



## SGLT2i (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) ยาทางเลือกใหม่ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเกาต์

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
3 หน่วยกิต

### ผู้เขียนบทความ

ชื่อ ผศ.ดร.ภญ.ศรีรัตน์ กสิวงศ์, อ.ภก.เทวา จึงวัฒนกิจ, นายนาถพล ตีลังจิตร, นายนิอัสมิ นิเลาะ, นางสาวปรียาภัทร์ ชูบำรุง, นางสาวอำมรรวี คูหาพงศ์ และ นายอัฒลเลาะห์ ฮาแว  
สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

### บทคัดย่อ

โรคเกาต์เป็นโรคข้ออักเสบเฉียบพลันที่มีผลจากภาวะกรดยูริกที่สูงในเลือดเป็นเวลานานหลาย ๆ ปี ทำให้เกิดการตกผลึกเกลือยูเรตในเนื้อเยื่อบริเวณข้อต่อของร่างกาย ในผู้ป่วยเบาหวานพบภาวะกรดยูริกในเลือดสูงถึงร้อยละ 32.6 และมีแนวโน้มเป็นโรคเกาต์มากขึ้นเรื่อย ๆ ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรค หรือการรักษาโรคเกาต์จะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น

เนื่องจากในปัจจุบันมีการศึกษาผลของยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) มีผลต่อการลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ โดย SGLT2i เป็นยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มใหม่ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) เพิ่มการขับกลูโคสทางปัสสาวะ จึงลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ โดยยาในกลุ่ม SGLT2i สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ จัดเป็นยาทางเลือกลำดับที่ 2 หรือ 3 หลังจากการใช้ยา metformin ไม่ได้ผล พบว่ายากลุ่มนี้ยังมีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ โดยเพิ่มการขับออกของกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric effect) ซึ่งเป็นผลของการเพิ่มความเข้มข้นของกลูโคสในท่อไตจากการยับยั้งของยาในกลุ่ม SGLT2i โดยกลูโคสในท่อไตมีผลกระตุ้น GLUT9b transporter ที่ proximal tubule จึงมีการขับออกของกรดยูริก และมีผลยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกที่ผ่าน GLUT9b transporter ที่ collecting duct นอกจากนี้ยากลุ่ม SGLT2i ไม่มีผลเพิ่มระดับอินซูลินในเลือดจึงมีส่วนทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงได้ด้วย

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม** เมื่อผู้อ่านได้อ่านบทความนี้จบแล้วสามารถอธิบายดังนี้

1. การควบคุมสมดุลกรดยูริกในร่างกาย
2. สาเหตุและปัจจัยเกิดภาวะ hyperuricemia และแนวทางการรักษา
3. ความสัมพันธ์การเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
4. กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม SGLT2i ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด
5. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม SGLT2i ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด

**คำสำคัญ :** Hyperuricemia, Gout, DM type 2, Diabetes Mellitus type 2, SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

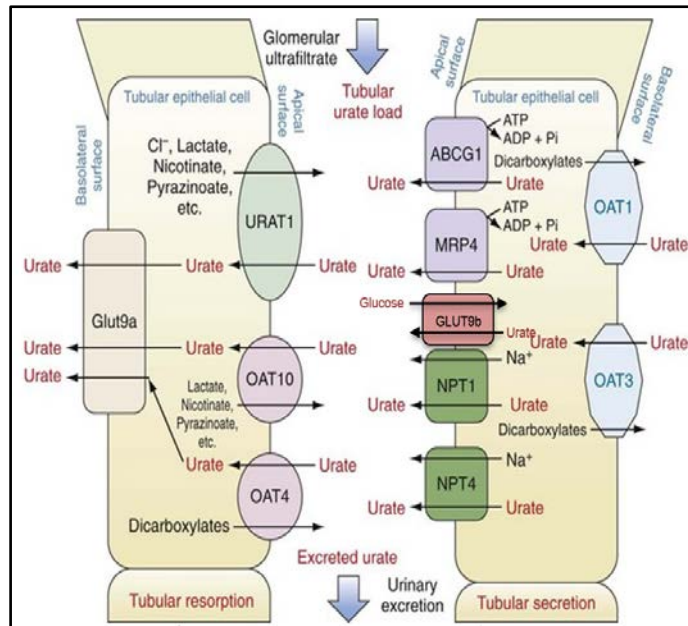
### การควบคุมสมดุลของกรดยูริกในร่างกาย

กรดยูริก (Uric acid) ส่วนใหญ่ในเลือด จะมีการสร้างที่ตับเป็นหลัก และขับออกทางระบบทางเดินอาหาร โดยผ่านทางอุจจาระร้อยละ 30-40 และขับออกทางไตผ่านทางปัสสาวะร้อยละ 60-70 (Bobulescu & Moe, 2012) ดังแสดงในรูปที่ 1



**รูปที่ 1** การควบคุมสมดุลของกรดยูริกในร่างกาย  
(ดัดแปลงจาก Bobulescu & Moe, 2012)

สำหรับการขับออกทางไตโดยผ่านการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration) อย่างอิสระ แล้วมีการดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular reabsorption) ประมาณร้อยละ 90 จากนั้นมีการขับออกที่ท่อไต (tubular secretion) และอาจจะมีการดูดกลับอีกครั้งหลังการขับออก (postsecretory reabsorption) โดยผ่าน transporter ชนิดต่าง ๆ แสดงดังรูปที่ 2 (Bobulescu & Moe, 2012)



