงานได้ และการศึกษาของ SGLT2i ยังมีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาไม่นานมาก ในอนาคตจำเป็นต้องศึกษาติดตามผู้ป่วยในระยะยาวเนื่องจากการดำเนินของโรคไตเรื้อรังมักใช้เวลานานและอาจมีช่วงที่ดำเนินโรคเร็วขึ้นในภายหลังที่ระยะของโรคไตเรื้อรังสูงขึ้นได้

ในทางเวชปฏิบัติ การใช้ยาในกลุ่ม RAAS inhibitor มีข้อควรทราบเพิ่มเติม ซึ่งเป็นการสรุปจากข้อมูลการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยเป็นหลัก ดังนี้

ควรปรับยาเพิ่มขึ้นจนถึงระดับสูงที่สุดที่เคยมีการศึกษาในงานวิจัยในอดีต เนื่องจากผลในการลดปริมาณแอลบูมินหรือโปรตีนในปัสสาวะ (ซึ่งอาจบ่งถึงผลดีทางคลินิกในภายหลัง) มีความสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ใช้ในลักษณะของ dose dependent relationship^(64, 65)

ไม่ใช้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor ร่วมกับ angiotensin receptor blocker แม้จะช่วยเสริมกันในการยับยั้ง RAAS แต่มีงานวิจัยว่าเพิ่มผลข้างเคียง เช่นระดับ

โปแทสเซียมในเลือดสูง และทำให้ค่า GFR ลดลงมากจนเกิดผลเสียได้ จึงไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางเวชปฏิบัติ รวมถึงยาที่ยับยั้ง RAAS โดยการยับยั้ง renin (direct renin inhibitor) เนื่องจากพบผลเสียดังกล่าวมากขึ้นเช่นเดียวกัน

ควรติดตามการตอบสนองหลังการให้ยาอย่างไร ยังไม่มีข้อตกลงชัดเจน ทั้งในแง่ของปริมาณ GFR ที่ลดลง เพียงแต่เฝ้าระวังไม่ให้ GFR ลดลงจนเกิดผลเสียในการกำจัดของเสีย และควบคุมสมดุขของร่างกาย คือระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้นเกินกว่าร้อยละ 30 ดังกล่าวแล้ว ส่วนในแง่ของปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะที่ลดลง มีการวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมของการศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบพบว่าการลดลงของแอลบูมินในปัสสาวะร้อยละ 30 สามารถลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะท้ายได้ถึงร้อยละ 5-53 ในผู้ป่วยที่มีปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะตั้งต้นตั้งแต่เทียบเท่า 30 มก.ต่อวันขึ้นไป⁽⁷²⁾

ควรมีการจำกัดการรับประทานเกลือร่วมด้วยเสมอ ซึ่งคำแนะนำทั่วไปคือปริมาณโซเดียมไม่เกินวันละ 2 กรัม เนื่องจากมีข้อมูลว่าในผู้ป่วยที่ไม่จำกัดการรับประทานเกลือ จะไม่พบผลดีของ RAAS inhibitor ต่อการทำงานของไตที่เหนือกว่าการใช้ยาลดความดันในกลุ่มอื่น ๆ เลย⁽⁷³⁾

ให้ความสำคัญกับการควบคุมปริมาณฟอสเฟตในเลือด ซึ่งเป็นการรักษาหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอยู่แล้ว เนื่องจากมีข้อมูลว่าปริมาณฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้น นอกจากจะเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการดำเนินของโรคไตเรื้อรังและการต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว ยังทำให้ผลดีต่อไตของ RAAS inhibitor ลดลงจนถึงระดับที่ว่าผลดีดังกล่าวแทบจะหายไปหากผู้ป่วยมีระดับฟอสเฟตในเลือดมากกว่า 4.5 มก.ต่อดล.⁽⁷⁴⁾

หลังจากรักษาในระยะยาวอาจเกิดภาวะ angiotensin II and aldosterone breakthrough ซึ่งอาจทำให้ผลดีจากการรักษาลดลงจากเมื่อเริ่มรักษาไม่นาน ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการใช้ยาในกลุ่ม RAAS inhibitor คู่กับยาในกลุ่มอื่น ๆ รวมถึงเป็นข้อควรพิจารณาในงานวิจัยต่าง ๆ ที่มีการใช้ยาในกลุ่มนี้ ว่าควรมีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานอย่างเพียงพอ⁽⁵⁾

