

บทบาทของยีน *MATE1* ต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด
จากยา metformin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
Influences of *MATE1* Gene Polymorphism on Metformin
Induce Lactic Acidosis in Type 2 Diabetes Patients

ตระการ ไชยวานิช

สาขาวิชาศัลยศาสตร์หลอดเลือด คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ตำบลแสนสุข อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131

เพ็ชรงาม ไชยวานิช*, สมชาย ยงศิริ และรวีวรรณ วิฑูร

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ตำบลแสนสุข อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131

Trakarn Chaivanit

Department of Vascular surgery, Faculty of Medicine, Burapha University,

Saen Sook, Muang, Chonburi 20131

Pechngam Chaivanit*, Somchai Yongsiri, Raveewan Vitoon

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Burapha University,

Saen Sook, Muang, Chonburi 20131

บทคัดย่อ

Metformin เป็นยาตัวแรกที่ถูกแนะนำให้ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาล มีผลข้างเคียงเรื่องน้ำตาลต่ำน้อย ไม่มีผลต่อการเพิ่มน้ำหนัก ราคาถูก ยาสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยลดระดับน้ำตาลจากตับ และเพิ่มการใช้ใช้น้ำตาลไปใช้ของเนื้อเยื่อของร่างกาย ผลข้างเคียงของยา metformin ที่สำคัญคือภาวะเลือดเป็นกรด โดยตรวจพบกรดแลคติก (lactic acid) ในเลือดปริมาณสูงตั้งแต่ 5mM ขึ้นไปและมีค่าความเป็นกรดในเลือด (pH) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.35 ซึ่งภาวะแทรกซ้อนนี้พบได้ประมาณ 6.3 ราย ต่อ 100,000 ผู้ป่วยต่อปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดฉุกเฉิน เพื่อแก้สมดุลกรด-ด่างพร้อมการให้ยา sodium bicarbonate และให้การรักษายิ่งย่อนที่สนับสนุนให้เกิดอาการนี้ สาเหตุของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดส่วนหนึ่งมาจากการที่ผู้ป่วยมีปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรค ได้แก่ ภาวะไตวาย ตับวาย ภาวะติดเชื้อหรือมีการไหลเวียนของเลือดในเนื้อเยื่อลดลง ได้แก่ ติดเชื้อรุนแรง หัวใจล้มเหลว และอาจมีปัจจัยอื่น ๆ จากผู้ป่วยร่วมด้วย จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าบางรายเกิดภาวะนี้ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งทั้งที่มี

ลักษณะทางกายภาพไม่แตกต่างกัน จึงเป็นไปได้ว่าอาจมีกลไกบางอย่างในการกำจัดยา metformin เกิดบกพร่องจนทำให้เกิดภาวะนี้ได้ง่าย มีสมมุติฐานจากงานวิจัยพบว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมของยีน *MATE/SLC47* (gene polymorphism) ทำให้กลไกการกำจัดของยาจากไตบกพร่อง และอาจเป็นเหตุทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด

คำสำคัญ : เลือดเป็นกรดจากการใช้ยา; เมทฟอร์มิน; โปรตีนขนส่งผิวเซลล์

Abstract

Metformin is recommended to be the first line treatment of type 2 diabetes due to high efficacy, low cost, low risk of hypoglycemia and no weight gain, which are highly valued advantages. Recent studies, established that metformin, result in a significant decrease in the production of hepatic glucose. Additionally, metformin results in glucose utilization in peripheral tissue. Consequently the two effects combined result in a dramatic reduction of glucose level. Metformin associated metabolic acidosis (MALA) is a fatal adverse effect in patient treated with metformin. MALA defined by blood lactate of more than 2mmol/L, pH less than 7.35 in metformin treated patients. Incidences of lactic acidosis occurring as a result of metformin treatment, is at a rate of 6.4 patients per 100,000, year on year. Well established predisposing factors for MALA are due to a variety of reasons. Namely, impaired renal function, concurrent liver disease, alcoholism, and decreased tissue perfusion due to infection, heart failure or other causes. The majority of patients demonstrated severe conditions and needed hemodialysis treatment in some case. Conventional wisdom has it that the association between metformin and lactic acidosis suggests is directly of causally linked with renal failure and that other factors such as sepsis or cardiac failure. However some researches has established an additional link the patient factor itself. Indeed the polymorphism of the *MATE/SLC47* gene, affecting the accumulation and/or elimination of metformin, also suggests the potential for the cause of metformin associated lactic acidosis (MALA).

