



糖尿病治療用藥~SGLT 2 inhibitors 的新角色

江至祥¹ 林益卿²



前言

根據國際糖尿病基金會到2011年底的統計，世界上糖尿病患者已達到3億6千萬，且每十秒鐘就多3位新的糖尿病患者。糖尿病患者的盛行率仍在上升中，世界衛生組織更預測2030年全球糖尿病人口將達到3.66億人。雖然目前已有多種不同作用機制的糖尿病治療用藥問世，但據研究仍有將近三分之二的病人未達到血糖控制的目標，糖尿病患者有不同程度的胰島素缺乏或是胰島素阻抗。肝臟糖質新生太多或是目標器官血糖利用不足，都會導致體內高血糖。慢性的持續高血糖會加速胰臟β細胞衰竭，進而增加胰島素阻抗，使一些促進胰島素分泌或胰島素作用的藥物效用降低。此外，目前之各作用機轉藥物皆有其局限性，例如導致低血糖風險、體重增加等。因此發展副作用較低、與胰島素阻抗無關的治療藥物一直是個課題。

美國FDA在2014年起陸續核准了

新一類的糖尿病治療藥物，SGLT-2抑制劑(Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, SGLT-2 Inhibitors)，包含了canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin等藥物。台灣食藥署已在2014年10月核准Empagliflozin (商品名Jardiance 10 mg, 25 mg)，2015年1月核准 Dapagliflozin (商品名Forxiga)上市，其適應症為合併運動和飲食治療第2型糖尿病。本文將以dapagliflozin為例，介紹此類新型糖尿病治療藥物，供臨床醫師參考。

SGLT-2 inhibitor 的作用機理

過去尿糖總被視為是新陳代謝的代償作用或糖尿病的副作用。但腎小管控制糖份的再吸收及腎臟在空腹8小時後的糖質新生作用，都讓人重新審視腎臟在治療糖尿病可能扮演的重要角色。

在糖尿病人身上，葡萄糖經由腎臟再吸收比一般人多出20%，也因此造成血糖持續升高。而主要分布在腎臟近曲小管的鈉葡萄糖共同運送受體(Sodium-Glucose cotransporter, SGLT)，就是負責血糖與鈉的再吸收。

鈉葡萄糖共同運送受體(SGLT)主要

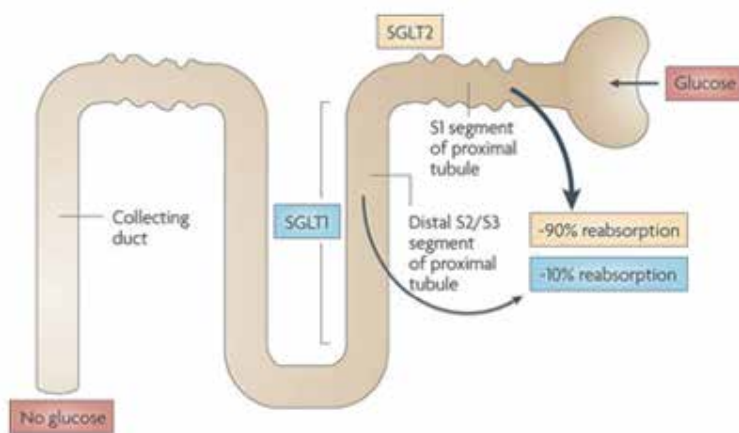
1. 彰化基督教醫院家庭醫學科 主治醫師
2. 彰化基督教醫院家庭醫學科 主任
關鍵字：SGLT-2 inhibitor、dapagliflozin
通訊作者：林益卿



有SGLT-1與SGLT-2二種，SGLT-1主要分布在小腸及腎近曲小管的S2、S3段、心、氣管等處，負責10%血糖的再吸收。SGLT-2主要在腎近曲小管的S1段，負責90%葡萄糖的再吸收(圖一)，也同時促進鈉離子再吸收(圖二)。健康成人每天經由