จะเห็นว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งกลุ่ม RAAS inhibitor และ SGLT2i แล้ว อาจลดความเสี่ยงในการดำเนินของโรคไตเรื้อรังลงจนเกือบหมด แต่ก็อาจเหลือความเสี่ยงอยู่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะที่สูงขึ้น หรือมีโปรตีนหรือแอลบูมินรั่วในปัสสาวะมาก ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรัง รวมถึงการต้องเริ่มบำบัดทดแทนไต⁽⁷¹⁾ ดังนั้นการรักษาอื่น ๆ ที่ช่วยลดความเสี่ยงเหล่านี้ลงไปอีก อาจมีความจำเป็นสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้ หรือสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม RAAS inhibitor หรือ SGLT2i ได้จากสาเหตุต่าง ๆ แต่อาจไม่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะต้น การรักษาเหล่านี้ยังไม่มีผลการศึกษาวินิจฉัยที่

ชัดเจนเท่ายาสองกลุ่มข้างต้น ได้แก่

ยาในกลุ่ม aldosterone antagonist เช่น spironolactone, eplerenone และ finerenone ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ซึ่งอาจลด glomerular hyperfiltration ได้นอกจากผลในการขับปัสสาวะ และลดความดันเลือด โดยมีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาในกลุ่มนี้ทำให้ macula densa ไวต่อการกระตุ้นและทำให้ TGF เกิดมากขึ้น จึงทำให้ลด GFR ได้⁽⁷⁵⁾ ประกอบกับผลการศึกษาระยะยาวในกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับขนาดใหญ่ว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยา finerenone เพิ่มเติมจากยาในกลุ่ม RAAS inhibitors สามารถช่วยลดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ และชะลอการดำเนินของโรคไตเรื้อรังได้ภายหลังจากติดตามผู้ป่วยไปประมาณ 2.6 ปี โดยในช่วง 4 เดือนแรกหลังจากได้รับยา จะพบค่า GFR ลดลงมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาเช่นเดียวกับที่พบในผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2i และหลังจากนั้นอัตราการลดลงของ GFR ในเวลาที่ผ่านไปจะช้ากว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา finerenone แต่ยังคงมีความเสี่ยงหลงเหลืออยู่คล้ายกับที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสูงที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2i (GFR ลดลงเฉลี่ยปีละ 2.66 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. เปรียบเทียบกับปีละ 3.97 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตร.ม. ในผู้ที่ไม่ได้รับยา)⁽⁷⁶⁾ จึงเป็นที่สนใจว่าหากผู้ป่วยได้รับยาทั้งในกลุ่ม SGLT2i ร่วมกับ finerenone จะเพิ่มผลดีทางคลินิกหรือไม่ ซึ่งปัจจุบันยังมีเพียงการศึกษาในสัตว์ทดลองเท่านั้น อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่มนี้ยังอาจมีผลชะลอความเสื่อมของไตในแง่มุมอื่นด้วย เช่นลดการเกิดพังผืดของไต (anti-fibrotic effect) หรือการลดการอักเสบ เป็นต้น

ยาในกลุ่ม endothelin-A receptor antagonists เช่น atrasentan และ avosentan ซึ่งลดผลของ endothelin-1 ในการทำให้หลอดเลือดแดงฝอยที่ออกจากไตหดตัว จึงช่วยลด glomerular hypertension และระดับโปรตีนในปัสสาวะได้ โดยมีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับขนาดใหญ่ว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานซึ่งพบว่าการให้ atrasentan เพิ่มเติมจากยาในกลุ่ม RAAS inhibitor ช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ แต่พบภาวะบวมและโลหิตจางเพิ่มมากขึ้น⁽⁷⁷⁾ จึงทำให้เกิดแนวคิดที่จะให้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม SGLT2i ซึ่งมีฤทธิ์ขับปัสสาวะเพื่อช่วยลดภาวะบวมที่เกิดขึ้น โดยขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาระยะยาวเพื่อศึกษาประเด็นดังกล่าว