Keywords: metformin associated metabolic acidosis (MALA); metformin; membrane transporter; MATE-1; SLC47A1

1. บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus) เป็นโรคเรื้อรังที่พบมากเป็นอันดับต้น ๆ ในเกือบทุกประเทศทั่วโลก และยังมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในทุก ๆ ปี มีการสำรวจในปี พ.ศ. 2554 พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวาน

ชนิดที่ 2 ประมาณ 382 ล้านคน และจะเพิ่มเป็น 592 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2574 [1] รวมทั้งในประเทศไทยเอง ได้มีการสำรวจในปี พ.ศ. 2552 พบว่าอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 7.5 ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป และอัตราการเสียชีวิตจากโรคเบาหวานคิดเป็น 6 % ของกลุ่มโรคเรื้อรัง [2]

แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบันมีเป้าหมายเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตหรือความพิการจากตัวโรคและจากภาวะแทรกซ้อนของโรคโดยกำหนดระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) ที่น้อยกว่า 7 % ในกลุ่มผู้ที่เป็นเบาหวานมาไม่นานและไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือโรคร่วม ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหรือมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง มีความเสี่ยงต่อการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำสามารถกำหนดเป้าหมายให้อยู่ระหว่าง 7-8.5 % [3] โดยการรักษาประกอบด้วย การควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย และการใช้ยาเพื่อให้ได้เป้าหมาย metformin อยู่ในกลุ่ม biguanide เป็นยาตัวแรกที่ถูกแนะนำให้นำมาใช้เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลผ่านทางลดการสร้างน้ำตาลจากตับของผู้ป่วย มีผลข้างเคียงเรื่องน้ำตาลต่ำน้อย ไม่มีผลต่อการเพิ่มน้ำหนัก ราคาถูก แต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือภาวะ metformin associated metabolic acidosis (MALA) ซึ่งหมายถึงภาวะที่ตรวจพบกรดแลคติก (lactic acid) ในเลือดปริมาณสูงตั้งแต่ 5mM ขึ้นไป และมีภาวะเลือดเป็นกรด (pH น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.35) โดยที่ไม่มีภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุโดยตรงเช่นติดเชื้อรุนแรง ไตวายหรือตับวาย ภาวะแทรกซ้อนนี้ที่พบได้ประมาณ 6.3 รายต่อ 100,000 ผู้ป่วยต่อปี จากการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ MALA ที่ผ่านมาพบว่าบางรายเกิดภาวะนี้ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งทั้งที่มีลักษณะทางกายภาพไม่แตกต่างกันจึงเป็นไปได้ว่าอาจมีกลไกบางอย่างในการกำจัดยา metformin เกิดบกพร่องจนทำให้เกิดภาวะนี้ได้ง่ายเช่นความผิดปกติทางพันธุกรรม mammalian multidrug and toxin extrusion (MATE) ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2548 เป็นโปรตีนขนส่งสฟิวเซลล์ (membrane transporter) ที่รับผิดชอบการขับยาหรือสารออกทางน้ำดีและไต โดยที่โปรตีน MATE ชนิดที่ 1 (MATE-1) ถูก encoded ด้วยยีน SLC47A1 (MATE-1) และมีอยู่มากที่บริเวณ

ตับและไต มีสมมุติฐานจากงานวิจัยพบว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมของยีน SLC47A1 (gene polymorphism) ทำให้กลไกการกำจัดของยาผ่านโปรตีนขนส่งสฟิวเซลล์ชนิด MATE-1 บกพร่อง และอาจเป็นเหตุทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด โดยทดลองในหนูที่ไม่มียีน SLC47A1 แล้วให้กินยา metformin ร่วมกับน้ำเปล่า เป็นเวลา 7 วัน พบว่าหนูเหล่านี้มีระดับของ blood lactate สูง pH และ HCO_3^- ในเลือดลดลง ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนนี้นี้ก็อาจเป็นสาเหตุได้ด้วยเช่นกัน

