



วารสาร ไทยไดอะบีทีแอส
ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554
บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



เบาหวานและสารยับยั้งการดูดซึมกลับกลูโคสที่ไต (Diabetes mellitus and renal glucose reabsorption inhibitors)

ภก.ผศ.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และ ภญ.ผศ.ดร.ปัทมวรรณ เผือกผ่อง

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม

รหัส 1-000-SPU-000-1110-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 20 กันยายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 20 กันยายน พ.ศ. 2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากจบบทความนี้แล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. เข้าใจและเปรียบเทียบยารักษาเบาหวานกลุ่มต่างๆ ที่มีในปัจจุบันกับสารยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่หลุดไตฝอย
2. เข้าใจบทบาทของไตในระบบการรักษาภาวะธำรงดุลของกลูโคส (glucose homeostasis) ในร่างกาย
3. เข้าใจหลักการของการรักษาเบาหวานโดยการยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่หลุดไตฝอย
4. รู้จักและติดตามความก้าวหน้าของสารที่มีการพัฒนาขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ในการยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสในการรักษาเบาหวาน

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานจัดเป็นความผิดปกติที่มีผลกระทบต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยจำนวนมาก ทำให้มีการคิดค้นยาต่างๆ ออกมาหลายกลุ่ม ซึ่งแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์ ผลข้างเคียง ตลอดจนความสามารถในการควบคุมระดับน้ำตาลเหมาะสมกับผู้ป่วยในลักษณะที่แตกต่างกัน เนื่องจากไตเป็นอวัยวะสำคัญที่เกี่ยวข้องกับภาวะธำรงดุลของกลูโคส โดยมีกลไกการดูดซึมกลับ

ของกลูโคสหลังจากการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) ซึ่งอาศัยการทำงานของโปรตีนขนส่งกลูโคสและโซเดียม (sodium glucose co-transporter) บริเวณหลอดเลือดฝอยส่วนต้น จึงมีการศึกษาสารที่ยับยั้งการทำงานของโปรตีนดังกล่าวเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกพบว่าสารดังกล่าวทำให้มีการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะ ซึ่งเป็นการลดระดับกลูโคสในเลือดผู้ป่วยโดยตรงทำให้ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วยยาอื่นๆ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ผลดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงและมีผลข้างเคียงน้อย จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้เป็นยารักษาเบาหวานในอนาคต

คำสำคัญ: SGLT2 inhibitors, Diabetes mellitus, Glucose reabsorption inhibitors

เบาหวานและยารักษาเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าระดับปกติ มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของการสร้างหรือคัดหลั่งหรือการออกฤทธิ์ของอินซูลิน โรคเบาหวานแบ่งได้หลายประเภท ที่สำคัญได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) เกิดจากการที่ตับอ่อนไม่สามารถสังเคราะห์อินซูลินได้ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับอินซูลินจากภายนอก เบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) มักเกิดจากภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และเบาหวานที่เกิดขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) ซึ่งอาจพัฒนาขึ้นเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ในอนาคตได้ ผู้ป่วยเบาหวานอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเป็นอันตราย เช่น โรคเส้นประสาท (neuropathy) โรคไต (nephropathy) และโรคจอตา (retinopathy) รวมทั้งมีความเสี่ยงมากขึ้นต่อความผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือดและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต

อัตราการป่วยเป็นเบาหวานมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น โดยมีประมาณการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยเบาหวาน จากปี ค.ศ. 2010 ซึ่งมีผู้ป่วยร้อยละ 6.4 ของประชากรโลกที่มีอายุระหว่าง 20-79 ปี หรือประมาณ 285 ล้านคน เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.7 ในปี ค.ศ. 2030 หรือประมาณ 439 ล้านคน¹ การรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันมีจุดมุ่งหมายที่จะลดอาการเฉียบพลันและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ อันอาจทำให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิตโดยเฉพาะสาเหตุที่เกิดจากระบบหัวใจและหลอดเลือด ยารักษาเบาหวานที่มีในปัจจุบันส่วนใหญ่มีแนวทางเกี่ยวกับกลไกของการเกิดภาวะดื้ออินซูลินและความผิดปกติของการทำงานของบีตาเซลล์ในตับอ่อน (pancreatic β -cells) พบว่าการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของผู้ป่วยในเรื่องอาหารและการออกกำลังกายอย่างเดี๋ยวมักไม่เพียงพอที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย และการรักษาด้วยยาก็มักจะลดประสิทธิภาพลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป โดยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวนมากกว่าครึ่งไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมายที่กำหนดไว้ (glycated

hemoglobin (HbA1C) 6.5-7.0%) ผลที่ตามมาคือผู้ป่วยมักได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดหลายชนิดร่วมกัน ตลอดจนมีความจำเป็นต้องใช้อินซูลินจากภายนอก^{2,3}

ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มักมีภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) หรือเป็นโรคอ้วน (obesity)⁴ ซึ่งมีผลต่อการเกิดภาวะดีอินซูลินและทำให้การรักษามีความซับซ้อนขึ้น ยารักษาเบาหวานที่มีใช้ในปัจจุบันหลายชนิดรวมทั้งอินซูลินมีผลทำให้น้ำหนักของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น และยาหลักที่ใช้ในการรักษาจะออกฤทธิ์หรือมีส่วนหนึ่งของการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับกลไกการทำงานของอินซูลิน ยกเว้นยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส (α -glucosidase inhibitor) ซึ่งลดการย่อยคาร์โบไฮเดรตในทางเดินอาหารและทำให้ชะลอการดูดซึมกลูโคสในลำไส้เล็กส่วนต้น มีผลให้ระดับกลูโคสในเลือดหลังอาหารลดลง⁵ ยารักษาเบาหวานกลุ่มต่างๆ ที่มีใช้ในปัจจุบันได้สรุปเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยาเหล่านี้แล้วยังมีแนวคิดการรักษาใหม่ๆ ที่มุ่งไปในแนวทางที่ไม่ขึ้นกับกลไกของอินซูลินหรือทำให้น้ำหนักผู้ป่วยเพิ่มขึ้น และเหมาะสมกับการใช้ร่วมกับยาหลักหรือยากลุ่มอื่นๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบัน บทบาทของไตที่เกี่ยวข้องกับภาวะธำรงดุลของกลูโคสจึงได้รับความสนใจมากขึ้น และได้มีการพัฒนาสารยับยั้งการทำงานของโปรตีนที่มีหน้าที่ดูดซึมกลับกลูโคสในไตและมีโอกาสที่จะทำให้การรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสมบูรณ์มากขึ้น จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสารที่ยับยั้งการดูดซึมกลับกลูโคสที่หลุดไตฝอยหลายชนิด มีศักยภาพที่จะนำมาพัฒนาเป็นยาสำหรับการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ต่อไป

ตารางที่ 1 ยารักษาเบาหวานกลุ่มต่างๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน เปรียบเทียบความเกี่ยวข้องกับกลไกการทำงานของอินซูลิน การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว อาการข้างเคียง กลไกการออกฤทธิ์และลักษณะเฉพาะบางประการของยาแต่ละกลุ่ม⁶⁻¹¹

ยา	กลไกเกี่ยวกับอินซูลิน		การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว	อาการข้างเคียง	กลไกการออกฤทธิ์/หมายเหตุ
	เกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์	เกี่ยวกับการคั่งหลังอินซูลิน			
α -Glucosidase inhibitors	-	-	ไม่เปลี่ยนแปลง	ท้องร่วง ท้องอืด	-ลดอัตราการย่อยคาร์โบไฮเดรตในลำไส้เล็ก -ลดระดับกลูโคสหลังอาหาร
Amylin agonists (pramlintide)	√	-	ลดลง	คลื่นไส้	-ฉีดเข้าใต้ผิวหนังก่อนอาหารแต่ละมื้อในผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลิน -ทำให้อาหารอยู่ในกระเพาะอาหารนานขึ้น (Slow gastric emptying) และยับยั้งการหลั่งกลูคากอน (glucose dependent-manner)
Biguanides	√	-	ไม่	อาหารไม่ย่อย	-ลดการสังเคราะห์กลูโคสที่ตับ

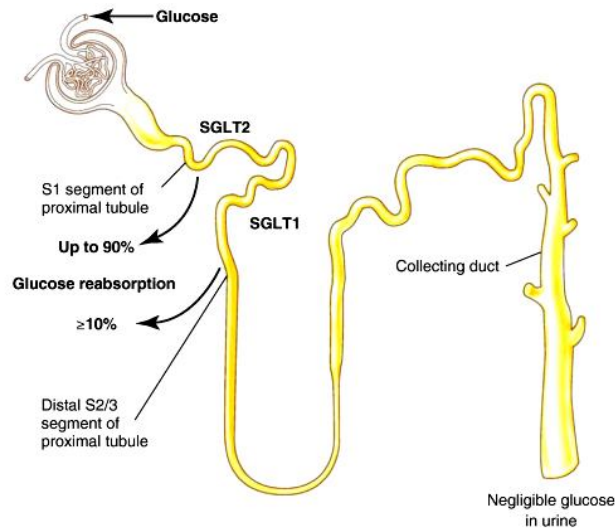
(metformin)			เปลี่ยนแปลง	(dyspepsia) ภาวะ กระเตี้ยกรดจากแลค- ติก (lactic acidosis)	-การออกฤทธิ์จำเป็นต้องอาศัยอินซูลิน
DPP-IV inhibitors	-	√	ไม่ เปลี่ยนแปลง	เพิ่มความเสี่ยงต่อการ เกิดมะเร็ง	-ยับยั้งการทำลาย incretin (glucagon like peptide-1, GLP-1) -ทำให้ระดับ GLP-1 เพิ่มขึ้น ทำให้การหลั่ง อินซูลินเพิ่มขึ้น ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน
Glinides	-	√	เพิ่มขึ้น	ภาวะน้ำตาลต่ำใน เลือด	-กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน โดยการจับกับ ตำแหน่ง benzamino ของตัวรับ sulfonylurea (SUR1) ที่มีตาเซลล์
GLP-1 receptor agonists	-	√	ลดลง	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ท้องอืด อีกเสบ	-จับกับตัวรับ GLP-1 ที่มีตาเซลล์ ทำให้การ หลั่งอินซูลินมากขึ้น และลดการหลั่งกลูคากอน -เพิ่มการนำกลูโคสเข้าเซลล์ และลดการสร้าง กลูโคสที่ตับ
Sulfonylureas	-	√	เพิ่มขึ้น	ภาวะน้ำตาลต่ำใน เลือด	-กระตุ้นการหลั่งอินซูลินโดยจับกับ SUR1 ที่ บีตาเซลล์
Thiazolidinedione s	√	-	เพิ่มขึ้น	พิษต่อดับ	-เป็น PPAR- γ ligand ทำให้กล้ามเนื้อ ไขมัน และตับมีความไวต่ออินซูลินมากขึ้น -ลดการสร้างกลูโคสที่ตับ
Bromocriptine	√	-	ไม่ เปลี่ยนแปลง		-Dopamine receptor (D2) agonist -ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน
Colessevelam	-	√	ไม่ เปลี่ยนแปลง		-จับกรดน้ำดีในทางเดินอาหาร (Bile acid sequestant) -กระตุ้นการหลั่ง GLP-1 ในหนูขาว