รูปที่ 2 แสดงกระบวนการขับออกของกรดยูริกที่ท่อไตส่วนต้น  
(Bobulescu & Moe, 2012)

Transporter หลักที่ใช้ในการดูดกลับ Urate เข้าสู่เลือด (Keenan, Nowatzky & Pillinger, 2016) ดังแสดงในรูปที่ 2 ประกอบด้วย

1. Urate transporter transporter 1 (URAT1) และ Organic anion transporter 10 (OAT10) ที่ตำแหน่งท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ด้าน apical membrane ซึ่งทำหน้าที่เป็น anion exchanger แลกเปลี่ยน urate กับไอออนประจุลบ ได้แก่ chloride และ เกลือของกรดอินทรีย์ เช่น lactate, nicotinate และ pyrazinoate
2. Organic anion transporter 4 (OAT4) ที่ตำแหน่งท่อไตส่วนต้น ด้าน apical membrane ทำหน้าที่เป็น anion exchanger แลกเปลี่ยน urate กับ dicarboxylate
3. Glucose transporter 9a (GLUT9a) ที่ตำแหน่งท่อไตส่วนต้น ด้าน basolateral membrane ทำหน้าที่ดูดกลับ urate เข้าสู่เลือด

Transporter หลักที่ใช้ในการขับ urate ออกจากเลือด (Keenan *et al.*, 2016) ดังแสดงในรูปที่ 2 ประกอบด้วย

1. ATB binding cassette transporter G1 (ABCG1) และ Multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) ที่ตำแหน่งท่อไตส่วนต้น ด้าน apical membrane เป็น transporter ชนิด ATP-binding cassette ทำหน้าที่ขับ urate ออกจากเลือด สู่ปัสสาวะ โดยใช้พลังงาน ATP

2. **Sodium phosphate transporter 1,4 (NPT1, NPT4)** ที่ตำแหน่งท่อไตส่วนต้น ด้าน apical membrane ทำหน้าที่เป็น sodium-phosphate cotransporter ขั้บ urate พร้อมกับ sodium และ phosphate ออกจากเลือด สู่ปัสสาวะ
3. **Organic anion transporter 1,3 (OAT1, OAT3)** ที่ตำแหน่งท่อไตส่วนต้น ด้าน basolateral membrane ทำหน้าที่เป็น anion exchanger แลกเปลี่ยน urate กับ dicarboxylate เพื่อขั้บ urate ออกจากเลือด สู่ปัสสาวะ
4. **Glucose transporter 9b (GLUT9b)** ที่ตำแหน่งท่อไตส่วนต้น ทำหน้าที่นำกลูโคสเข้าเลือด แลกเปลี่ยนกับการนำกรดยูริกออกจากเลือด
5. **GLUT9b** ที่ตำแหน่ง collecting duct ทำหน้าที่ดูดกลับกรดยูริกเข้าสู่เลือด

### ภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia)

ภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) ตามนิยามของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย หมายถึง ภาวะที่มีระดับกรดยูริกมากกว่า 7 mg/dL ในเพศชาย และ 6 mg/dL ในเพศหญิง สามารถเกิดได้เมื่อมีการขับออกของกรดยูริกน้อยกว่าการสร้างกรดยูริกในร่างกาย หรือการได้รับกรดยูริกจากภายนอกผ่านทางอาหาร โดยปัจจัยที่ส่งผลทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูง มี 3 ปัจจัย ได้แก่ ภาวะไตบกพร่อง พันธุกรรม การรับประทานอาหารที่มี purine สูง สิ่งเหล่านี้ อาจจะมีผลทำให้มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น การมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง เป็นระยะเวลานาน สัมพันธ์กับการเกิดโรคเกาต์ โดยจะมีอาการแสดงคือ ปวด บวม แดง ร้อน บริเวณข้อ ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดข้ออักเสบเฉียบพลันได้ เนื่องจากมีการสะสมของผลึกของเกลือยูเรต สะสมที่ข้อ เอ็น ไต หรือเนื้อเยื่ออื่น ๆ มีอุบัติการณ์การเกิดโรคเกาต์ร้อยละ 1-2 และในช่วง 10 ปี ที่ผ่านมา พบอัตราของโรคเกาต์เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า (สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย, 2555) จากการศึกษาพบว่า การมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงจะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคความดันโลหิตสูง ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม (metabolic syndrome) โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) ไขมันสูง (hyperlipidemia) เบาหวาน (diabetes) ภาวะอ้วน (obesity) และโรคไต (kidney disease) ได้ (Bobulescu & Moe, 2012; Chaudhary, Malhotra, Sowers & Aroor, 2013; Jin *et al.*, 2012; Keenan *et al.*, 2016)

### แนวทางการรักษาภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์ (สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย, 2555)

แนวทางการรักษาแบ่งเป็นการรักษาโดยวิธีไม่ใช้ยาซึ่งเป็นการปรับพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหารที่มี purine น้อย การลดน้ำหนัก และการดื่มน้ำสะอาด ส่วนการรักษาโดยวิธีการใช้ยา จะแบ่งเป็นการรักษาในระยะข้ออักเสบเฉียบพลัน ระยะปลอดอาการ และระยะโรคเกาต์เรื้อรัง

