

鈉-葡萄糖共同輸送器抑制劑用於治療第二型糖尿病

林明燦、劉人璋

一、前言

第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus) 一直是造成國人困擾的慢性疾病，近年來，隨著逐年上升的罹病人口，已然位居台灣國人十大死因的前五名。長期的血糖控制不佳，往往會造成許多併發症，例如：周邊神經病變、大小血管

的傷害等，進而成為其他慢性疾病的危險因子。因此，為了能提供病患有效的糖尿病控制，除了宣導生活型態與飲食的調整，提升服藥的順從性以外，新的治療策略與藥物發展也一直是大家所關注的課題。

二、病理機轉

糖尿病主要分為第一型、第二型、妊娠型以及其他原因造成的糖尿病，罹患第二型糖尿病的病人約有90%以上。主要致病機轉是因為胰島細胞分泌胰島素不足、周邊組織（例如，脂肪與肌肉細胞）對於胰島素敏感性不佳、Incretin hormone（例如 Glucagon-like peptide；GLP-1）分泌失調、腎臟重吸收葡萄糖

異常等，而無法對血糖進行有效的調控與利用。因此，目前常見治療糖尿病的藥物，多以調控與改善上述機轉，例如，sulfonylurea drugs 增加胰島細胞分泌胰島素、DPP-4 inhibitors 調控 Incretin hormone，然而，針對腎臟重吸收葡萄糖的控制，臨床上則是缺乏相關的藥物使用。

三、藥物生理機轉

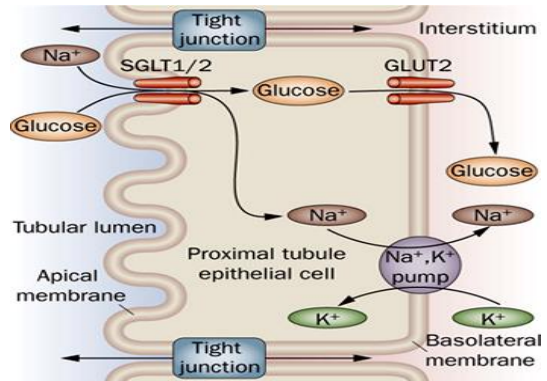
腎臟在人體調控葡萄糖穩定扮演重要角色包含糖質生成、腎絲球過濾及近曲小管的再吸收作用^[1]。健康成人每天經由腎絲球過濾的葡萄糖約有180公克^[2]，主要經由位在腎小管上皮細胞的鈉-葡萄糖共同輸送器(sodium glucose co-

transporters, SGLTs)負責調控葡萄糖再吸收，將鈉離子及葡萄糖再送回細胞中，再藉著葡萄糖轉運蛋白 (glucose transporter 2, GLUT2) 的作用及位在 basolateral cell membranes的鈉-鉀ATPase 幫浦所製造出鈉離子濃度梯度將鈉離子和葡萄糖主動運

輸回到血液，這一連串的作用幾乎可將尿液中的葡萄糖完全再吸收回到體內（如圖一所示）^[3]，因此，基本上健康成人的尿液中應該是檢測不到葡萄糖。

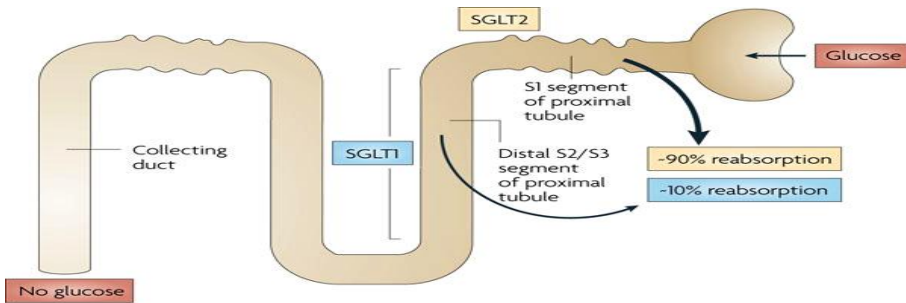
而鈉-葡萄糖共同輸送器（sodium-glucose co-transporter；SGLT）是一種鈉離子依賴型葡萄糖運輸蛋白，依其作用與分布部位，分成不同的亞型，其中以SGLT1和SGLT2在針對糖尿病方面的研究較多。在腎小管中大約有10%的葡萄糖由位在S2/3 segment的SGLT1（low-capacity, high-affinity）再吸收，其餘90%則是近曲小管前端S1 segment的SGLT2（high-capacity, low-affinity）進行再吸收（如圖二所示）^{[1][4][5]}。

