



◆ 醫學專欄

新的降血糖藥物，鈉-葡萄糖共同運輸蛋白抑制劑 (SGLT2 inhibitors)

三泰醫院內科.神經科 劉水壽醫師

根據最新的統計，台灣目前約有170萬人罹患2型糖尿病，盛行率約8.8%，由於肥胖、飲食習慣及人口的老化，未來2型糖尿病人數一定會迅速地增多。

糖尿病專家DeFronzo 教授提出2型糖尿病8大致病因素（表1）目前治療2型糖尿病的藥物（1）增加血中胰島素濃度（外來皮下注射胰島素，sulfonylureas、gliuids，DPP4抑制劑，GLP-1受體促效劑）（2）增加胰島素感（Thiazolidinediones，

TZD），（3）抑制肝臟釋出葡萄糖（metformin），（4）延遲葡萄糖之吸收（ α -glucosidase抑制劑）。糖尿病若嚴格地控制血糖，常會引起低血糖及體重增加而無法達到治療的目標（A1C<7%），因此盼望發展新的藥物，有效地降低血糖，而且不增加低血糖及增加體重的風險，改善2型糖尿病的治療。

在歐洲已上市的新藥，鈉-葡萄糖共同運輸蛋白抑制劑（Sodium-glucose Co-transporter

表1：造成高血糖的致病因素

組織	缺陷	病理生理作用
胰臟-β細胞	減少胰島素分泌	增加早上空腹及三餐飯後血糖
胰臟-α細胞	增加昇糖素分泌	過度刺激肝臟製造葡萄糖
肝臟	胰島素阻抗 增加肝臟葡萄糖輸出量	增加早上空腹及三餐飯後血糖
肌肉	胰島素阻抗 減少臟葡萄糖攝取	增加早上空腹及三餐飯後血糖
腸	減少GLP-1/GIP分泌 β細胞對GLP-1/GIP產生阻抗	減少用餐後胰島素分泌
脂肪細胞	增加脂肪分解	增加血漿自由脂肪酸，使肌肉、肝臟增加胰島素阻抗及β細胞損害更惡化
腦	神經傳導障礙 胰島素阻抗	傷害飽足信號 損害神經賀爾蒙發信號
腎	增加葡萄糖再吸收	增加血漿葡萄糖

Inhibitors, SGLT2抑制劑) 經由新的機轉, 抑制腎臟近端腎小管對於過濾出來的葡萄糖再吸收, 使葡萄糖不再被吸收回至血液中由尿排出而降低血糖。

腎臟在維持體內葡萄糖穩定的角色

腎臟經由2種方法維持血中葡萄糖在一個穩定的狀態 (1) 醣質新生 (gluconeogenesis) (2) 血中葡萄糖經腎絲球過濾後, 在近端腎小管被再吸收回至血中。

(1) 醣質新生: 人體有兩個器官能製造葡萄糖, 一個是肝臟經由醣質新生 (由胺基酸來產生葡萄糖), 及肝醣分解而產生內源性葡萄糖。腎臟沒有肝醣, 只能靠醣質新生製造葡萄糖, 腎臟負責約25%的葡萄糖形成。

(2) 葡萄糖經由腎絲球過濾後再吸收: 正常健康的人每天大約180克的葡萄糖經過腎臟腎絲球過濾出來, 約99%在近端腎小管被再吸收回到血中。

近端腎小管 (proximal tubules) 負責葡萄糖之再吸收

由腎絲球過濾出來的葡萄糖90%在第1節 (segment) 由SGLT2作用, 10%在第3節由SGLT1作用 (圖1) 經由腎小管上皮細胞膜運送至上皮細胞內, 再由GLUT2 (葡萄糖運輸蛋白) 運送出至上皮細胞膜旁的血管, 再回至血液中 (圖2)。