ในการให้ยาลดกรดยูริกในเลือดมีจุดมุ่งหมายเพื่อการละลายผลึกเกลือยูเรตออกจากเนื้อเยื่อและป้องกันไม่ให้เกิดการตกผลึกเกลือยูเรตเพิ่มขึ้น ด้วยการใช้ยา 1) ยายับยั้งการสร้างกรดยูริก เช่น allopurinol ซึ่งเป็นยาที่มี cost-effectiveness สูงในการรักษาโรคเกาต์เรื้อรัง 2) ยากลุ่มเร่งการขับกรดยูริกทางไต เช่น probenecid และ

benzbromarone ใช้ในกรณีที่มีข้อห้ามในการใช้ยาหรือมีประวัติแพ้ยา allopurinol หรือใช้ร่วมในกรณีที่ allopurinol ได้ผลไม่ได้ผล 3) ยาอื่น ๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคร่วมหลายโรคอาจพิจารณาใช้ยาอื่นที่มีผลลดกรดยูริกในเลือดร่วมด้วย เช่น losartan ซึ่งเป็นยาลดความดันโลหิต และ fenofibrate ซึ่งเป็นยาลดไขมันในเลือด จึงอาจพิจารณาว่าดังกล่าวในผู้ป่วยที่ความดันโลหิตสูงหรือไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย

### ความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานกับภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูง

จากการศึกษาเรื่อง อุบัติการณ์ของภาวะ hyperuricemia ในผู้ป่วยเบาหวานเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน โดยทำการศึกษาผู้ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี จำนวนทั้งหมด 445 คน พบว่าผู้ที่เป็เบาหวานทั้งหมด 225 คน มีระดับกรดยูริกเพิ่มสูงขึ้น 150 คน คิดเป็นร้อยละ 66.67 ส่วนผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานทั้งหมด 220 คน มีระดับกรดยูริกเพิ่มสูงขึ้น 106 คน คิดเป็นร้อยละ 48.18 และสรุปได้ว่าโรคเบาหวานสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยคาดว่าเกิดจาก 2 กลไก คือ อินซูลินมีผลยับยั้งการขับออกหรือเพิ่มการดูดกลับของกรดยูริกที่ท่อไต และการที่ผู้ป่วยเบาหวานมีระดับ dicarboxylic acid ที่เพิ่มสูงขึ้น จะทำให้มีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นได้ (Kumar *et al.*, 2019)

ตารางที่ 1 แสดงการกระจายของระดับกรดยูริกในกลุ่มต่าง ๆ

Characteristic	Hyperuricemia (n=256)	Normouricemia (n=189)	Chi Square	P Value	
Age	40 – 50	65 (44.22%)	82 (55.78%)	16.122	0.00031
	51- 60	123 (65.08%)	66 (34.92%)		
	61 and above	68 (62.39%)	41 (37.61%)		
Gender	Male	183 (61.41%)	115 (38.59%)	5.562	0.1835
	Female	73 (49.66%)	74 (50.34%)		
Diet	Veg	64 (50.39%)	63 (49.61%)	3.702	0.0543
	Non Veg	192 (60.38%)	126 (39.62%)		
Condition	Diabetic	150 (66.67%)	75 (33.33%)	15.555	0.00008
	Non Diabetic	106 (48.18%)	114(51.82%)		

(Kumar *et al.*, 2019)

### กลไกที่ 1 : การที่อินซูลินไปมีผลต่อการขับออกหรือดูดกลับของกรดยูริกที่ท่อไต

จากการศึกษาผลของอินซูลินต่อการขับออกของกรดยูริกในมนุษย์ เพื่อพิสูจน์ว่าระดับอินซูลินที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงจะมีผลอย่างไรต่อการขับกรดยูริก โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 20 คน ด้วยเทคนิค euglycemic insulin clamp ซึ่งเป็นเทคนิคที่จะเพิ่มระดับอินซูลินในเลือดให้สูงขึ้น และควบคุมระดับกลูโคสให้คงที่เพื่อเลียนแบบการเกิดภาวะการดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ที่พบได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีการแบ่งกลุ่มการทดลองออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่ม fasting แทนกลุ่มที่ยังมีความไวต่ออินซูลิน และกลุ่มที่ได้รับอินซูลินกับกลูโคสในระหว่างการทำ euglycemic hyperinsulinemia จากการศึกษพบว่า serum uric acid ระหว่าง basal และ clamp เท่ากับ  $304 \pm 12$  และ  $303 \pm 13$  micromol/L ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกัน (P-value 0.57) ส่วนค่า urine uric acid ระหว่าง basal และ clamp เท่ากับ  $1.74 \pm 0.24$  และ  $1.80 \pm 0.26$  mmol/L ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกัน (P-value 0.75) สำหรับค่า uric acid clearance ระหว่าง basal และ clamp เท่ากับ  $7.3 \pm 0.8$  และ  $5.6 \pm 0.8$  ml/min ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P-value 0.03) ดังแสดงในตารางที่ 2 จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า serum uric acid และ urine uric acid ระหว่าง basal และ clamp ไม่แตกต่างกัน

เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของกรดยูริกในเลือดนั้นมีปัจจัยจากการสร้างที่เพิ่มขึ้นหรือการกำจัดที่ลดลงเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย แต่ค่า uric acid clearance ระหว่าง basal และ clamp ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าอินซูลินนั้นไม่ได้มีผลโดยตรงต่อกรดยูริกในเลือด แต่มีผลโดยตรงต่อการขับออกของกรดยูริก ดังนั้นจากการศึกษาจึงสามารถสรุปได้ว่าในคนที่มีความไวต่ออินซูลิน (ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2) จะมีการกำจัดออกของกรดยูริกที่น้อยกว่าคนที่มีความไวต่ออินซูลิน (Quinones *et al.*, 1995)

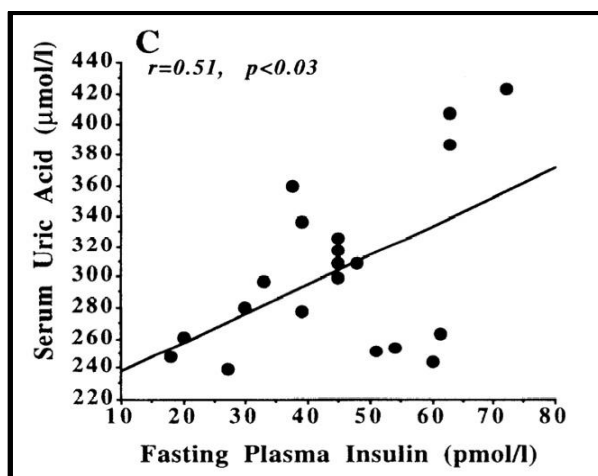
**ตารางที่ 2** แสดงระดับ plasma concentration, urinary excretion และ clearance rate ระหว่าง euglycemic hyperinsulinemia

	Basal	Clamp	P Value
Serum uric acid, $\mu\text{mol/l}$	304 $\pm$ 12	303 $\pm$ 13	0.57
Plasma creatinine, $\mu\text{mol/l}$	76 $\pm$ 2	77 $\pm$ 2	0.26
Plasma K, mmol/l	4.52 $\pm$ 0.09	3.77 $\pm$ 0.08	0.0001
Plasma Na, mmol/l	138.7 $\pm$ 0.9	140.2 $\pm$ 1.0	0.01
Urine uric acid, mmol/l	1.74 $\pm$ 0.24	1.80 $\pm$ 0.26	0.75
Urine creatinine, mmol/l	9.7 $\pm$ 1.5	12.1 $\pm$ 1.2	0.08
Urine K, mmol/l	64 $\pm$ 7	54 $\pm$ 6	0.02
Urine Na, mmol/l	129 $\pm$ 12	123 $\pm$ 11	0.42
Urine flux, ml/min	1.6 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.1	0.04
Uric acid excretion, $\mu\text{mol/min}$	2.12 $\pm$ 0.23	1.66 $\pm$ 0.21	0.03
K excretion, $\mu\text{mol/min}$	74 $\pm$ 6	45 $\pm$ 3	0.0001
Na excretion, $\mu\text{mol/min}$	155 $\pm$ 13	110 $\pm$ 9	0.0005
Creatinine clearance, ml/min	131 $\pm$ 9	129 $\pm$ 7	0.63
Uric acid clearance, ml/min	7.3 $\pm$ 0.8	5.6 $\pm$ 0.8	0.03
K clearance, ml/min	16.4 $\pm$ 1.2	11.8 $\pm$ 0.8	0.001
Na clearance, ml/min	1.12 $\pm$ 0.10	0.78 $\pm$ 0.07	0.0003

Values are means  $\pm$  SE. P values refer to comparison of mean group values by paired Student's *t*-test.

(Quinones *et al.*, 1995)

จากการศึกษานี้ได้แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดกับระดับ fasting plasma insulin concentration ของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 20 คน พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มี baseline fasting plasma insulin concentration ที่สูง จะมีระดับความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเช่นเดียวกัน ซึ่งแสดงถึงความสัมพันธ์ในเชิงบวกที่สอดคล้องกันระหว่างระดับอินซูลินที่เพิ่มสูงขึ้นกับระดับความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือด ดังแสดงในรูปที่ 3 (Quinones *et al.*, 1995)



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดกับระดับ plasma insulin concentration (Quinones *et al.*, 1995)

### กลไกที่ 2 : ระดับ dicarboxylic acid ที่เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้น

การขับออกของ dicarboxylic acid (DAs) ที่เพิ่มขึ้นทางปัสสาวะจะพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ diabetic ketoacidosis (DKA) จึงมีการศึกษาการใช้ DAs เป็นตัวบ่งชี้การสลายของ cis-polyunsaturated fatty acid (PUFA) ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีและยังไม่มีภาวะ DKA มีการศึกษาการเพิ่มขึ้นของ DAs ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีภาวะ DKA เปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีภาวะ DKA จะมีการเพิ่มขึ้นของ dicarboxylic acid ถึง 5 เท่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ( $P < 0.001$ ) (Inouye & Sumino, 2000)

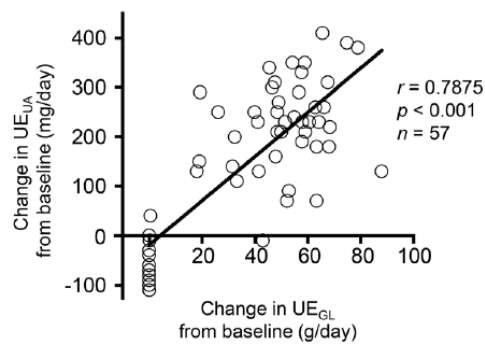
### ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor

ยากลุ่ม SGLT2i เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยการเพิ่มการขับกลูโคสที่ท่อไตส่วนต้นโดยการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) นอกจากนั้นยากลุ่ม SGLT2i ยังลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ชะลอการการเสื่อมของไต (Zinman *et al.*, 2015; Neal *et al.*, 2017) และมีผลลดน้ำหนักตัว (Clar *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2015)

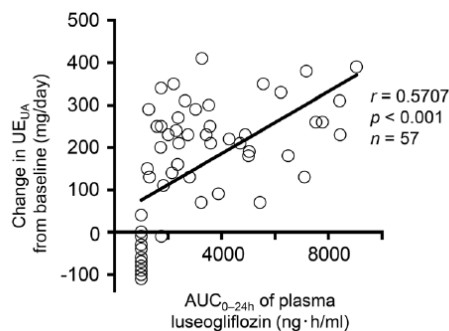
### ความสัมพันธ์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด

จากการศึกษายากลุ่ม SGLT2i ช่วยลดระดับกรดยูริกในเลือดผ่านการทำงานของ transporter ในท่อไต เนื่องจากการเพิ่มกลูโคสในปัสสาวะ (glycosuria) ในกลุ่มคนสุขภาพดี ช่วงอายุ 20-39 ปี เพศชาย ที่ได้รับยา luseogliflozin แบบ single dose 57 คน และ multiple dose 24 คน กลุ่มคนที่ได้รับ single dose 57 คน ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก, luseogliflozin ในรูปแบบยารับประทาน ขนาด 1, 3, 5, 9, 15 หรือ 25 มก. หลังจากอดอาหาร

อย่างน้อย 10 ชั่วโมง ส่วนกลุ่ม multiple dose 24 คน ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก, luseogliflozin 5 หรือ 10 มก. ในรูปแบบยารับประทานก่อนอาหารเช้า วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน โดยจะเก็บเลือดและปัสสาวะของกลุ่มตัวอย่างตาม ตารางเวลาที่กำหนดไว้ สำหรับผลของการเพิ่มการขับออกกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric effect) จากภาวะ glycosuria ซึ่งเป็นผลจากการออกฤทธิ์ของ luseogliflozin นั้น ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า urinary excretion rate ของกรดยูริก มีความสัมพันธ์กับผลของ urinary excretion rate of glucose ( $UE_{GL}$ ) ดังแสดงในรูปที่ 4 และผลการ ลดระดับกรดยูริกในเลือด (serum uric acid) จาก urinary excretion rate ของกรดยูริก ( $UE_{UA}$ ) เพิ่มขึ้นนั้น แปรผัน ตามขนาดยาของ luseogliflozin ที่เพิ่มขึ้นในเชิงเส้นตรง ดังแสดงในรูปที่ 5 (Chino *et al.*, 2014)



รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของ urinary excretion rate ของกรดยูริก ( $UE_{UA}$ ) และ กลูโคส ( $UE_{GL}$ ) (Chino *et al.*, 2014)

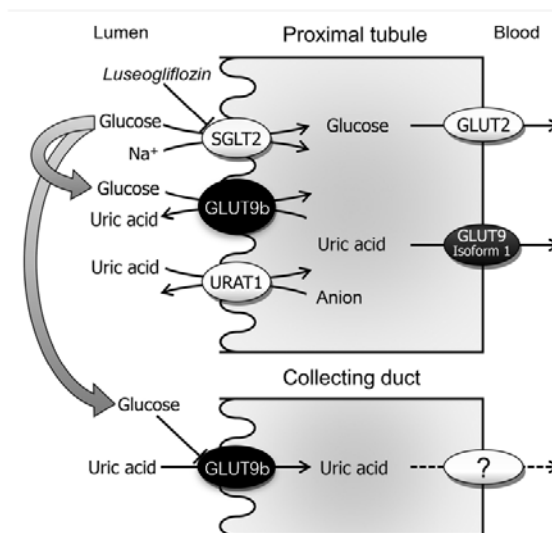


รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $UE_{UA}$  กับขนาดยาซึ่งแสดงด้วย ค่า  $AUC_{0-24h}$  ของ luseogliflozin ใน เลือด (Chino *et al.*, 2014)

กลไกการเพิ่มการขับออกของกรดยูริกในปัสสาวะผ่านการทำงานของ glucose transporter 9b (GLUT9b, GLUT9 isomer 2, SLC2A9b) ที่ท่อไต 2 ตำแหน่ง คือที่ท่อไตส่วนต้น GLUT9b บริเวณ apical membrane เพิ่ม การขับขับออกของกรดยูริกโดยการเพิ่มการแลกเปลี่ยนกับกลูโคสในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นการการออกฤทธิ์ของยากุ่ม



SGLT2i และที่ท่อไตส่วนปลายในส่วนของ collecting duct การที่มีกลูโคสในปัสสาวะสูงขึ้นมีผลยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกผ่าน GLUT9b ดังแสดงในรูปที่ 6 (Mandal & Mount, 2015; Novikov et al., 2019)



