

Abstract

Clinical problem concerning renal microvascular disease and renal ischemia inducing chronic kidney disease in type 2 diabetic nephropathy cannot be improved with vasodilators under present therapeutic strategy. We have studied the mechanism of vascular repair to explain such unresponsiveness to vasodilators and observed that mechanism of vascular repair is defective in late stage of these patients. In the presence of defective angiogenic VEGF receptor 1, and abnormally elevated antiangiogenic VEGFR2, VEGF would alternately activate through VEGFR2, and therefore unable to induce coupling endothelial nitric oxide synthase or nitric oxide production. This finding explains the unresponsiveness to vasodilator under current therapeutic practice which is usually initiated at the late stage of diabetic nephropathy due to the insensitive screening diagnostic marker available such as serum creatinine which detects only late stage of diabetic nephropathy.

In contrast, our study in early stage of diabetic nephropathy (normal serum creatinine, normoalbuminuria, CCr stages 1-2, elevated FE Mg, decreased renal plasma flow) revealed an adequate vascular repair. In this regard, VEGF would activate through the classical pathway (VEGFR1), and induce coupling of endothelial nitric oxide synthase and hence, enhance nitric oxide production and angiogenesis.

To solve the current therapeutic failure, we select to apply vasodilators to treat early stage of diabetic nephropathy and have confirmed the above issue that vasodilators treated in these patients can improve renal perfusion, as well as restore renal function.

This is the **first documented case** of successful restoration of diabetic nephropathy, and would effectively prevent end-stage renal disease in the future.

Keywords : type 2 diabetic nephropathy, vascular repair, VEGF receptors , renal perfusion, vasodilators.

บทคัดย่อ

ปัญหาจากโรคหลอดเลือดจุลภาคไตและเนื้อไตขาดเลือดเรื้อรังในผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคเบาหวานชนิดสอง ไม่สามารถแก้ไขด้วยยาขยายหลอดเลือดในปัจจุบัน ผู้วิจัยได้ศึกษากลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดและพบว่า ความล้มเหลวในการรักษาดังกล่าวเกิดจากการรักษาที่ส่วนใหญ่เริ่มเมื่อไตเสื่อมค่อนข้างมาก และกลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดในผู้ป่วยดังกล่าวผิดปกติเพราะขาดสารเสริมการซ่อมแซมหลอดเลือด อาทิ VEGF receptor 1 ในขณะที่สารด้านการซ่อมแซมหลอดเลือด VEGF receptor 2 สูงผิดปกติ ทำให้มีการกระตุ้นที่ผิดปกติผ่านวงจร (VEGF → VEGFR2) และไม่สามารถกระตุ้นให้ endothelial nitric oxide synthase สร้างสารไนตริกออกไซด์ได้ หลอดเลือดจึงไม่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดเลือดและไม่สามารถแก้ไขภาวะไตขาดเลือด

ในขณะเดียวกัน ผู้วิจัยพบว่ากลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดในผู้ป่วยไตอักเสบจากเบาหวานที่ไตเสื่อมไม่มาก ยังทำงานได้ปกติ (ค่าครีเอตินินในเลือดปกติ, normoalbuminuria, อัตรากรองสารไตสูงกว่า 60 มล/นาที/1.73 ม², คำนี fractional excretion of magnesium ที่ชี้บ่งภาวะไตเรื้อรังมากกว่า 2.2%, peritubular capillary flow ต่ำกว่า 480 มล/นาที/1.73 ม²) การกระตุ้นกลไกการซ่อมแซมหลอดเลือดสามารถผ่านวงจรปกติ (VEGF → VEGFR1) และเพิ่มการหลั่งสารไนตริกออกไซด์ ทำให้หลอดเลือดตอบสนองต่อยาขยายหลอดเลือด และเพิ่มปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตได้

ผู้วิจัย ได้นำองค์ความรู้ดังกล่าวมาประยุกต์รักษาผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคเบาหวานในระยะเริ่มแรก สามารถเพิ่มปริมาณเลือดเลี้ยงไตและฟื้นฟูการทำงานของไตได้ รายงานนี้เป็นกรบุกเบิกทางการแพทย์ที่สามารถฟื้นฟูสมรรถภาพของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดสอง ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน และเชื่อว่ากลยุทธ์ดังกล่าวจะสามารถลดจำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้ายลงได้ในที่สุด

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดสอง, กลไกการซ่อมแซมหลอดเลือด, VEGF receptors , ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต, ยาขยายหลอดเลือด