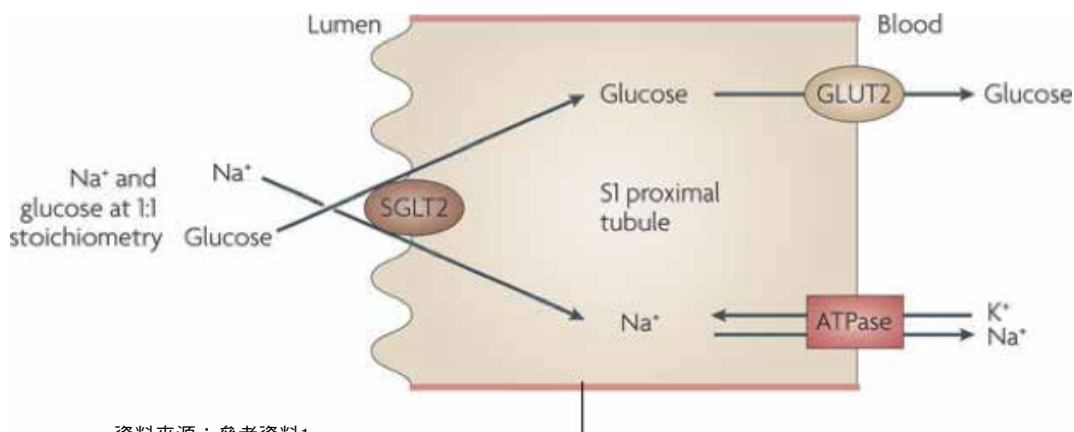
腎臟腎絲球過濾大約180克葡萄糖至腎小管，這些葡萄糖幾乎全部通過近端小管的SGLT系統被再吸收回到血液中，所以在正常健康人的尿液中是不會有葡萄糖的。據研究，糖尿病患者SGLT-2的表現與功能皆有增加，因而使葡萄糖再吸收增加。

圖一 腎臟的鈉葡萄糖共同運送受體(SGLT)在糖分再吸收的角色



資料來源：參考資料1

圖二 葡萄糖與鈉離子在SGLT作用下，由腎小管回到血液中之過程



資料來源：參考資料1



當血漿葡萄糖增加時，腎臟再吸收也增加。再吸收作用有其極限，也就是閾值。各人理論上閾值與實際閾值的差可能因腎元上SGLT的親和度不同而有些微差距。

當達到閾值時(約血糖為200mg/dL)，SGLT的再吸收能力達到飽和，糖分便會開始在尿液中出現。抑制SGLT的作用被認為可以降低閾值，使糖分由尿液早點排出(圖三)。

腎性糖尿

腎性糖尿(renal glycosuria)是指在血糖濃度正常或低於正常閾值的情形下，因近曲小管再吸收葡萄糖功能降低而引起的尿糖疾病。家族性腎性糖尿(familial renal glycosuria)便是其中之一。這類病人是因

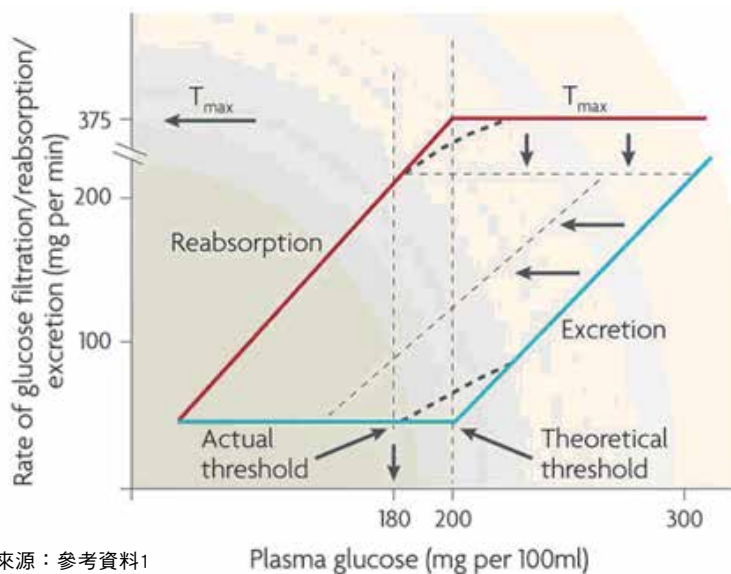
腎臟SGLT-2的基因無法被表現而致尿糖增加，多是隱性遺傳，一般沒有症狀且有正常的腎臟功能，大多是經尿液分析才發現有此問題。他們沒有比一般人高的糖尿病、腎臟病或是泌尿道感染發生率。