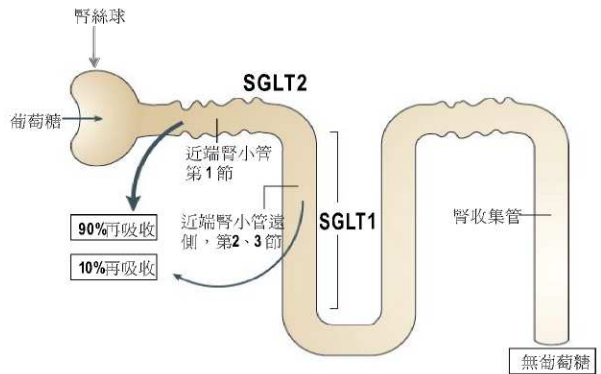


圖1. 無糖尿病者腎臟處理葡萄糖的步驟

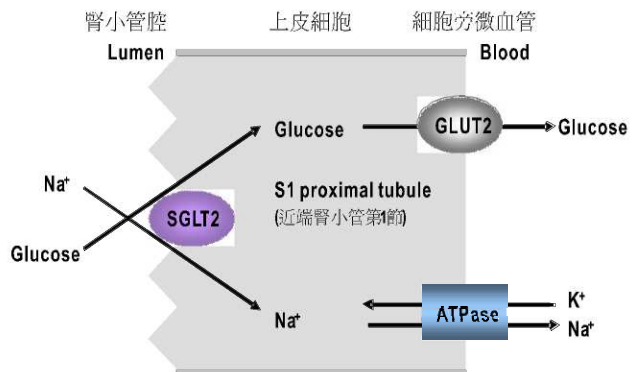


圖2. SGLT2負責腎臟葡萄糖的再吸收

SGLT家族

SGLT家族的成員中只有SGLT1及SGLT2負責葡萄糖之運送。它們作用的位置及性質有所不同(表2)。

表2: 2個SGLT之比較

要素	SGLT1	SGLT2
腎臟位置	近端腎小管第3節	近端腎小管第1節
腎臟外位置	腸, 心臟	無
糖之選擇性	葡萄糖, 乳糖	葡萄糖遠大於乳糖
鈉葡萄糖計 (Stoichiometry)	1:2	1:1
葡萄糖親和力	高	低
葡萄糖運輸能力	低	高
由於突變產生臨床症狀	腹瀉	糖尿



家族性腎性糖尿病 familial renal glycosuria (FRG)

家族性腎性糖尿病 (FRG)，是一種基因突變引起的一種狀況，這種人腎臟沒有SGLT2無法再吸收由腎絲球過濾出來的葡萄糖，每天約由尿排出最多至100g的葡萄糖，儘管如此沒有症狀發生。血中葡萄糖濃度因為肝臟製造葡萄糖的速率增加，彌補由尿失去的葡萄糖而準確地達到代償性平衡。

液體 (fluid) 及電解質雖不能在近端腎小管吸收，但在較遠的部份完全地被再吸收，使得血漿容積 (plasma volume) 及電解質成份維持正常。

這種人腎機能正常，沒有低血糖，沒有電解質不平衡，沒有增加糖尿病的發生率。由於FRG的發現及研究，啟發專家們發明抑制SGLT2的藥物來治療糖尿病。這種選擇性抑制SGLT2不會阻礙其他器官如腦、肝及肌肉葡萄糖之運送。

SGLT2抑制劑

有些選擇性SGLT2抑制劑已上市，有些已經在不同階段臨床試驗治療2型糖尿病 (表3)

SGLT2抑制劑之安全性

SGLT2抑制劑產生糖尿，讓人猜測可能會引起低血糖，生殖、泌尿系統的感染。根據臨床研究報告，它很

表3：開發的SGLT2抑制劑

藥劑	公司
Dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca
Canagliflozin	Johnson & Johnson/Mitsubishi Tanabe
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim/Eli Lilly
Ipragliflozin	Astellas
Lx4211	Lexicon Pharmaceuticals
PF-04971729	Pfizer

少引起低血糖，可能引起少數的生殖、泌尿系統感染，但都是輕微或中等，適當的治療都可治癒。

SGLT2抑制劑會降低體重，可能是由於糖尿、熱量流失、脂肪流失、滲透性利尿 (osmotic diuresis) 亦會減少收縮性血壓 (systolic pressure)，機轉不明，可能由於滲透性利尿。有研究指出SGLT2抑制劑不影響骨質密度及心血管系統。SGLT2抑制劑主要作用在於腎臟，因此不建議用於中度至嚴重腎機能不良的糖尿病人。它是一種新的藥物，安全性須要長期的追蹤及研究。

結論

德國Schmidt教授，在2013年8月25日於高雄君鴻 (金典) 飯店演講指出2013年2型糖尿病治療原則。(1) 避免低血糖 (2) 避免治療引起的體重增加 (3) 不讓 β 細胞功能減退或死亡 (4) 愈年輕愈早期的病人須嚴格治療。可見目前治療2型糖尿病，最注重低血糖的發生與體重的增加。SGLT2抑制劑作用機轉與胰島素無

關，因此在 β 細胞機能異常，嚴重胰島素阻抗都不影響其作用，它亦沒有低血糖與體重增加之缺點，可單獨使用或與其他目前已使用的任何降血糖藥合併使用。

參考文獻

1. Virginia Valentine : *The role of the kidney and sodium-glucose Cotransporter-2 inhibition in diabetes management. Clinical Diabetes: 2012:30:151-155*
2. M.A. Abdnl-Ghani, and R.A. DeFronzo: *Inhibition of renal glucose reabsorptim: A novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus: Endo Pract: 2008:14:782-790*
3. R.A. DeFrozona, J.A.Davidson and S. Del Prato: *The role of the kidneys in glucose homeostastis: a new path towards normalizing glycaemia: Diabetes, obesity and Metabolism: 2012:14:5-14*