另外，SGLT1 主要是表現在小腸針對葡萄糖及半乳糖進行吸收，倘若對SGLT1進行抑制可能造成腸道對葡萄糖



圖一 . SGLTs 生理作用機轉

及半乳糖吸收不佳而導致嚴重腹瀉及脫水^{[2][4]}。而抑制SGLT2則會使腎臟對葡萄糖再吸收能力下降、增加尿糖排出、降低血糖濃度。理論上，由於SGLT2抑制作用不需依賴胰島素，因此發生低血糖的風險較低。也由於增加尿糖排出減少可利用的熱量，被認為與體重下降、減少皮下及內臟脂肪有關^[4]。因此抑制SGLT2新機轉的降血糖藥因應而生。



圖二 . SGLT1 及SGLT2 在腎小管的作用位置

Nature Reviews | Drug Discovery

四、目前核准藥物比較

在眾多SGLT2 inhibitor的研究藥物中，目前僅 Canagliflozin（Invokana）與 Dapagliflozin（Farxiga）通過美國食品藥

物管理局（Food and Drug Administration；FDA）與歐洲藥品管理局（European Medicines Agency；EMA）的審核，皆核

准用於針對第二型糖尿病的治療，兩者的比較如表一。

表一 Canagliflozin與Dapagliflozin比較表^{[6][7]}

學名	Canagliflozin	Dapagliflozin
商品名	Invokana	Farxiga
生體可用率	65%	78%
是否受食物影響	不影響，但會降低醣類吸收建議早餐前服用	不影響
主要代謝途徑	肝 (UGT9/2B4)	肝 (UGT9)
代謝物活性 (<i>O</i> -glucuronide metabolite)	無活性	無活性
半衰期	約10~13小時	約13小時
排除 (糞便: 尿液)	52%(原形): 33%	21% : 75%
懷孕分級	C	C
成人建議劑量	100mg	5mg
最大劑量 (每日)	300mg	10mg
肝功能調整劑量	Child A,B	不需調整
	Child C	不建議使用
腎功能調整劑量 (GFR:mL/min/)	>60	不需調整
	45-60	100mg
	30-45	不建議使用
	<30	禁忌
	ESRD(HD)	禁忌

五、臨床研究討論

2013年由Vasilakou D, Karagiannis T 等人發表在Annals of internal medicine的一篇綜合性分析 (Meta-analysis)，該文獻總共收納58篇研究，包含49篇隨機分派研究 (Randomized Controlled Trial, RCT : dapagliflozin : 21 RCTs, canagliflozin : 12 RCTs, ipragliflozin : 8 RCTs, empagliflozin : 3RCTs, luseogliflozin: 2 RCTs, tofogliflozin, ertugliflozin, 分析了16407個病人，其中55篇為廠商贊助研究，大多為臨床試驗的二期與三期研究。根據其分析結果顯示，鈉-葡萄糖共同輸送器抑制劑 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor ; SGLT2

Inhibitor) 在控制血糖方面，相較於安慰劑 (placebo) 能在短期療程中，能些微地下降糖化血色素 (hemoglobin A1c ; HbA1c)；而在與其他降血糖藥物相比，則無明顯的差異。另外，在體重方面，則能幫助病患減輕體重 (相較於placebo平均下降體重 1.7 公斤，信賴區間 (confidence interval, CI) 下降在 2.03~1.45 公斤之間) 與降低血管收縮壓 (相較於 placebo平均下降 4.45 mm Hg，信賴區間 (CI) 在下降 3.18 ~5.73 mm Hg之間)，雖然沒有顯著地增加或減少心血管事件的風險，但卻會顯著地增加泌尿道 (urinary

tract infections ; UTI) 與生殖道 (genital tract infections ; GTI) 的感染，以泌尿道感染為例，與使用安慰劑相比，每60個使用者就會增加一個人發生泌尿道感染，而在低血糖事件的發生率，與安慰劑相比，有較高的發生率 (OR 1.28 [CI, 0.99 to