2. การใช้ยา metformin ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

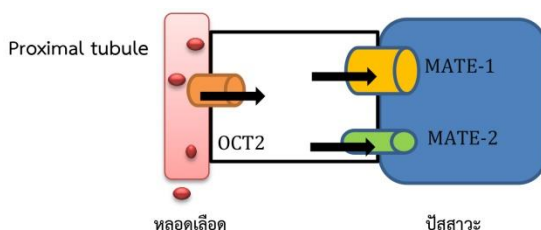
ยา metformin เป็นยาที่ถูกเลือกมาใช้เป็นตัวแรก ทั้งในประเทศไทย สหรัฐอเมริกา และยุโรป เพราะเป็นยาที่มีสมบัติลดระดับน้ำตาลได้ดี โดยสามารถลดระดับน้ำตาลสะสมลงได้ประมาณ 1-2 % มีราคาถูก มีผลข้างเคียงเรื่องภาวะน้ำตาลต่ำน้อยมากเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว และมีข้อมูลในแง่ของการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน จากการทดลอง UKPDS ที่แสดงให้เห็นว่าการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวดด้วยยา metformin ให้ประโยชน์ในแง่การลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจขาดเลือดและการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยเบาหวานที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน โดยศึกษาผู้ป่วยเบาหวานที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย มีอายุเฉลี่ยที่ 53 ปีขึ้นไป พบว่าการใช้ยานี้สามารถลดอัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับเบาหวานลงได้ 42 % ($p=0.017$) และลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ 39 % เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 10 ปี [4] และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา metformin กับยาในกลุ่ม sulfonylurea พบว่ายา metformin มีประสิทธิภาพลดความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้

ดีกว่า แม้ว่าจะสามารถระดับ HbA1c ได้เท่ากัน [5] และในปี พ.ศ. 2553 มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่สองที่มีโรคหลอดเลือดตีบร่วมด้วย (atherothrombosis) จำนวน 19,691 ราย โดยเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา metformin กับยาเบาหวานชนิดอื่น [6] พบว่ายา metformin สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเบาหวานชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ที่มีประวัติหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี รวมถึงผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตลดลง (glomerular filtration rate = 30-60 มล./นาที)

3. เกล็ดพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของยา metformin

เภสัชพลศาสตร์ของ metformin พบว่ายานี้สามารถช่วยในการควบคุมเบาหวานโดยลดการผลิตน้ำตาลจากตับ (hepatic gluconeogenesis) ผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) ([7] ซึ่งเป็น cellular energy sensor ที่ถูกกระตุ้นภายใต้ภาวะ metabolic stress ส่งผลให้กระบวนการ gluconeogenesis และ glycogenolysis ลดลง ลดการดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารและออกฤทธิ์ให้เนื้อเยื่อเพิ่มความสามารถในการนำน้ำตาลไปใช้ (peripheral tissue sensitivity to insulin) เพิ่มความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) เพิ่มปริมาณของ insulin binding to insulin receptors (IR) ร่วมกับการลดกระบวนการ fatty acid oxidation การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่าร่างกายจะดูดซึมยาที่ละลายเล็กน้อยผ่านโปรตีนขนส่งไขมันเซลล์ (membrane transporter) ชื่อ PMAT (encoded โดยยีน SLC29A4) และ OCT3 (encoded โดยยีน SCL22A3)

จากนั้นยาจะถูกขับออกทางไตโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของยาโดยมีโปรตีนขนส่งไขมันเซลล์ชื่อ OCT2 (encoded โดย SLC22A2) นำยาจากเลือดเข้าสู่เซลล์ของไตเพื่อขับออกทางปัสสาวะผ่านโปรตีนขนส่งไขมันเซลล์ชื่อ MATE1 และ MATE2 (encoded โดยยีน SLC47A1 และ SLC47A2 ตามลำดับ) (รูปที่ 1) [8]



รูปที่ 1 ตำแหน่งของโปรตีนขนส่งไขมันเซลล์ที่ proximal tubule ของไต โดยยา metformin จะถูกนำเข้าสู่เซลล์โดยผ่านทาง OCT2 และถูกขับออกทางปัสสาวะโดยผ่านทาง MATE-1 และ MATE-2 ซึ่ง MATE-1 มีบทบาทในการทำงานเป็นหลัก

4. ภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยา metformin

ภาวะ metformin associated metabolic acidosis (MALA) หมายถึงภาวะที่มีการตรวจพบกรดแลคติก (lactic acid) ในเลือดปริมาณสูง ในขณะที่รับประทานยาอยู่โดยที่ไม่มีภาวะอื่นที่เป็นสาเหตุ เช่น ติดเชื้อรุนแรง ไตวาย หรือตับวาย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2500 phenformin เป็น biguanide เช่นเดียวกับ metformin ถูกนำมาใช้ในการรักษาเบาหวานเป็นครั้งแรก การศึกษาในขณะนั้นพบว่ายามีประสิทธิภาพในการรักษาได้เป็นอย่างดีแต่มีผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหาร [9] แต่ถูกถอดออกจากทะเบียนยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2520 เนื่องจากพบภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis) ในขณะที่ยา metformin

ถูกใช้ในการทดลองของ UKPDS คู่อสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวเกินเกณฑ์ จำนวน 342 คน ไม่พบภาวะเลือดเป็นกรด (UKPDS 1998) [4] ยานี้จึงได้รับอนุญาตให้ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2537 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ในผู้ป่วยที่เข้ายาในประเทศแคนาดา ที่พบอุบัติการณ์ 9 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี [9] หรือเฉลี่ยที่ 6.3 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี จากการศึกษา 206 รายงาน [6] ซึ่งทำให้ยานี้มีผลข้างเคียงรุนแรงที่ต้องเฝ้าระวัง ในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานพบว่าผู้มีข้อห้ามในการใช้ยา metformin ประมาณ 22-94 % ดังนั้นอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้อาจมากกว่าที่รายงานและเป็นสาเหตุสำคัญให้ถึงแก่ชีวิต โดยอาจมีปัจจัยบางอย่างเป็นตัวส่งเสริมให้ไตทำงานลดลงจนกระตุ้นให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา เช่น ภาวะไตเสื่อม โรคตับ ภาวะติดเชื้อ หรือความดันโลหิตลดลงจากการติดเชื้อหรือการเสียเลือด กลไกการเกิดภาวะ MALA ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด แต่จากข้อมูลเชื่อว่า metformin ไปรบกวนการทำงานของ mitochondria ส่งผลทำให้ยับยั้งการสร้างน้ำตาลจากตับ แต่ในขณะเดียวกันการรบกวนนี้จะทำให้มี lactate เพิ่มขึ้นการใช้พลังงานแบบ anaerobic metabolism [10] นอกจากนี้ในภาวะที่มีการทำงานของไตที่ผิดปกติจะส่งผลให้การกำจัดของยาออกทางปัสสาวะโดยอาศัยกลไกของโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ MATE-1 และ MATE-2 ได้ลดลงจนเป็นเหตุให้เกิด MALA ได้

5. อาการแสดงและแนวทางการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยา metformin

อาการของภาวะเลือดเป็นกรดจากยาส่วนมากจะไม่มีอาการจำเพาะ อาจมีอาการปวดท้อง ถ่ายเหลว อาเจียน หรืออาจรุนแรงจนเกิดความดันโลหิตต่ำ และ

เสียชีวิตได้ การวินิจฉัยโดยใช้ประวัติการได้รับยาและการตรวจเลือดพบระดับกรดแลคติกสูง (lactate level ≥ 2 mmol/l) พร้อมทั้งเลือดมีความเป็นกรดชัดเจน (pH < 7.35) ผลการตรวจ electrolyte พบลักษณะ high anion gap metabolic acidosis ระดับยา metformin หรือระดับกรดแลคติกในเลือดอาจปกติหรือเพิ่มขึ้นได้ โดยไม่สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค [11] เนื่องจากยามีโมเลกุลเล็ก (molecular weight 165.8 Da) จับตัวกับโปรตีนน้อยมาก ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก (90 %) [12,13] การรักษาจึงใช้การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นหลัก เพื่อลดกรดออกจากร่างกายโดยเอาประจุบวก (anion) ออก และลดระดับยา metformin แต่ในปัจจุบันนี้ยังไม่ข้อมูลมากพอที่จะระบุชนิดของการฟอกไตว่าแบบไหนจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่ากัน รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาที่ระบุได้แน่ชัดถึงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตจากภาวะนี้ ตัวอย่าง เช่น การศึกษาของ Kim และคณะ [14] ระบุได้ว่าอายุเป็นปัจจัยสำคัญชนิดเดียวที่จะพยากรณ์ผลลัพธ์ของการรักษา โดยขนาดของยาที่รับประทานหรือค่าความเป็นกรดต่างในเลือด (pH) ไม่สามารถใช้พยากรณ์ได้