這類疾病提供了我們靈感：是否抑制SGLT-2來增加尿糖的排除，就可達到類似家族性腎性糖尿病人的效果。

SGLT inhibitor的發展

抑制SGLT的作用(SGLT inhibitors)可促進葡萄糖由尿液排出而減少再吸收，可能是新的糖尿病治療方式。藉著減少腎對葡萄糖的再吸收來降低血糖，可對糖尿病患者的胰島素阻抗有所幫助，也可能對持續高血糖引起的副作用，如肥胖、高血壓有所助益。

圖三 葡萄糖在腎臟中再吸收的閾值。抑制SGLT的作用被認為可以降低閾值，使糖分由尿液早點排出



資料來源：參考資料1



最早發展的SGLT inhibitor是1835年法國科學家從蘋果樹根皮分離出的phlorizin。動物研究顯示它可增加尿糖排泄、使空腹與飯後血糖趨於正常，但因半衰期過短、需要用注射治療、腸道吸收不佳、對SGLT-1與SGLT-2皆具抑制活性，易造成滲透性腹瀉，故未應用於臨床治療。

Dapagliflozin臨床效益

Dapagliflozin是美國FDA 2014年核准通過的糖尿病降血糖藥物，主要是抑制腎臟近曲小管上的SGLT，使糖分由尿液排出來達到降血糖效果。它對SGLT-2的親和力是SGLT-1的1000倍以上。有較大的穩定度，可長效使用。

多數研究發現本藥可以降低糖化血色素及空腹血糖。在新診斷糖尿病的病人可明顯降低糖化血色素約0.58~0.89%，藥物劑量愈高下降愈多(dose-dependent effect)。當用在糖尿病口服或注射胰島素控制不好的病人，在第12週也可再降低糖化血色素(10mg約降0.7%)。Nauck MA等作者的研究發現，在使用Metformin仍控制不好的第2型糖尿病病人中，無論是加上的Glipizide或Dapagliflozin，在52週都可降低糖化血色素0.52%左右的效果，但使用Dapagliflozin的病人體重減輕了3.2kg，Glipizide組的病人卻重了1.2kg。低血糖副作用方面，Dapagliflozin(3.5%)遠小於Glipizide(40.8%)。泌尿道感染

方面，Dapagliflozin組比Glipizide組多。(7.4%: 4.2%)。女性生殖道感染方面，Dapagliflozin組也比Glipizide組多(3.4%:0.5%)。

針對早期(罹病一年內)或晚期糖尿病(平均11.1年)的研究顯示，dapagliflozin對二組的糖化血色素在12週時有相近的降幅，這顯示dapagliflozin的作用機制與體內的胰島素阻抗無關。也有研究顯示metformin併用dapagliflozin對血糖的控制較dapagliflozin或metformin單獨使用效果佳。

除了降低血糖效果外，dapagliflozin也被發現可降低體重，無論是單獨使用或與其他降血糖藥物併用。單獨使用時，在24週可以降低2.7~3.2kg。也有研究顯示此藥也可減小腰圍、脂肪指數(fat mass)。

降壓效果方面，Lambers Heerspink HJ等人研究顯示糖尿病人每天口服dapagliflozin10mg，經過12週後，可降低血壓3.3mmHg，與安慰劑達到顯著差異。近來Merovci A等人的研究，則認為dapagliflozin可以增加胰島素敏感度，甚至可以增加胰臟B cell功能。