คำย่อ: DPP-IV, dipeptidyl peptidase -4; GLP-1, glucagon like peptide-1; PPAR- γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; SUR1, sulfonylurea receptor

โปรตีนขนส่งกลูโคสและโซเดียม

โปรตีนขนส่งกลูโคสเป็นโปรตีนที่แทรกอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ จำแนกได้สองกลุ่ม¹² ได้แก่ กลุ่มที่เป็น facilitative glucose transporter (GLUT) ซึ่งเป็นโปรตีนขนส่งกลูโคสในกลุ่ม solute carrier family 2 (SLC2) และกลุ่ม sodium-dependent glucose cotransporter (SGLT) ที่มีการขนส่งร่วมกับโซเดียม จัดอยู่ในกลุ่ม solute carrier family 5 (SLC5) โปรตีนขนส่งกลูโคสในกลุ่ม SGLT ที่มีการศึกษากันมากได้แก่ SGLT1 และ SGLT2 พบว่าบริเวณที่มี SGLT2 มากคือส่วนแรกของหลอดไตฝอยส่วนต้น (S1 segment of proximal convoluted tubule, รูปที่ 1) ทำหน้าที่ดูดซึมกลับได้สูงสุดประมาณร้อยละ 90 ของปริมาณกลูโคสที่อยู่ในน้ำกรอง¹³ ส่วน SGLT1 พบมากในเซลล์บุผนังลำไส้ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการดูดซึมกลูโคสและกาแลค

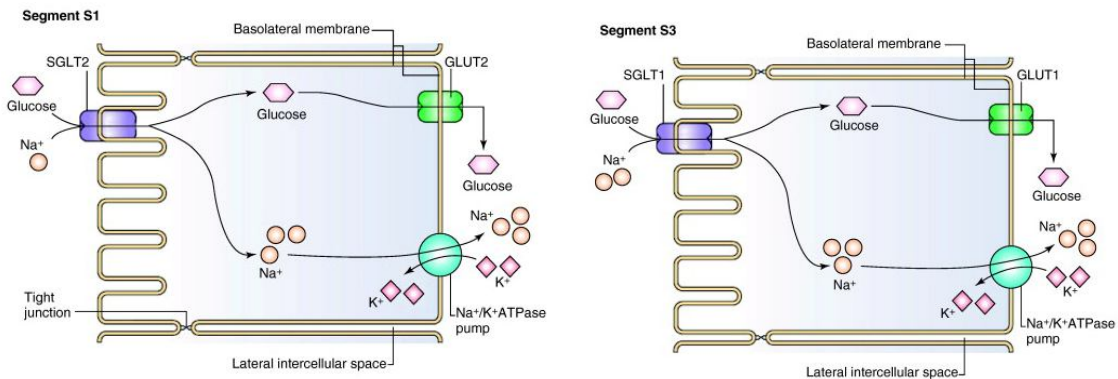
โตสจากอาหาร นอกจากนี้ยังพบบริเวณส่วนท้ายของหลอดไตฝอยส่วนต้น (S2/3 segment) ซึ่งบริเวณนี้ SGLT1 มีหน้าที่ในการดูดซึมกลับกลูโคสส่วนที่ไม่สามารถดูดซึมกลับโดย SGLT2



รูปที่ 1 การดูดซึมกลับกลูโคสบริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้น ที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้นส่วนแรก (S1 segment) ประมาณ 90% อาศัยการทำงานของ SGLT2 ในขณะที่ส่วนกลางและท้าย (S2/3 segment) ของหลอดไตฝอยส่วนต้น มีการดูดซึมกลับกลูโคสส่วนที่เหลือโดย SGLT1 (คัดลอกจาก Bailey, C. J., Trends Pharmacol Sci, 2010 (32) pp. 63-71)