1.65; I2 = 0%]) 相較於 metformin 或 sitagliptin 沒有顯著的差異 (OR 1.01 [CI, 0.77 to 1.32; I2 = 0%])，然而對於 sulfonylurea drugs 則有較低的發生率 (OR 0.44 [CI, 0.35 to 0.54; I2 = 93%]) [8]。(詳細結果如表二)

表二 主要研究結果 [9]

Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors vs placebo or active medication for adults with type 2 diabetes*				
Outcomes	Number of trials (n)	Comparator	WMD (95 %CI)	
Mean change in HbA _{1c}	26 (8648)	Placebo	-0.66% (-0.73 to -0.58)	
	9 (3827)	Active	-0.06% (-0.18 to 0.05)	
Change in body weight	15 (3340)	Placebo	-1.7 kg (-2.0 to -1.5)	
	4 (1148)	Active	-1.1 kg (-1.5 to -0.8)	
			RRR/RRI (CI)	NNH (CI)
CV events†	25 (17 180)	All	RRR 11% (-14 to 30)	NS
UTI	21 (4003)	Placebo	RRI 32% (3 to 67)	60 (28 to 666)
	8 (2930)	Active	RRI 39% (6 to 81)	46 (22 to 310)
GTI	20 (4030)	Placebo	RRI 234% (140 to 364)	23 (15 to 39)
	8 (2930)	Active	RRI 365% (227 to 553)	13 (9 to 21)

*CV = cardiovascular; GTI = genital tract infection; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; UTI = urinary tract infection; WMD = weighted mean difference; other abbreviations defined in Glossary. RRR, RRI, NNH, and CI calculated from control event rates and odds ratios in article using a fixed-effect model. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors were prescribed as monotherapy or add-on therapy.

†Myocardial infarction, stroke, death due to CV disease, or hospitalization for unstable angina.

六、現行指引

目前僅NICE guideline 有對SGLT2 inhibitors 中的Dapagliflozin 提出相關建議如下，可以作為與metformin 合併療法的第二線用藥，使用時機與DPP-4 inhibitors

相仿，也可以與insulin 合併使用，但由於缺乏相關文獻研究，不建議用於三種以上藥物的合併療法。[10]

七、結論

新的藥物機轉，似乎提供或加強了一些好處，例如：與其他藥物併用可以加強降血糖的效果，減少病患的體重與血壓，相較於sulfonylurea drugs可能有較低的低血糖事件發生率...等，這或許可以讓罹患第二型糖尿病的病患在使用口服降血糖的藥物上，多了一個新的選擇。但由於使用後增加泌尿道感染的風險、肝腎功能的損

傷以及使用上受到腎功能的限制，對於的糖尿病病患而言，本身就具有較高的感染風險以及長期疾病可能誘發的腎功能病變，使得這類族群在使用上似乎仍然存在著潛在的風險與疑慮，加上部分文獻也指出可能的致癌風險^[8]，未來仍需要更多的後續研究以及新藥觀察期的相關報告來評估追蹤。

關鍵字: sodium-glucose co-transporter 2、SGLT2、canagliflozin、dapagliflozin

八、參考文獻

1. André J Scheen. Evaluating SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014 Jan 3.
2. Medscape: Drugs for Diabetes: Part 8 SGLT2 Inhibitors.
http://www.medscape.com/viewarticle/760248_2
3. Amanda Mather, Carol Pollock, Renal glucose transporters: novel targets for hyperglycemia management. Nature Reviews Nephrology 6, 307-311, May 2010 Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis from Uptodate
4. André J Scheen. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Empagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2014; 53: 213–225
5. Edward C. Chao, Robert R. Henry. SGLT2 inhibition- a novel strategy for diabetes treatment. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 ,July 2010
6. Lexicomp:http://www.crlonline.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/4230722
7. Lexicomp:http://www.crlonline.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/4927422
8. Vasilakou D, Karagiannis T, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159:262-74.
9. Gayatri Jaiswal, MD Gunjan Y. Gandhi, MD, ACP Journal Club ,Volume 160,Number 2, 21 January 2014
10. NICE guideline : <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEYesDapagliflozinType2DiabetesGuidance.jsp>