6. บทบาทของยีน SLC47A1 กับความเสี่ยงต่อการเกิด MALA ในผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา metformin

โปรตีนขนส่งที่ผิวเซลล์หรือ membrane transporter มีบทบาทสำคัญในการนำยาเข้าสู่ร่างกาย รักษาความสมดุลในการออกฤทธิ์ของยาในอวัยวะต่าง ๆ รวมถึงการขจัดยาออกจากร่างกาย หากมีความผิดปกติเกิดขึ้นก็จะส่งผลกระทบต่อฤทธิ์ของยาในด้านเพิ่มภาวะแทรกซ้อน หรืออาจส่งผลด้านการตอบสนองของยา

ในกรณีของยา metformin นั้น membrane

transporter ชนิด cation มีบทบาทสำคัญในเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของยา กล่าวคือ การนำพาไปยังส่วนต่าง ๆ ในร่างกายส่วนใหญ่เกิดผ่าน membrane transporter ดังนั้นยาหรือสารชนิดอื่น ๆ ที่ต้องอาศัยการขนส่งผ่านกลไกดังกล่าวจะส่งผลกระทบต่อระดับของยา metformin ตัวอย่าง เช่น ผู้ที่ได้รับยา pyrimethamine ร่วมกับยา metformin เมื่อทำการวัดระดับยาในปัสสาวะ พบว่ายา metformin ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะลดลง และระดับยาในเลือดเพิ่มมากกว่าปกติ พร้อมทั้งยังเพิ่มระดับของ lactate ในเลือดด้วยเช่นกัน ในและกรณีที่เกิดความผิดปกติของยีนที่สร้าง membrane transporter อาจส่งผลให้การทำงานของ membrane transporter นั้นเสียไปและส่งผลถึงเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้

ปัจจุบันความหลากหลายทางพันธุกรรมในมนุษย์ของยีนนี้ ได้ถูกนำมาศึกษาอย่างแพร่หลายเพื่อดูบทบาทของ membrane transporter ต่อประสิทธิภาพของยา metformin ต่อการรักษาและการเกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งสมมุติฐานเกี่ยวกับการขาดหายไปของยีนที่ควบคุม การทำงานของ membrane transporter ชนิด MATE-1 โดย MATE-1 (multidrug and toxic compound extrusion protein) หรือ solute carrier family 47, member 1 เป็นโปรตีนที่สร้างจากยีน *SLC47A1* ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17 จัดเป็นโปรตีนขนส่งชีวเคมีที่ทำหน้าที่ขับสารพิษและเกลือแร่ออกจากปัสสาวะ เมื่อมีความผิดปกติของยีนนี้จะทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรงแม้จะใช้ในปริมาณที่เหมาะสม เช่นการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด เพราะยีนตัวนี้มีบทบาทในการขับ metformin ออกจากไต (tubular secretion) ปี พ.ศ. 2552 มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าความผิดปกติของ membrane transporter ชนิด MATE-1 มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา metformin โดยทำให้ยีน

SLC47A1 หยุดการทำงาน (Mate1-/-) mice [15] ผลคือการขจัดยาจากร่างกายลดลง 25 % และการขับออกจากไตลดลง 18 % เมื่อเปรียบเทียบกับหนูปกติ wild-type (Mate1+/+) mice

นอกจากนี้ความแตกต่างกันทางพันธุกรรมของยีนยังมีบทบาทต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือดเมื่อได้รับยา metformin การทดลองแสดงตำแหน่งที่มีการกลาย (mutation) บนโครโมโซม *SLC47A1* rs2289669 G>A พบว่าผู้ที่มีลักษณะ homozygous g.-130A บนโครโมโซม *SLC47A1* มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย metformin ที่แย่กว่าคนปกติ (g.-130G) เมื่อวัดจากระดับน้ำตาลสะสม (glycated hemoglobin, HbA1c) [16]

การศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของความผิดปกติของ MATE-1 กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยา metformin ในสัตว์ทดลองโดยการใช้หนูที่ถูกหยุดการทำงานของยีน *SLC47A1* (*SLC47A1*/MATE-1 knockout mice) ให้เป็นตัวแทนของกลุ่มที่มีการกลาย [17,18] ให้ดื่มยาที่ผสมยา metformin นาน 7 วัน จากนั้นทำการตรวจเลือดพบว่าหนูมีระดับ blood lactate เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเลือดมีความเป็นกรด (low pH, HCO_3^-) เมื่อตัดเนื้อเยื่อตับมาตรวจก็พบว่ามีความเข้มข้นของยาสูงเช่นกัน

ผลจากการทดลองนี้จึงสรุปได้ว่าความผิดปกติของโปรตีนขนส่งชีวเคมี MATE1 (homozygous MATE1 variant) นั้นเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยา metformin (metformin-associated lactic acidosis) [18]

การศึกษาในคนแสดงให้เห็นว่าลักษณะ polymorphism ของ rs2289669 ในยีน *SLC47A1* ทำให้การทำงานของ membrane transporter MATE-1 ผิดปกติไปนั้น มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการลดระดับน้ำตาลของยา metformin ในเลือดในผู้ป่วย

ชาว Caucasians [16,19] และมีการศึกษาในลักษณะเดียวกันนี้ในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อชาติจีน เพื่อดูประสิทธิภาพจากการรักษาด้วยยา metformin ในระยะยาว รวมถึงศึกษาความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์ กับการกลายของยีน [20] การศึกษานี้ได้นำผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ จำนวน 202 คนมาดูยีน *SLC47A1* พบว่ามีลักษณะพันธุกรรม (genotype) 3 กลุ่ม คือ GG (49 คน) GA (103 คน) และ AA (50 คน)

ลักษณะพันธุกรรมดังกล่าว ผู้ป่วย 10 คน จากแต่ละกลุ่มถูกสุ่มเพื่อนำมาศึกษาเรื่อง metformin pharmacokinetic โดยรับประทานยา metformin oral treatment เป็นเวลา 1 ปี แล้วตรวจระดับ HbA1c พบว่า HbA1c ลดลงมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ AA (-2.32 %) เมื่อเปรียบเทียบกับอีก 2 กลุ่ม คือ GA ที่ HbA1c ลดลง -1.16, -1.07 % ในกลุ่ม GG อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) รวมทั้งมีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดเมื่อเทียบกับเวลาสูงกว่ากลุ่มอื่น [area under the plasma concentration versus time curve (AUC_{12h})] แต่กลุ่มที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ AA จะมีการกำจัดของยาผ่านทางไตน้อยกว่า [renal clearance (CLR) and renal clearance by secretion (CLSR)] การศึกษานี้จึงสรุปว่าผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน *SLC47A1* แบบ rs2289669 G>A จะตอบสนองต่อการรักษาโดยลดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยยา metformin ได้ดีโดยผ่านกลไกการขับออกทางปัสสาวะที่ลดลง

ข้อมูลการศึกษาเหล่านี้จึงเป็นไปได้ว่าผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน *SLC47A1* แบบ rs2289669 G>A อาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยา metformin จากการขับออกทางปัสสาวะลดลง โดยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น

เดียวกับสัตว์ทดลองที่มีผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน homozygous variant

7. สรุป

Metformin เป็นยาที่มีความคุ้มค่าในการเลือกใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่มีผลข้างเคียงที่ควรระมัดระวัง คือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยา (metformin associated lactic acidosis, MALA) โดยมีปัจจัยที่ส่งเสริม เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ชนิด MATE-1 ที่มียีน *SCL47A1* เป็นตัวควบคุม โดยมีการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าลักษณะพันธุกรรมของยีน *SLC47A1* แบบ rs2289669 G>A มีบทบาทต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา metformin แตกต่างจากกลุ่มพันธุกรรมรูปแบบอื่นผ่านกลไกด้านการขับยาออกทางปัสสาวะ รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MALA ในสัตว์ทดลอง ดังนั้นในการตรวจสอบลักษณะทางพันธุกรรมอาจมีบทบาทต่อการตัดสินใจในการเลือกใช้ยา metformin ในอนาคต ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA

8. รายการอ้างอิง

- [1] Guariguata, L., Whiting, D.R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U. and Shaw, J.E., 2014, Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 103: 137-149.
- [2] Aekplakorn, W., Chariyalertsak, S., Kessomboon, P., Sangthong, R., Inthawong, R., Putwatana, P. and Taneepanichskul, S., 2011, Prevalence

- and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: The Thai National Health Examination Survey IV, 2009, *Diabetes Care* 34: 1980-1985.
- [3] สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ, 2557, แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน, น. 14, หจก. อรุณการพิมพ์, กรุงเทพฯ.
- [4] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet* 352: 854-865.
- [5] Stratton, I.M., Adler, A.I., Andrew, H., Neil, W., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., Robert, D.H., Turner, C. and Holman, R.R., 2000, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study, *Br. Med. J.* 321: 405-412.
- [6] Roussel, R., Travert, F., Pasquet, B., Wilson, P.W., Smith, S.C.Jr., Goto, S., Ravaud, P., Marre, M., Porath, A., Bhatt, D.L. and Steg, P.G., 2010, Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis, *Arch. Int. Med.* 170: 1892-1899.
- [7] Sliwinska, A. and Drzewoski, J., 2015, Molecular action of metformin in hepatocytes: An updated insight, *Curr. Diabetes Rev.* 11: 175-181.
- [8] Jennifer, N.T., Jose, C.F., 2014, An update on the pharmacogenomics of metformin: Progress, problems and potential, *Pharmacogenomics* 15: 529-539.
- [9] McKendry, J.B.R., Kuwayti, K. and Rado, P.P., 1959, Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes. *Can. Med. Assoc. J.* 80: 773-778.
- [10] Ferrannini, E., 2014, The target of metformin in type 2 diabetes, *New Eng. J. Med.* 371: 1547-1548.
- [11] Inzucchi, S.E., Lipska, K.J., Mayo, H., Bailey, C.J. and McGuire, D.K., 2014, Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: A systematic review, *J. Am. Med. Assoc.* 312: 2668-2675.
- [12] Pentikainen, P.J., Neuvonen, P.J. and Penttila, A., 1979, Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 16: 195-202.
- [13] Sirtori, C.R., Franceschini, G., Galli-Kienle, M., Cighetti, G., Galli, G., Bondioli, A. and Conti, F., 1978, Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man, *Clin. Pharmacol. Ther.* 24: 683-693.
- [14] Kim, M.J., Han, J.Y., Shin, J.Y., Kim, S.I., Lee, J.M., Hong, S., Kim, S.H. and Nam, M.S., 2015, Metformin-associated lactic acidosis: Predisposing factors and outcome, *Endocrinol. Metab.* 30: 78-83.

- [15] Tsuda, M., Terada, T., Mizuno, T., Katsura, T., Shimakura, J. and Inui, K., 2009, Targeted disruption of the multidrug and toxin extrusion 1 (*mate1*) gene in mice reduces renal secretion of metformin, *Mol. Pharmacol.* 75: 1280-1286.
- [16] Becker, M.L., Visser, L.E., van Schaik, R.H., Hofman, A., Uitterlinden, A.G. and Stricker, B.H., 2009, Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: A preliminary study, *Diabetes* 58: 745-749.
- [17] Toyama, K., Yonezawa, A., Tsuda, M., Masuda, S., Yano, I., Terada, T., Osawa, R., Katsura, T., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Inagaki, N. and Inui, K. 2010, Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients, *Pharmacogenet. Genomics* 20: 135-138.
- [18] Toyama, K., Yonezawa, A., Masuda, S., Osawa, R., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Inagaki, N., Inui, K. and Katsura, T., 2012, Loss of multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) is associated with metformin-induced lactic acidosis, *Br. J. Pharmacol.* 166: 1183-1191.
- [19] Tkáč, I., Klimčáková, L., Javorský, M., Fabianová, M., Schroner, Z., Hermanová, H., Babjaková, E. and Tkáčová, R., 2013, Pharmacogenomic association between a variant in *SLC47A1* gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2: 189-191.
- [20] He, R., Zhang, D., Lu, W., Zheng, T., Wan, L., Liu, F. and Jia, W., 2015, *SLC47A1* gene rs2289669 G>A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 109: 57-63.