การดูดซึมกลับกลูโคสที่ไตอาศัยการทำงานของโปรตีนขนส่งกลูโคสทั้งในกลุ่ม SGLT และ GLUT โดยบริเวณด้านที่ติดน้ำกรองของเซลล์บุหลอดไตฝอย (apical surface of tubular cell) อาศัย SGLT1 และ SGLT2 เพื่อนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ กระบวนการขนส่งกลูโคสจากน้ำกรองเข้าสู่เซลล์บริเวณนี้เป็นลักษณะด้านความเข้มข้น (ความเข้มข้นของกลูโคสในน้ำกรองต่ำกว่าภายในเซลล์) จัดเป็นการขนส่งที่ใช้พลังงานทางอ้อม (secondary active transport) ต้องอาศัยการขนส่งร่วมกับโซเดียมที่มีความเข้มข้นภายนอกสูงกว่าความเข้มข้นภายในเซลล์ การควบคุมความเข้มข้นของโซเดียมในเซลล์ให้ต่ำกว่าภายนอกอาศัยเอ็นไซม์ Na-K ATPase ที่อยู่บริเวณด้านฐานของเซลล์ผลึกเอาโซเดียมออก SGLT2 สามารถขนส่งกลูโคสได้มาก (high capacity) และมีลักษณะการจับแบบหลวมๆ (low affinity) ส่วน SGLT1 จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่สามารถขนส่งกลูโคสได้น้อย (low capacity) การขนส่งกลูโคสโดย SGLT1 มีการลำเลียงกลูโคส 1 โมเลกุลร่วมกับโซเดียมไอออน 2 อะตอม ในขณะที่การขนส่งกลูโคสโดย SGLT2 เป็นการลำเลียงกลูโคส 1 โมเลกุลร่วมกับโซเดียมไอออน 1 อะตอม (รูปที่ 2) ส่วน

ทางด้านข้าง-ฐาน (basolateral) ของเซลล์อาศัย GLUT1 and GLUT2 เพื่อนำกลูโคสเข้าสู่ของเหลวนอกเซลล์ (interstitial fluid) และดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดต่อไป (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การขนส่งกลูโคสโดยเซลล์บุผิวบริเวณหลอดเลือดฝอยส่วนต้น จากน้ำกรองเข้าสู่ของเหลว นอกเซลล์ (interstitial fluid) โดยโปรตีนขนส่งกลูโคสและโซเดียม SGLT1 และ SGLT2 ทางด้าน luminal surface และโปรตีนขนส่งกลูโคส GLUT1 และ GLUT2 ทางด้านฐาน-ข้าง (basolateral) ของเซลล์ (คัดลอกจาก Bailey, C. J., Trends Pharmacol Sci, 2010 (32) pp. 63-71)

บทบาทของไตเกี่ยวกับภาวะธำรงดุลของกลูโคส

ไตเป็นอวัยวะที่มีบทบาทในการกำจัดของเสียออกจากร่างกายโดยการสร้างปัสสาวะผ่านกระบวนการสำคัญ 3 ขั้นตอนได้แก่ การกรองโดยหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส (glomerular filtration) กระบวนการดูดซึมกลับโดยหลอดไตฝอย (renal tubular reabsorption) และกระบวนการคัดหลั่งโดยหลอดไตฝอย (renal tubular secretion) การกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) เป็นกระบวนการแรกที่กรองเอาส่วนประกอบต่างๆ ที่อยู่ในพลาสมาออกมาและอยู่ในรูปของน้ำกรอง ซึ่งมีสารต่างๆ เช่นน้ำ กลูโคส กรดอะมิโนและเกลือแร่หลายชนิดที่ยังเป็นประโยชน์ต่อร่างกายอยู่ด้วย หลังจากน้ำกรองไหลเข้าสู่ส่วนหลอดไตฝอยบริเวณต่างๆ จึงมีการดูดซึมสารเหล่านั้นกลับเข้าสู่กระแสเลือด ในขณะที่เดียวกันก็มีกระบวนการกำจัดสารที่ร่างกายไม่ต้องการ โดยการคัดหลั่งจากกระแสเลือดเข้าสู่น้ำกรองด้วย

กลูโคสที่ผ่านเข้าสู่โกลเมอรูลัสเกือบทั้งหมดจะถูกกรองและผ่านเข้าสู่หลอดไตฝอยส่วนต้น ซึ่งอัตราการกรองของไตปกติมีค่าประมาณ 125 มิลลิลิตรต่อนาที หรือประมาณ 180 ลิตรต่อวัน ดังนั้นในคนปกติที่มีระดับน้ำตาลเฉลี่ย ประมาณ 90-100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีปริมาณกลูโคสที่ถูกกรองโดยประมาณ 160-180 กรัมต่อวัน^{2, 14} โดยกลูโคสทั้งหมดนี้จะถูกดูด

ซึ่มกลับเข้าสู่กระแสเลือด¹² นอกจากนี้เกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดซึ่มกลับกลูโคสแล้ว ไตยังเป็นอวัยวะที่สามารถสังเคราะห์กลูโคสได้โดยอาศัยกระบวนการ gluconeogenesis ในชั้นเปลือกไต (renal cortex) และนำไปใช้เป็นพลังงานในไตหรือส่งเข้ากระแสเลือด ในทางกลับกันอาจดึงเอากลูโคสจากกระแสเลือดมาใช้ในกรณีที่ไตมีความต้องการพลังงาน ดังนั้นไตจึงมีส่วนสำคัญในการควบคุมระดับของกลูโคสในเลือดด้วย¹⁴

