

บทที่ 1

บทนำ



โรคไตจากเบาหวาน (Diabetic nephropathy) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยเบาหวานและเป็นสาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุด การรักษาในปัจจุบันสามารถยับยั้งการดำเนินโรคในผู้ป่วยได้เพียงบางส่วน เช่น การควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวดสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคไตจากเบาหวานลงได้ แต่ก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งป้องกันไม่ได้ แสดงให้เห็นว่ามีหลายปัจจัยนอกเหนือจากระดับน้ำตาลที่มีผลต่อการเกิดโรค

ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าปัจจัยใดที่มีความสำคัญที่สุดต่อการเกิดโรคและยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่นอน เชื่อว่าระดับน้ำตาลที่สูงในเลือด (Hyperglycemia) มีบทบาทที่ทำให้เกิดโรคโดยกระตุ้น signal transduction ภายในเซลล์ของไต ทำให้เซลล์สร้าง cytokine และ growth factor ต่างๆ มีการสร้าง extracellular matrix เพิ่มขึ้นและนำไปสู่ glomerulosclerosis ในที่สุด นอกจากนี้กลูโคสยังทำปฏิกิริยากับกรดอะมิโนในร่างกาย (ที่เรียกว่า Maillard reaction) ก่อให้เกิดสารชนิด Advanced glycation endproduct (AGE) ซึ่งพบว่า AGE มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดของไตด้วย

บทบาทของ hyperfiltration ก็มีความสำคัญ ในโรคเบาหวานโดยเฉพาะชนิด insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) ซึ่งพบว่าในระยะแรกจะมี glomerular filtration rate (GFR) เพิ่มขึ้น มี intraglomerular pressure (Pgc) เพิ่มสูงขึ้นซึ่งจะนำไปสู่ glomerulosclerosis ในที่สุด มีปัจจัยหลายอย่างที่อาจทำให้เกิด hyperfiltration เช่น Insulin like growth factor 1 (IGF-1), Prostacyclin รวมทั้งระบบ Renin-angiotensin (RAS) โดยเฉพาะบทบาทของ Angiotensin II (AII) ซึ่งมีทั้งฤทธิ์ hemodynamic และ non-hemodynamic ต่อไต การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) ยับยั้งฤทธิ์ของ AII ทำให้ Pgc ลดลงและลดการเกิด glomerulosclerosis นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง growth factor ต่างๆ ได้อีกด้วย ปัจจุบันจึงใช้ยา ACEI เป็นมาตรฐานในการรักษา diabetic nephropathy ในระยะที่เริ่มมีอัลบูมินในปัสสาวะ (micro albuminuria)

การศึกษาทางพยาธิวิทยาพบว่า พยาธิสภาพของไตในระยะแรกประกอบด้วย การหนาตัวของ glomerular และ tubular basement membrane รวมทั้งมีการขยายตัวของ mesangium ทั้งนี้เนื่องจากการสร้าง extracellular matrix เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า Heparan sulfate บน glomerular basement membrane (GBM) ลดลง ทำให้คุณสมบัติ ของประจุลบบน GBM ลดลง แต่มีการสร้าง collagen type I และ IV เพิ่มมากขึ้น ผลการ ศึกษาทั้ง in vitro และ in vivo พบว่า Heparin และ อนุพันธ์ สามารถยับยั้งการสร้าง type I และ type IV collagen ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle) และ ของไกลเมอรูลัสได้ ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของ Heparin แต่ เชื่อว่าไม่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติป้องกันเลือดแข็งตัว (anticoagulant) หรือการเปลี่ยนแปลงทาง Hemodynamic มีหลักฐานว่า Heparin สามารถเพิ่ม collagenase activity และกระตุ้นการสร้าง Heparan sulfate proteoglycan โดยเซลล์ endothelium และเซลล์ mesangial ซึ่ง heparan sulfate นี้เป็นสารประกอบที่สำคัญใน glomerular basement membrane (GBM) และเพิ่มความหนาแน่นของประจุลบ (anionic charge density) บน GBM

จากผลการศึกษาดังกล่าว ทำให้เชื่อว่า การให้ยา ACEI ร่วมกับ low molecular weight heparin (LMWH) น่าจะมีผลเสริมฤทธิ์กันต่อการป้องกันและรักษาโรคไตจาก เบาหวาน โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันได้แก่ ACEI จะเปลี่ยนแปลง renal hemodynamic ส่วน LMWH จะยับยั้งการสร้าง extracellular matrix และกระตุ้นการ สร้าง Heparan sulfate ป้องกันการเกิด พยาธิสภาพของโรค และลดอัลบูมินในปัสสาวะ ลงได้

การวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายที่จะศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน ต่อการป้องกันการเกิดโรคไตจากเบาหวาน โดยเลือกทำการศึกษาในรูปแบบ(model) ของ Streptozotocin diabetic rat ซึ่งถูกตัดไตออก 1 ข้าง (unilateral nephrectomy) เพื่อทำ ให้พยาธิสภาพของโรคไตจากเบาหวานมีความรุนแรงมากขึ้น แล้วติดตามผลการรักษา เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จากหลักฐานการศึกษาต่างๆพบว่าหนูจะมีปริมาณอัลบูมินใน ปัสสาวะเพิ่มขึ้น (albuminuria) และมีพยาธิสภาพของไตที่สำคัญคือมีการหนาตัวของ GBM เพิ่มขึ้นถ้าไม่ได้รับการรักษาใดๆ

ถ้าผลการศึกษานี้พบว่าการให้ยา ACEI ร่วมกับ LMWH สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและลดความหนาของ GBM ลงได้ดีกว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่ง จะสามารถประยุกต์ไปสู่การศึกษาทางคลินิกได้ เนื่องจากยาทั้ง 2 ชนิดนี้มีใช้ในทางคลินิก, บริหารยาได้ง่ายและผลข้างเคียงน้อย