รูปที่ 6 แสดงถึงกลไกการนำออกของกรดยูริกต่อกระบวนการ glycosuria (Chino et al., 2014)

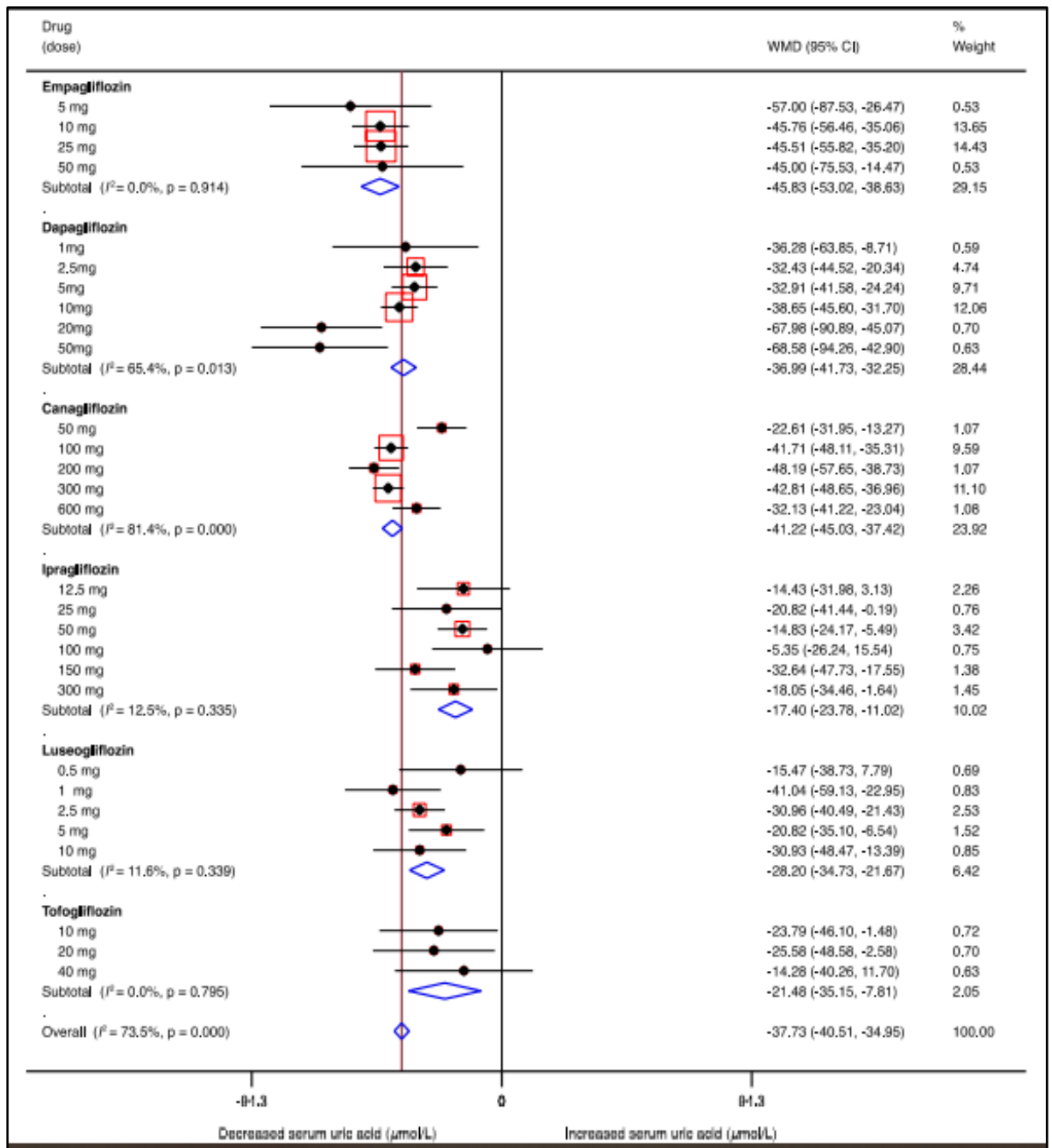
นอกจากกลไกที่กล่าวไปแล้ว ยังมีอีกหนึ่งกลไกที่เป็นไปได้ในการลดกรดยูริกในเลือดจากการใช้ยา SGLT2 inhibitor เพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ มีผลทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง จึงส่งผลให้มีการหลั่งอินซูลินที่ลดลงด้วย เมื่ออินซูลินในเลือดลดลงจะไปมีผลลดการดูดกลับของกรดยูริกที่ท่อไตส่วนต้นผ่าน URAT1 ทำให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลง (Woyesa, Hirigo & Wube, 2017; Novikov et al., 2019)

### ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด

จากการศึกษา meta-analysis ถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม SGLT2i ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด โดยรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยแบบ randomized controlled trial (RCT) จำนวน 62 เรื่อง ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 34,941 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2i มีผลทำให้มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงประมาณ 14.7 - 45.8  $\mu\text{mol/L}$  โดยความสามารถในการลดระดับกรดยูริกในเลือดนั้นเป็นแบบ class effect โดยยาที่สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญมากที่สุดในกลุ่มคือ ยา empagliflozin โดยแสดงผลในรูปแบบของ mean difference มีค่า - 45.83  $\mu\text{mol/L}$ , 95% CI [- 53.03, - 38.63] และผลของยาดูอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ คือ canagliflozin, dapagliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin และ ipragliflozin ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 7 และจากการทำ subgroup analysis ของค่า baseline พบว่าการลดระดับกรดยูริกในเลือดจะลดลงในผู้ป่วยเบาหวานมีระยะการเป็นโรค 5 ปีขึ้นไป มีค่า HbA1c มีค่าสูงตั้งแต่ 8.0% และค่าการทำงานของไต eGFR ลดลง

โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อค่า GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ระดับกรดยูริกในเลือดจะลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญจากค่า baseline (Zhao *et al.*, 2018; Xin *et al.*, 2019)

จากการศึกษา Population-Based Cohort Study ซึ่งทำการรวบรวมข้อมูลจาก U.S. Nationwide commercial insurance database ระหว่างเดือนมีนาคม ค.ศ. 2013 ถึงเดือนธันวาคม ค.ศ. 2017 เพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคเกาต์ของยาในกลุ่ม SGLT2i ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 295,907 คน โดยไม่รวมผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นโรคเกาต์และผู้ป่วยโรคเกาต์ มีการจับคู่ของกลุ่มศึกษา (ยาในกลุ่ม SGLT2i) และกลุ่มควบคุม (ยาในกลุ่ม Glucagon like peptide 1 receptor agonists (GLP1RA)) แบบ 1:1 โดยใช้คะแนน propensity score ของแต่ละกลุ่ม มีการติดตามการวินิจฉัยพบโรคเกาต์ของผู้ป่วย ซึ่งคำนวณตามระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยเท่ากับ 177 วัน ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่ม SGLT2i มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์ 448 คน คิดเป็น 4.9 events per 1000 person-year และในกลุ่ม GLP1RA มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์ 640 คนคิดเป็น 7.8 events per 1000 person-year และมีค่า hazard ratio 0.64 (95% CI 0.51-0.78) จึงสรุปว่ายาในกลุ่ม SGLT2i ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเกาต์ได้มากกว่ายาในกลุ่ม GLP1RA ได้อย่างมีนัยสำคัญ (Fralick *et al.*, 2020)



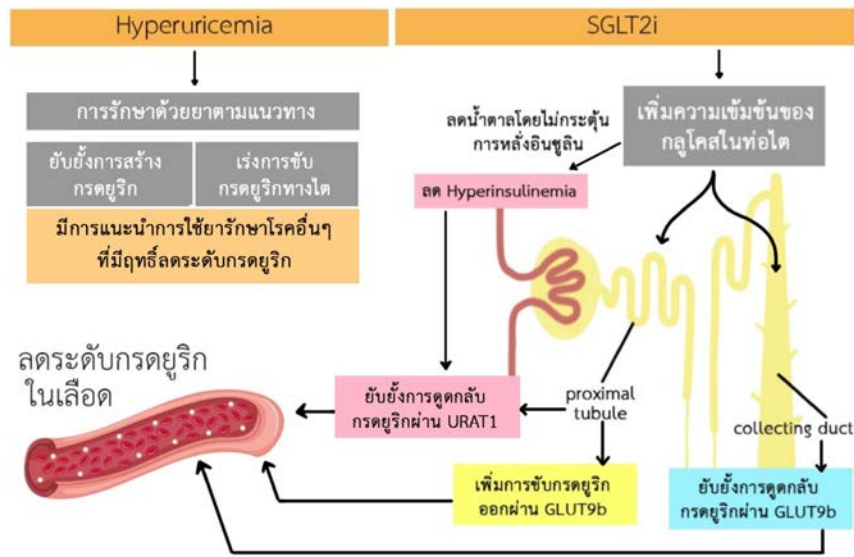
รูปที่ 7 กราฟแสดงค่า mean difference ของยาในกลุ่ม SGLT2i ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด (Zhao et al., 2018)

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา SGLT2i

ข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยา SGLT2i มีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่อาจทำให้ต้องหยุดการใช้ยา SGLT2i นี้ เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะ diabetic ketoacidosis ภาวะ thromboembolism ภาวะความดันโลหิตต่ำ การขาดเลือดไปเลี้ยงเท้า (foot amputation) และภาวะกระดูกแตกหัก (bone fracture) แต่อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงดังกล่าวนี้พบได้น้อย และมีปัจจัยเสี่ยงอื่นส่งเสริม (Weir *et al.*, 2014; Invokana, 2016; Nadkarni *et al.*, 2017; Alba *et al.*, 2016; USFDA, 2015; USFDA, 2016) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น ได้แก่ การติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ (genitourinary tract) โดยเฉพาะการติดเชื้อ vulvovaginal candidiasis ได้ 2 – 4 เท่า มีรายงานพบในผู้หญิงร้อยละ 10 – 15 (Hollander *et al.*, 2018; Nyirjesy *et al.*, 2012; Bailey *et al.*, 2013) และมีรายงานพบการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะที่รุนแรงจนต้องมีการรักษาในโรงพยาบาล (USFDA, 2015) ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา SGLT2i ในผู้ป่วยที่มีภาวะต่างๆในข้างต้น