การยับยั้งการดูดซึ่มกลับกลูโคสที่หลุดไตฝอย

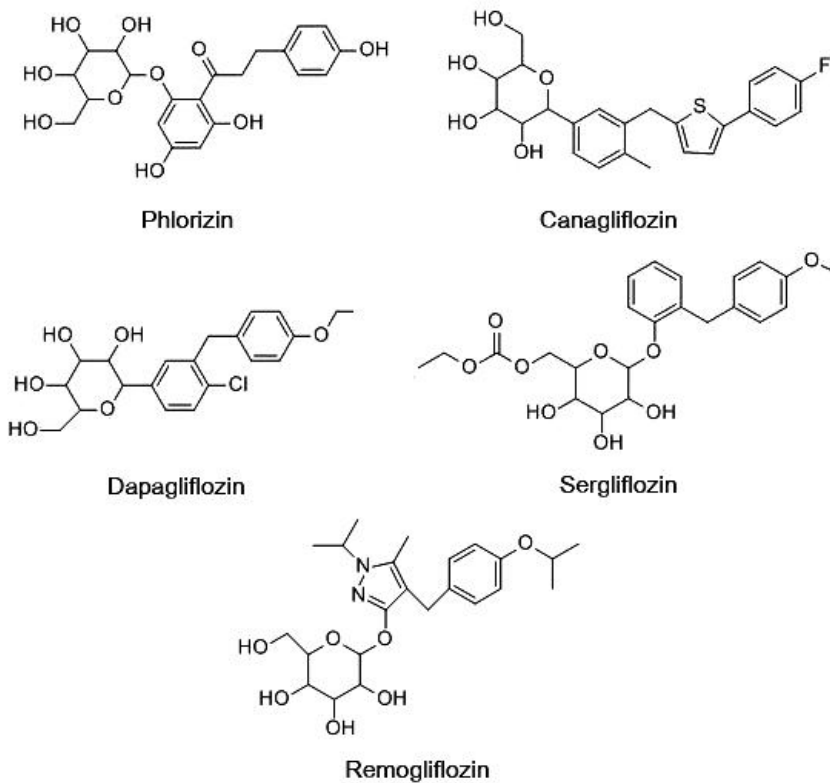
ในการรักษาเบาหวานด้วยยา มีแนวคิดเดิมอยู่ที่การคิดค้นสารที่มีผลเพิ่มความไวของเซลล์ต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) หรือการกระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลินเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นกลไกการกำจัดน้ำตาลออกทางไตจึงถือเป็นแนวทางในการรักษาเบาหวานที่แตกต่างไปจากเดิม โดยมีแนวคิดในการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 โดยไม่ยับยั้ง SGLT1 เนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในปัสสาวะแต่กำเนิด (familial renal glucosuria) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรม มีการกลายพันธุ์ของโปรตีนขนส่งกลูโคสชนิด SGLT2 (SGLT2 mutation) ทำให้มีน้ำตาลในปัสสาวะแต่ไม่มีความผิดปกติในการดูดซึ่มกลับกลูโคสในทางเดินอาหาร สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้โดยปกติ ในขณะที่ผู้ป่วย intestinal glucose-galactose malabsorption ที่มีการกลายพันธุ์ของ SGLT1 (SGLT1 mutation) เมื่อได้รับอาหารที่มีกลูโคสหรือกาแลคโตส จะเกิดภาวะท้องร่วงและภาวะขาดน้ำรุนแรง¹²

ฟลอริซิน (Phlorizin) เป็นสารในกลุ่มฟีนอลิก โอ-กลูโคไซด์ (phenolic O-glucoside) ชนิดแรกที่พบว่ามียฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึ่มกลับกลูโคสที่ไต แยกได้จากเปลือกต้นแอลเปิ้ลในปี ค.ศ. 1835 โดยพบว่าหลังจากรับประทานฟลอริซินทำให้เพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ และมีน้ำหนักตัวลดลง ต่อมาพบว่าฟลอริซินมีฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เม็ดเลือดแดง และยับยั้งการขนส่งกลูโคสในลำไส้และไต หลังการค้นพบ SGLT1 และ SGLT2 จึงทราบว่าฟลอริซินมีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนทั้งสองชนิด ทำให้ทราบกลไกการกำจัดกลูโคสออกทางปัสสาวะของฟลอริซินและทำให้ฟลอริซินได้รับความสนใจมากขึ้น ต่อมาพบว่าสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง SGLT1 อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียง และจากการที่ฟลอริซินสามารถยับยั้งการทำงานของ SGLT1 ได้จึงทำให้ผู้ที่ได้รับฟลอริซินส่วนใหญ่มีอาการท้องร่วง (osmotic diarrhoea) นอกจากนี้ฟลอริซินยังถูกทำลายได้ง่ายโดยเอนไซม์บีตา-กลูโคซิเดสในลำไส้ (intestinal beta-glucosidases) และถูกดูดซึ่มได้น้อยจากระบบทางเดินอาหาร ทำให้การพัฒนาฟลอริซินในการใช้เป็นยารักษาเบาหวานถูกจำกัดลง การพัฒนาสารยับยั้งการดูดซึ่มกลับกลูโคสที่หลุดไตฝอยส่วนต้นในระยะต่อมาจึงมุ่งเน้นพัฒนาสารที่การเลือกยับยั้งเฉพาะ SGLT2 โดยยาที่เป็นอนุคมคิดนอกจากมี

ความจำเพาะต่อ SGLT2 แล้ว ยังต้องถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหารและไม่รบกวนการดูดซึมของกลูโคสที่ลำไส้เล็ก มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ในร่างกายที่ดี มีความปลอดภัย และผู้ป่วยสามารถทนต่อยา (tolerability) ได้ดี มีค่าครึ่งชีวิต (half life) ในร่างกายที่เหมาะสมที่จะให้ได้โดยการรับประทานวันละครั้ง