ยาในกลุ่ม incretin-based ได้แก่ dipeptidyl peptidase-4 inhibitor และ GLP-1 receptor agonist ซึ่งนอกจากผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว ยากลุ่มหลังยังมีข้อมูลว่าสามารถยับยั้ง sodium-hydrogen exchanger 3 ที่เซลล์เยื่อหุ้มท่อไตส่วนต้น จึงทำให้มีการดูดกลับไอออนโซเดียมลดลง และทำให้มีไอออนโซเดียมไปสู่ macula densa มากขึ้น จนยับยั้ง TGF ได้ และมีข้อมูลจากงานวิจัยในมนุษย์ว่าทำให้ GFR ลดลงได้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยโรคอ้วน นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังมีผลลดน้ำหนัก และทำให้ความอยากอาหารลดลง จึงอาจมีผลดีในแง่เมตาบอลิกอื่น ๆ ด้วย จึงทำให้เริ่มมีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบเพิ่มขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ศึกษาผลต่อการทำงานของไตเป็นหลัก (primary kidney outcome) ในขณะนี้⁽¹⁵⁾

ยาที่มีการศึกษาว่าช่วยลดภาวะ glomerular hyperfiltration ได้แต่ยังไม่มีการศึกษาผลทางคลินิกที่สำคัญ เช่น การตัดเส้นประสาทซิมพาเทติกของไต (renal sympathetic denervation) rosiglitazone ซึ่งเป็นยารักษาโรคเบาหวานในกลุ่ม thiazolidinediones พบว่าทำให้การทำงานของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดดีขึ้น และเพิ่มปริมาณสาร nitric oxide ทำให้หลอดเลือดแดงฝอยขาออกจากไตขยายตัวขึ้น และอินซูลิน ซึ่งพบว่าลด GFR โดยเฉพาะช่วงหลังมื้ออาหาร และยาขับปัสสาวะ acetazolamide พบว่าลด GFR ในผู้ป่วยโรคอ้วนได้จากการลดการดูดกลับไอออนโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้น จนทำให้มีไอออนโซเดียมเข้าสู่ macula densa มากขึ้นและกระตุ้น TGF (ในขณะที่ยาขับปัสสาวะชนิดอื่น จะมีผลที่เซลล์ท่อไตในตำแหน่งที่เท่ากับหรือเลยจาก macula densa ไปแล้วจึงไม่เปลี่ยนแปลง TGF)⁽⁷⁸⁾

ยาหรือการรักษาที่อาจช่วยลดภาวะ glomerular hyperfiltration ได้ เช่นยาในกลุ่ม glucagon receptor antagonists เครื่องอัดแรงดันอากาศบวกอย่างต่อเนื่องสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะทางเดินหายใจอุดกั้นขณะหลับ ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitor (แต่โดยรวมอาจมีผลเสียต่อโครงสร้างของไตจากกลไกอื่น ๆ ได้) proinsulin C-peptide, protein kinase C-β inhibitor และ dual SGLT1/SGLT2 inhibitor

ประเด็นที่ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตสำหรับภาวะ glomerular hyperfiltration

การศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบว่าการรักษาภาวะ glomerular hyperfiltration สามารถชะลอความเสื่อมของไต (ไม่ใช่เพียงปริมาณแอลบูมินที่รั่วในปัสสาวะ) โดยเป็นอิสระต่อการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ หรือไม่ โดยควรใช้ SNGFR มากกว่าค่า GFR โดยรวม

การตรวจวัดภาวะ glomerular hyperfiltration ในระดับ SNGFR ด้วยวิธีอื่น ๆ ที่สะดวกขึ้น เช่นการตรวจสารบางชนิดในปัสสาวะ

ปริมาณการลดลงของ GFR ที่เหมาะสมและไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย ในการรักษาภาวะ glomerular hyperfiltration

ความสำคัญของภาวะ postprandial hyperfiltration ต่อการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง อันจะนำไปสู่การควบคุมปริมาณโปรตีนในอาหารเพิ่มเติมจากเดิมที่มีการควบคุมอยู่บางส่วนแล้วในการชะลอการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง

สรุป

ภาวะ glomerular hyperfiltration คือภาวะที่หน่วยไตมีการเพิ่ม SNGFR จนเกินกว่าภาวะปกติ เพื่อตอบสนองต่อภาวะที่จำเป็น เช่น ภาวะเครียดของร่างกาย การตั้งครรภ์ หรือการ

รับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง และพยาธิสภาพบางประการที่มีการกระตุ้นให้หน่วยไตแต่ละหน่วยทำงานเพิ่มขึ้น เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน โรคเลือดหรือภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ และภาวะที่ทำให้มีจำนวนหน่วยไตลดลงจากสาเหตุใด ๆ ทั้งภาวะไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง สามารถวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration ได้ โดยดูจากค่า GFR ที่วัดโดยตรง หรือค่า eGFR ที่ประมาณจากการตรวจระดับ creatinine หรือ cystatin C ในเลือดที่สูงกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 95 ในประชากรนั้น ๆ อย่างไรก็ตามวิธีดังกล่าวมีข้อจำกัดบางประการ เช่น การเพิ่มขึ้นของ SNGFR อาจตรวจพบ GFR โดยรวมเพิ่มขึ้น เท่าเดิม หรือลดลงก็ได้ ขึ้นกับจำนวนหน่วยไตที่เหลืออยู่ในขนาดนั้น รวมถึงความไม่แม่นยำของค่า eGFR ในช่วง GFR ที่สูง โดยเฉพาะค่า eGFR ที่ประมาณจากระดับ creatinine ในเลือด จึงอาจใช้ค่า filtration fraction ที่มากกว่าปกติหากสามารถตรวจด้วยวิธี clearance technique ได้ และแม้ว่าจะวินิจฉัยภาวะ glomerular hyperfiltration ได้แล้ว ยังมีข้อจำกัดในการนำไปใช้เนื่องจากกลไกการดำเนินของโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนและเกี่ยวข้องกับกระบวนการทางพยาธิสรีรวิทยาหลายกระบวนการ จึงต้องมีข้อมูลทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อบอกว่าภาวะ glomerular hyperfiltration ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการดำเนินของโรคไตเรื้อรังจริง เนื่องจากบางภาวะที่มี glomerular hyperfiltration ก็ไม่พบความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรังระยะท้ายเท่ากับที่พบในโรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง หรือโรคอ้วน เช่น ภาวะตั้งครรภ์ และในผู้ที่บริจาคไต นอกจากนี้ยังต้องตอบคำถามว่าการรักษาภาวะ glomerular hyperfiltration ตั้งแต่แรกเริ่ม จะส่งผลดีในการชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง โดยในปัจจุบันแม้ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบเพื่อตอบคำถามดังกล่าวโดยตรง แต่ก็มีการศึกษาในลักษณะอื่นที่ควบคุมปัจจัยรบกวนที่ให้ข้อมูลว่าการรักษาภาวะ glomerular hypertension สามารถชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรังได้ และยาที่มีสามารถชะลอการลดลงของค่า GFR ในระยะยาว ล้วนพบว่าทำให้ GFR ลดลงในช่วงแรกทั้งสิ้น ซึ่งอาจเกิดจากภาวะ glomerular hyperfiltration ที่ลดลงนี้เอง โดยการรักษาภาวะนี้ นอกจากการแก้ไขโรคหรือสภาวะต้นเหตุแล้ว การใช้ยาในกลุ่ม RAAS inhibitor ตัวใดตัวหนึ่ง ร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2i โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน พบว่าลดความเสี่ยงของการดำเนินของโรคไตเรื้อรังได้เกือบทั้งหมด แต่อาจยังมีความเสี่ยงหลงเหลืออยู่ในผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังระยะสูงหรือมีแอลบูมินรั่วในปัสสาวะมากตั้งแต่แรกเริ่ม จึงจำเป็นต้องมีการศึกษายากลุ่มอื่น ๆ เพื่อนำมาใช้ร่วมกันเพิ่มเติม เช่น ยากลุ่ม aldosterone antagonist, endothelin-A receptor antagonist หรือ GLP-1 receptor antagonist เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Higashihara E, Horie S, Takeuchi T, Nutahara K, Aso Y. Long-term consequence of nephrectomy. *J Urol* 1990;143:239-43.
2. Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med* 1991;325:1058-62.
3. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774-7.
4. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med* 2017;376:2349-57.
5. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:293-300.
6. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed: Elsevier; 2021.
7. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal Functional Reserve and Renal Recovery after Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2014;127:94-100.
8. Klessens CQ, Woutman TD, Veraar KA, Zandbergen M, Valk EJ, Rotmans JI, et al. An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. *Kidney Int* 2016;90:149-56.
9. Flanigan WJ, Burns RO, Takacs FJ, Merrill JP. Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins, and allograft recipients. *Am J Surg* 1968;116:788-94.
10. Bjornstad P, Škrtić M, Lytvyn Y, Maahs DM, Johnson RJ, Cherney DZI. The Gomez' equations and renal hemodynamic function in kidney disease research. *Am J Physiol Renal physiol* 2016;311:F967-F75.
11. Huang S-HS, Sharma AP, Yasin A, Lindsay RM, Clark WF, Filler G. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:274-80.
12. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-12.
13. Cherney DZ, Sochett EB, Dekker MG, Perkins BA. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:1358-65.
14. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa J-J, Vrtovsni F, et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. *Br J Clin*