## สรุป

ยา SGLT2i มีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากยา SGLT2i นี้ลดการดูดกลับของกลูโคสที่ proximal tubule เกิดภาวะ glycosuria ซึ่งเป็นปัจจัยหลักในการลดระดับกรดยูริกในเลือด โดย 1) กระตุ้นให้มีการขับออกของกรดยูริกผ่าน GLUT9b หรือ transporter อื่น ๆ ใน proximal tubule โดยการแลกเปลี่ยนกับการดูดกลับกลูโคสในปัสสาวะกับการขับกรดยูริกออกมาในปัสสาวะ 2) ยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกผ่าน GLUT9b ที่บริเวณ collecting duct และ 3) ยามีผลทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง ส่งผลให้มีการหลั่งอินซูลินที่ลดลง จึงไปมีผลลดการดูดกลับของกรดยูริกผ่าน URAT1 ที่ proximal tubule จึงทำให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดลดลง ทั้งนี้เนื่องจากอินซูลินมีผลเพิ่มการทำงานของ URAT1 ดังแสดงในรูปที่ 8 ดังนั้นสามารถพิจารณาใช้ยา SGLT2i ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง หรือเป็นโรคเกาต์ หรือมีความเสี่ยงในการมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง หรือมีความเสี่ยงในการเป็นโรคเกาต์ นอกจากนี้ยา SGLT2i ช่วยรักษาโรคเบาหวานได้อย่างมีประสิทธิภาพแล้วยังมีประโยชน์ในการลดระดับกรดยูริกในเลือดด้วย เป็นการป้องกันปัญหาภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นทั้งต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และต่อการทำงานของไต จากการลดความดันโลหิต ลดภาวะ oxidative stress, เพิ่ม nitric oxide, ลดการอักเสบ ลดการเกิด fibrosis และเพิ่ม renal cell viability (Bailey, 2019)



รูปที่ 8 สรุปกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม SGLT2i ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด

### เอกสารอ้างอิง

- สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. (2555). แนวทางเวชปฏิบัติภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia) และโรคเกาต์ (Gout). Retrieved March 17, 2020, from [https://www.thairheumatology.org/wp-content/uploads/2016/07/hyperuricemia\\_070709.pdf](https://www.thairheumatology.org/wp-content/uploads/2016/07/hyperuricemia_070709.pdf)
- Bobulescu, I. A. & Moe, O. W. (2012). Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 19(6), 358–371. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.07.009>
- Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J., & Aroor, A. (2013). Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal medicine*, 3(3), 208–220. <https://doi.org/10.1159/000355405>
- Chino, Y., Samukawa, Y., Sakai, S., Nakai, Y., Yamaguchi, J.-I., Nakanishi, T., & Tamai, I. (2014). SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 35(7), 391–404. doi: 10.1002/bdd.1909
- Fralick M., Chen S.K., Paterno E., & Kim S.C. (2020). Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 4;172(3):186-194.

- Inouye, M., Mio, T., & Sumino, K. (2000). Dicarboxylic acids as markers of fatty acid peroxidation in diabetes. *Atherosclerosis*, *148*(1), 197–202. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00263-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00263-4)
- Jin, M., Yang, F., Yang, I., Yin, Y., Luo, J. J., Wang, H., & Yang, X. F. (2012). Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, *17*, 656–69. <https://doi.org/10.2741/3950>
- Keenan, R. T., Nowatzky, J., & Pillinger, M. H. (2016, July 3). Etiology and Pathogenesis of Hyperuricemia and Gout. Retrieved March 17, 2020, from <https://musculoskeletalkey.com/etiology-and-pathogenesis-of-hyperuricemia-and-gout/>
- Kumar, R., Kumar, J., Shankar, R., & Ranjan, A. K. (2019). Incidence of hyperuricemia in patients with diabetes as compared to non-diabetic patients. *International Journal of Medical and Health Research*, *5*(3), 145–148. doi: 10.1002/art.1780280203.
- Mandal, A. K., & Mount, D. B. (2015). The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annual review of physiology*, *77*, 323–345. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170343>
- Novikov, A., Fu, Y., Huang, W., Freeman, B., Patel, R., Ginkel, C. V., Vallon, V. (2019). SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *316*(1). doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018
- Quinones Galvan, A., Natali, A., Baldi, S., Frascerra, S., Sanna, G., Ciociaro, D., & Ferrannini, E. (1995). Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *268*(1), E1–E5. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1>
- Woyesa, S. B., Hirigo, A. T., & Wube, T. B. (2017). Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC endocrine disorders*, *17*(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0226-y>
- Xin, Y., Guo, Y., Li, Y., Ma, Y., Li, L., & Jiang, H. (2019). Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi journal of biological sciences*, *26*(2), 421–426. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>
- Zhao, Y., Xu, L., Tian, D., Xia, P., Zheng, H., Wang, L., & Chen, L. (2018). Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, *20*(2), 458–462. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>

### การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

1. ผศ.ดร.ภญ.ศรียรัตน์ กสิวงศ์ สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ ภา.5975
2. อ.ภก.เทวา จิ่งวัฒนกิจ สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ ภา.39142

นายนาถพล ตีลังจิตร, นายนิอัสมิ นิเลาะ, นางสาวปรียาภัทร์ ชูบำรุง, นางสาวอำมรรวี คูหาพงศ์ และ  
นายอัปเดตเลาะห์ ฮาแว

นักศึกษาสำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื้อหา บน website ของ  
สถาบันหลัก

อนุญาต                       ไม่อนุญาต