สารยับยั้ง SGLT2

มีความพยายามคิดค้นพัฒนาสารต่างๆ ที่ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 โดยบริษัทผู้ผลิตมีการทดสอบฤทธิ์ของสารยับยั้งการทำงานของ SGLT2 หลายชนิดทั้งในสัตว์ทดลองและทางคลินิก (ตารางที่ 2) ในปัจจุบันมีสารที่มีรายงานความก้าวหน้าการทดสอบทางคลินิก เช่น แดปากลิโฟลซิน (dapagliflozin) เซอกลิโฟลซิน (sergliflozin) แคนากลิโฟลซิน (canagliflozin) เรโมกลิโฟลซิน (remogliflozin) ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของสารส่วนใหญ่มีลักษณะเป็น glucoside (รูปที่ 3) ซึ่งแดปากลิโฟลซินและแคนากลิโฟลซินมีลักษณะเป็น C-glucoside ส่วนเซอกลิโฟลซินและเรโมกลิโฟลซินมีลักษณะโครงสร้างทางเคมีเป็น O-glucoside ข้อดีของสารที่เป็น C-glucoside คือมีความคงตัวมากกว่าสารที่เป็น O-glucoside เนื่องจากถูกทำลายโดยบีตา-กลูโคซิเดสในลำไส้ได้น้อย¹⁵



รูปที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะโครงสร้าง O-glucoside ของฟลอริซิน เซอกลิโฟลซินและเรโมกลิโฟลซิน และ C-glucoside ของแดปากลิโฟลซินและแคนากลิโฟลซิน^{2, 16, 17}

แดปากลีโพลซินถูกพัฒนาขึ้นโดยบริษัทบริสทอล-ไมเยอร์ สควิบบ์ (Bristol-Myers Squibb) ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical study) โดยให้แดปากลีโพลซินขนาด 2.5-100 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 14 วันในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าปริมาณกลูโคสในปัสสาวะเพิ่มขึ้นตามขนาดของแดปากลีโพลซิน แดปากลีโพลซินมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 17 ชั่วโมง ขนาดของแดปากลีโพลซินประมาณ 25 และ 50 มิลลิกรัมต่อวันทำให้การขับกลูโคสทางปัสสาวะใกล้เคียงค่าสูงสุด (ประมาณ 3 กรัมต่อชั่วโมง) จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) พบว่าแดปากลีโพลซินมีฤทธิ์ทำให้มีกลูโคสในปัสสาวะ (glucosuria) ได้มากกว่า 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่าสามารถให้แดปากลีโพลซินได้วันละครั้ง แดปากลีโพลซินไม่มีผลต่อระดับระดับของอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะและซีรัม ไม่มีผลต่อแอลบูมินและออสโมแลลลิตีของซีรัม แต่อาจทำให้มีภาวะน้ำตาลต่ำเล็กน้อยในเลือดโดยที่ไม่มีอาการ (mild asymptomatic hypoglycemia)¹⁸ ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 โดยให้แดปากลีโพลซินขนาด 2.5-50 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับเมทฟอร์มิน (metformin) และยาหลอกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าแดปากลีโพลซินสามารถทำให้มีกลูโคสในปัสสาวะได้ 52-85 กรัมต่อวัน ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (HbA1c ลดลง 0.55 ถึง 0.90% FBG ลดลง 16-31 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) น้ำหนักของผู้ป่วยลดลง 1.3-2.0 กิโลกรัม¹⁹ และจากการทดสอบโดยให้ร่วมกับยาเบาหวานอื่น ได้แก่ ไพโอกลิทาโซน (pioglitazone) เมทฟอร์มิน (metformin) ไกลเมพิไรด์ (glimepiride) และซิทากลิปทิน (sitagliptin) พบว่าสามารถให้แดปากลีโพลซินร่วมกับยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ ได้ โดยทางเภสัชจลนศาสตร์ แดปากลีโพลซินไม่มีผลต่อความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (maximum plasma concentration, Cmax) หรือพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve, AUC) ของยาที่ให้ร่วม และสามารถให้ร่วมกับยาดังกล่าวได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา อาการข้างเคียงที่พบได้ในผู้ป่วยที่ใช้แดปากลีโพลซินส่วนใหญ่ได้แก่การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) คลื่นไส้ (nausea) ปวดศีรษะ (headache) และท้องร่วง (diarrhea)²⁰

สำหรับเซอกลิโพลซินค้นพบโดยบริษัทคิเสอิ (Kissei pharmaceuticals) และพัฒนาโดยบริษัทแกล็กโซสมิทไคลน์ (Glaxo SmithKline) โดยทดสอบในรูปแบบของเซอกลิโพลซิน-เอแทโบเนท (sergliflozin etabonate) ซึ่งเป็นโปร-ดรัก (prodrug) และเปลี่ยนเป็นเซอกลิโพลซินในร่างกาย จากการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 โดยให้เซอกลิโพลซิน-เอแทโบเนทขนาด 500-1000 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งเทียบกับยาหลอก ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วนจำนวน 18 คน เป็นเวลา 14 วัน พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาเฉลี่ยประมาณ 2 ชั่วโมง ทำให้มีน้ำตาลในปัสสาวะโดยขึ้นกับขนาดเซอกลิโพลซิน และมีผลทำให้เสียน้ำและอิเล็กโทรไลต์ทางปัสสาวะมากขึ้นชั่วคราว แต่ไม่มีผลต่อระดับอินซูลินและอิเล็กโทรไลต์ในพลาสมา มีผลลดน้ำหนักของผู้เข้าร่วมการทดสอบตามขนาดของยาที่ให้โดยมีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักลดลง 1.55 และ 1.74 กิโลกรัมในกลุ่มที่ได้รับขนาด 500 และ 1,000 มิลลิกรัมตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มผู้ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักลดลง 0.09 กิโลกรัม ผู้ถูกทดสอบทนต่อขนาด 500-1000 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้งได้ดี

ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง การทำงานของไตหรือค่าการกำจัดครีเอตินีน (creatinine clearance) ยังเป็นปกติ อย่างไรก็ตามการให้เซอกลิโพลซินในผู้ทดสอบมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของระดับ microalbumin, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (proximal tubule derived enzyme) และ β_2 -microglobulin ในปัสสาวะ²¹ ลักษณะดังกล่าวแสดงถึงความผิดปกติของการทำงานของไต การศึกษาเซอกลิโพลซินทางคลินิกจึงหยุดลงในระยะที่สอง (discontinued in phase II)²²

แคนากลิโพลซิน จัดเป็น C-glucoside คล้ายแดปากลิโพลซิน¹⁷ ได้มีการทดสอบทางคลินิกในระยะแรก โดยให้แคนากลิโพลซินขนาด 10-800 มิลลิกรัม ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 63 คน พบว่าสามารถลดระดับกั้นกลูโคสของไต (renal threshold for glucose) และทำให้มีการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ เมื่อให้ขนาดมากกว่า 200 มิลลิกรัมก่อนอาหารเช้าสามารถลดระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอาหารและลดระดับอินซูลินที่เพิ่มขึ้นหลังอาหารได้ มีอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง (mild) ผู้เข้าร่วมการทดสอบทนต่อแคนากลิโพลซินได้ดี ไม่เกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด²³ ปัจจุบันแคนากลิโพลซินอยู่ระหว่างการศึกษากทางคลินิกระยะที่ 3²⁴ การศึกษาเกี่ยวกับสารยับยั้ง SGLT2 โดยบริษัทผู้ผลิตยา สรุปไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สารยับยั้ง SGLT2 ที่มีการศึกษาในระยะต่างๆ และบริษัทผู้ผลิต²²

สาร	ระยะการศึกษา	บริษัท
AVE2268	Discontinued in Phase II	Sanofi-Aventis
Dapagliflozin (BMS-512148)	Phase III	AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb Co.
Canagliflozin	Phase III	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
ISIS-SGLT2Rx (ISIS 388626)	Phase I	Isis Pharmaceuticals
Remogliflozin etabonate (GSK189075 / KGT-1681)	Discontinued in Phase II	Glaxo Smithkline Plc, Kissei Pharmaceuticals Co., Ltd.
SAR474832	Preclinical	Sanofi-Aventis
SAR7226	Preclinical	Sanofi-Aventis
Sergliflozin (869682, KGT-1251)	Discontinued in Phase II	Glaxo Smithkline Plc, Kissei Pharmaceuticals Co., Ltd.
T-1095	Discontinued in Phase II	J&J (Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Inc.), Mitsubishi-Tanabe Pharma
TA-7284	Phase II	J&J (Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Inc.), Mitsubishi-Tanabe Pharma
TS-033 (SGL0010)	Discontinued in Phase II	Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.
YM543	Phase II	Astellas Pharma Inc.
GW869682	Discontinued in Phase II	Glaxo Smithkline Plc
ASP 1941	Phase II	Astellas Pharma Inc.
1614235	Phase I	Glaxo Smithkline Plc
LX4211	Phase I	Lexicon Pharmaceuticals

สรุป

การรักษาผู้ป่วยเบาหวานด้วยยาที่มีใช้ในปัจจุบัน ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์หรือการคัดหลั่งอินซูลินจากบีตาเซลล์ ซึ่งสารยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่หลุดไตฝอย ส่วนต้นผ่านการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 จัดเป็นสารที่มีกลไกเฉพาะมีความแตกต่างจากกลไกของยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ โดยกลไกเกี่ยวกับการควบคุมภาวะธำรงดุลของกลูโคสของสารยับยั้ง SGLT2 ไม่ขึ้นกับกลไกการออกฤทธิ์หรือการคัดหลั่งอินซูลินจากบีตาเซลล์ซึ่งเป็นข้อดีของสารในกลุ่มนี้ แม้ว่ากลไกดังกล่าวอาจไม่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการเกิดเบาหวาน แต่ก็มีข้อดีคือเปรียบเสมือนการลดพลังงานส่วนเกินของร่างกาย ทำให้น้ำหนักลดลงและทำให้เกิดผลดีต่อกลไกอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง เช่นชะลอความเสื่อมของบีตาเซลล์ในตับอ่อน จึงเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยเบาหวานที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น หรือนำไปใช้ร่วมกับยารักษาเบาหวานที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างออกไปได้ และน่าจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยเบาหวาน ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากระดับน้ำตาลสูงในเลือดได้อีกทางหนึ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Shaw JE, Sicree RA & Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
2. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 63-71.
3. Roden M. Optimal insulin treatment in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1801-1803.
4. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2009; 121: 94-107.
5. Cheng AY & Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005; 172: 213-226.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
7. Eizirik DL. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Nathan et al. *Diabetes Care* 2009; 32: e35-36; author reply e37-38.
8. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, et al. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1975-1983.
9. Scranton RE, Gaziano JM, Ruttly D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset or placebo. *BMC Endocr Disord* 2007; 7: 3.
10. Kerr JL, Timpe EM & Petkewicz KA. Bromocriptine mesylate for glycemic management in type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1777-1785.
11. Staels B. A review of bile acid sequestrants: potential mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2009; 121: 25-30.