Pharmacol 2016;81:349-61.

15. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1023-39.
16. Premaratne E, Macisaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith T, Jerums G. Renal hyperfiltration in type 2 diabetes: effect of age-related decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2005;48:2486-93.
17. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2011;27:1821-5.
18. Rabelink TJ, Koomans HA, Boer WH, van Rijn J, Dorhout Mees EJ. Lithium clearance in water immersion-induced natriuresis in humans. *J Appl Physiol* (1985) 1989;66:1744-8.
19. Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron* 2019;143:38-42.
20. Osterby R, Gundersen HJ. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. I. Early abnormalities. *Diabetologia* 1975;11:225-9.
21. Kimmel P, Rosenberg M. *Chronic Renal Disease*. 2nd ed: Elsevier; 2020.
22. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
23. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, De Toni R, et al. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney Int* 2006;70:578-84.
24. Hong S, Choi YM, Ihm SH, Kim D, Choi MG, Yu JM, et al. Association between metabolic parameters and glomerular hyperfiltration in a representative Korean population without chronic kidney disease. *PLoS One* 2018;13:e0207843.
25. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:691-7.
26. Ficociello LH, Perkins BA, Roshan B, Weinberg JM, Aschengrau A, Warram JH, et al. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009;32:889-93.
27. Kim ES, Kim SW, Kim JY, Park JY, Hong SK, Lee KU. Lack of Effectiveness of Glomerular

- Hyperfiltration on Development of Microalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients: five Year Follow-up Study. *Diabetes Metab J* 1999;23:155-61.
28. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, Aguiar F, Pereira P, Perna Santos M, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrologia* 2016;36:503-9.
29. Levine DZ. Can rodent models of diabetic kidney disease clarify the significance of early hyperfiltration?: recognizing clinical and experimental uncertainties. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:109-18.
30. Molitch ME, Gao X, Bebu I, de Boer IH, Lachin J, Paterson A, et al. Early Glomerular Hyperfiltration and Long-Term Kidney Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:854-61.
31. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen V-P, et al. The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651-8.
32. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-73.
33. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia G, Nunez B. Glomerular Hyperfiltration Indicates Early Target Organ Damage in Essential Hypertension. *JAMA* 1990;264:2775-80.
34. Dupuis ME, Nadeau-Fredette AC, Madore F, Agharazii M, Goupil R. Association of Glomerular Hyperfiltration and Cardiovascular Risk in Middle-Aged Healthy Individuals. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202377.
35. Reboldi G, Verdecchia P, Fiorucci G, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y, et al. Glomerular hyperfiltration is a predictor of adverse cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2018;93:195-203.
36. Zhang Y-Y, Yu Y, Yu C. Antifibrotic Roles of RAAS Blockers: Update. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165:671-91.
37. Ruggenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2061-8.
38. Conrad KP, Jeyabalan A, Danielson LA, Kerchner LJ, Novak J. Role of relaxin in maternal renal vasodilation of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1041:147-54.
39. Gumus I, Uz E, Bavbek N, Kargili A, Yanik B, Turgut FH, et al. Does glomerular hyperfiltration in pregnancy damage the kidney in women with more parities? *Int Urol Nephrol* 2009;41:927-32.

40. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, et al. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg* 2018;105:1094-101.
41. Sharma A, Zaragoza JJ, Villa G, Ribeiro LC, Lu R, Sartori M, et al. Optimizing a kidney stress test to evaluate renal functional reserve. *Clin Nephrol* 2016;86:18-26.
42. Beasley JM, Katz R, Shlipak M, Rifkin DE, Siscovick D, Kaplan R. Dietary protein intake and change in estimated GFR in the Cardiovascular Health Study. *Nutrition* 2014;30:794-9.
43. Teunissen-Beekman KF, Dopheide J, Geleijnse JM, Bakker SJ, Brink EJ, de Leeuw PW, et al. Effect of increased protein intake on renal acid load and renal hemodynamic responses. *Physiol Rep* 2016;4.
44. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:460-7.
45. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1708-14.
46. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1821-5.
47. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:319-34.
48. Muskiet MHA, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut–renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 2014;10:88-103.
49. Sällström J, Carlsson PO, Fredholm BB, Larsson E, Persson AE, Palm F. Diabetes-induced hyperfiltration in adenosine A(1)-receptor deficient mice lacking the tubuloglomerular feedback mechanism. *Acta Physiol (Oxf)* 2007;190:253-9.
50. Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin Resistance, Elevated Glomerular Filtration Fraction, and Renal Injury. *Hypertension* 1996;28:127-32.
51. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:75-88.
52. Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension* 1991;18:805-12.
53. Mallamaci F, Leonardis D, Bellizzi V, Zoccali C. Does high salt intake cause hyperfiltration in patients with essential hypertension? *J Hum Hypertens* 1996;10:157-61.
54. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of

- decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ* 2019;364:k5301.
55. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:801-9.
 56. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002;20:965-73.
 57. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255-66.
 58. Murata M, Takeda A, Ootsuka Y, Shinjo H, Ito C, Watanabe Y, et al. Study of Glomerulopathy in Donors after Kidney Transplantation. *Nephron* 2020;144(suppl 1):86-90.
 59. O’Keeffe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, Willeit P, Paige E, Trotter P, et al. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors. *Ann Intern Med* 2018;168:276-84.
 60. Matas AJ, Berglund DM, Vock DM, Ibrahim HN. Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. *Am J Transplant* 2018;18:1140-50.
 61. Maeda I, Hayashi T, Sato KK, Koh H, Harita N, Nakamura Y, et al. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2462-9.
 62. Nadkarni GN, Chauhan K, Rao V, Ix JH, Shlipak MG, Parikh CR, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury: Findings From the ACCORD Trial Study Participants. *Am J Kidney Dis* 2019;73:31-8.
 63. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, Killeen AA, Haley WE, Cheung AK, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury in CKD: A Longitudinal Subgroup Analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis* 2019;73:21-30.
 64. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98:S1-s115.
 65. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2021;99:S1-S87.
 66. Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, Vogt L, Born B-JHvd. Creatinine Rise During Blood Pressure Therapy and the Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes

- Mellitus. *Hypertension* 2018;72:1337-44.
67. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011;80:282-7.
 68. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F194-F204.
 69. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2014;129:587-97.
 70. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
 71. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
 72. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:128-39.
 73. Heerspink HJL, Holtkamp FA, Parving H-H, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012;82:330-7.
 74. Zoccali C, Ruggenti P, Perna A, Leonardi D, Tripepi R, Tripepi G, et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1923-30.
 75. Fu Y, Hall JE, Lu D, Lin L, Manning RD, Jr., Cheng L, et al. Aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa mineralocorticoid receptors. *Hypertension* 2012;59:599-606.
 76. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
 77. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;393:1937-47.
 78. Zingerman B, Herman-Edelstein M, Erman A, Bar Sheshet Itach S, Ori Y, Rozen-Zvi B, et al. Effect of Acetazolamide on Obesity-Induced Glomerular Hyperfiltration: A Randomized Controlled Trial. *PLoS one* 2015;10:e0137163.