使用的安全性

Dapagliflozin使用的劑量為一天一次5mg，可以增加至10mg。腎功能異常eGFR<60者不建議使用。禁忌症為嚴重腎臟損傷、ESRD和透析病患。因其利尿



效果，建議使用時監測病患的腎功能。

- (1) 低血糖：dapagliflozin沒有嚴重低血糖的報告，研究發現的低血糖個案極少且是自限性的。
- (2) 感染：尿液糖分增加是否增加感染的機會呢？研究顯示使用dapagliflozin的病人比控制組有較高的泌尿道及生殖道感染機會。但症狀上是輕微的且常可以自我緩解，建議使用期間多喝水。
- (3) 血壓：多數研究發現，每天10mg的dapagliflozin約可降低收縮壓3~5mmHg，舒張壓約2mmHg，降壓作用是因藥物的利尿效果，造成姿勢性低血壓的機會很低。
- (4) 電解質：雖然是鈉葡萄糖共同運送受體抑制物，dapagliflozin短暫造成尿液中鈉的排除增加，但研究顯示對血液中鈉的濃度沒有影響。磷與鎂則會些微上升。
- (5) 血液生化：血液的血比容與尿素氮會略為增加，應是dapagliflozin利尿效果的影響。此外，也發現可稍降低尿酸。
- (6) 腎臟：dapagliflozin最常見的副作用為腎臟損傷(1.8-6.7%)，尤其在>65歲的老年人必須更加注意。
- (7) 致癌性：曾有研究指出使用dapagliflozin產生膀胱癌的機率是控制組的5倍，但因為樣本數太少，尚待更進一步安全性評估。有研究發現使用dapagliflozin產生乳癌機會比較

高，但患者使用dapagliflozin的期間小於1年，而一般偵測乳癌發生率的足夠期間至少5年，因此dapagliflozin與乳癌的關連性仍待進一步研究。

最近國內的一篇回顧研究則認為沒有分子醫學或動物研究的證據顯示此藥物與癌症風險有正相關。膀胱癌與乳癌於使用本藥物的族群發生率較高，可能是由於疾病的早期診斷。但仍需要更多樣本、更長時間的研究，才能確定二者關係。

(8) 糖尿病酮酸中毒 (Diabetic Ketoacidosis, DKA)

美國FDA根據其藥物不良反應通報系統資料庫(FDA Adverse Event Reporting System database)發現，在2013年6月至2014年6月間，使用SGLT-2 inhibitor的病人中，有20例糖尿病酮酸中毒個案。因此警告此類藥物有產生DKA的可能性。此副作用有待進一步研究確認。因SGLT-2 inhibitors具利尿效果，在治療期間應保持足量飲水。

結論

SGLT-2 inhibitors提供糖尿病一種新的治療方式，以抑制尿糖的再吸收來增加葡萄糖由尿中排泄，達到控制血糖的目標。其作用機轉與胰島素無關、對體重減輕有益、幫助降血壓、較無低血糖之副作用，似乎為糖尿病治療露出一道曙光。但



藥物是否有副作用可能需要長期觀察才知。例如糖尿病藥物Rosiglitazone，也是在上市後才被發現有增加心血管疾病風險的長期併發症。因此，需要更客觀長久的研究，以了解其是否確實為糖尿病治療的新方向。

參考資料

1. Chao EC, Henry RR: SGLT2 inhibition- a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9:551-9.
2. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al: Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011; 34:2015-22.
3. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S: The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14:5-14.
4. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M :Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85:513-9.
5. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT: Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:650-7.
6. Wilding JPH, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT: A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-dependent treatment. *Diabetes Care*. 2009; 32:1656-62.
7. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M: Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12:510-6.
8. Lin HW, Tseng CH: A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:719578.
9. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15:853-62.
10. Merovci A, Mari A, Solis C, et al: Dapagliflozin Lowers Plasma Glucose Concentration and Improves Beta Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:1927-32.