12. Wright EM, Hirayama BA & Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 32-43.
13. Li AR, Zhang J, Greenberg J, et al. Discovery of non-glucoside SGLT2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21: 2472-2475.
14. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27: 136-142.
15. Vaidya HB & Goyal RK. Exploring newer target sodium glucose transporter 2 for the treatment of diabetes mellitus. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 905-913.
16. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, et al. Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 323-330.
17. Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Med Chem* 2010; 53: 6355-6360.
18. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 520-526.
19. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-657.
20. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 47-54.
21. Hussey EK, Dobbins RL, Stoltz RR, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of sertgliflozin etabonate, a novel inhibitor of glucose reabsorption, in healthy overweight and obese subjects: a randomized double-blind study. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 636-646.
22. Levens N. Drug candidates in development by alphabetical order (online). Available at <http://diabetesdigest.com/development.php>, (22 April 2011).
23. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold

for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 669-672.

24. Perez Lopez G, Gonzalez Albarran O & Cano Megias M. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrologia* 2010; 30: 618-625.

คำถาม

1. หลักการรักษาเบาหวานโดยสารกลุ่มใดไม่มีกลไกเกี่ยวข้องกับการทำงานของอินซูลิน
 - 1) α -glucosidase inhibitors
 - 2) Thiazolidinediones
 - 3) Glinides
 - 4) Sulfonylureas
 - 5) GLP-1 receptor agonists

2. ข้อใดไม่ใช่บทบาทของไตเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลของกลูโคส
 - 1) มีกระบวนการ gluconeogenesis
 - 2) มีกระบวนการ glycogenolysis
 - 3) มีการดูดซึมกลับกลูโคสโดยโปรตีนในกลุ่ม SGLT
 - 4) มีการดูดซึมกลับกลูโคสโดยโปรตีนในกลุ่ม GLUT
 - 5) มีการใช้พลังงานจากกลูโคส

3. การนำกลูโคสส่วนใหญ่ออกจากเซลล์ของหลอดเลือดฝอยส่วนต้นอาศัย transporter ชนิดใด
 - 1) SGLT1
 - 2) SGLT2
 - 3) GLUT1
 - 4) GLUT2
 - 5) GLUT4

4. Intestinal glucose-galactose malabsorption เป็นความผิดปกติของการลำเลียงกลูโคสเนื่องจาก transporter ชนิดใด
 - 1) SGLT1
 - 2) SGLT2
 - 3) GLUT1
 - 4) GLUT2
 - 5) GLUT4

5. โปรตีนขนส่งกลูโคสในไต SGLT2 มีลักษณะสำคัญอย่างไร
 - 1) ดูดซึมกลับกลูโคสจากน้ำกรองได้ประมาณร้อยละ 10
 - 2) ลำเลียงกลูโคสแบบ primary active transport
 - 3) ลำเลียงกลูโคสตาม concentration gradient

- 4) จัดอยู่ในกลุ่ม solute carrier family 2
 - 5) ลำเลียงกลูโคสร่วมกับโซเดียม
6. ข้อใดเป็นลักษณะของ SGLT2 เทียบกับ SGLT1 ในการดูดซึมกลับกลูโคสที่ไต
- 1) capacity สูง affinity ต่ำ
 - 2) capacity ต่ำ affinity สูง
 - 3) capacity ต่ำ affinity ต่ำ
 - 4) capacity สูง affinity สูง
 - 5) ทั้ง capacity และ affinity ใกล้เคียงกับ SGLT1
7. ข้อใดเป็นข้อเสียของ Phlorizin ที่ทำให้การนำมาใช้ถูกจำกัด
- 1) ถูกทำลายด้วยกรดในทางเดินอาหาร
 - 2) ยับยั้งการทำงานของ SGLT1 ได้
 - 3) ยับยั้งการทำงานของ GLUT1 ได้
 - 4) ถูกทำลายโดยเอนไซม์ในตับ
 - 5) มีความเป็นพิษต่อไต
8. บริเวณใดเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ที่สำคัญของ SGLT2 inhibitor
- 1) Glomerulus
 - 2) Proximal tubule
 - 3) Loop of Henle
 - 4) Distal tubule
 - 5) Collecting duct
9. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ dapagliflozin
- 1) มี half life สั้น
 - 2) เป็น C-glucoside
 - 3) มี drug interaction กับ metformin
 - 4) มีผลเพิ่มระดับ β_2 -microglobulin ในปัสสาวะ
 - 5) มีขนาดการใช้สูงสุดในกลุ่ม SGLT2 inhibitor

10. ข้อใดจัดเป็นข้อเสียจากกลไกการยับยั้ง SGLT2 ในผู้ป่วยเบาหวาน

- 1) ทำให้น้ำหนักของผู้ป่วยลดลง
- 2) ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงภาวะคีโตนซูลิน
- 3) เพิ่มโอกาสการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ
- 4) ไม่สามารถใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ได้
- 5) ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน