

SGLT-2 抑制劑與典範轉移

台北市立聯合醫院忠孝院區 廖國盟醫師

從 2015 開始，這幾年時間，可以說是糖尿病照顧上最豐收的一段期間了。唯一可比擬的，大概也可只有胰島素的發明了。這股風潮主要的帶動者就是 SGLT-2 抑制劑所進行的一系列臨床試驗，起自 EMPA-REG¹，CANVAS²、DECLARE³、CREDESCENCE⁴、到 DAPA-HF⁵。一連串在心腎器官保護的正面結果，帶動了糖尿病治療的典範轉移。今天希望透過此文，稍微回顧這些 SGLT-2 抑制劑所引發的一些相關爭議。

談爭議之前，我們先來了解 SGLT-2 抑制劑的一些特色。

降糖效果與器官保護效果脫鉤

這個事情很多人一開始很難理解。就直觀的想法，器官保護的效果不就是透過降血糖而來嗎？降糖效果好的，不就應該器官保護效果好嗎？這種說法對其他的降糖藥是正確的，但是 SGLT-2 抑制劑顯然並非如此。

過去的研究發現 SGLT-2 抑制劑降 HbA1c 效果，有兩個最重要的指標。一個是腎絲球過濾率 (Glomerular Filtration rate, GFR)；另一個是基線值 HbA1c。GFR 越大，基線值 HbA1c 值越高，則 SGLT-2 抑制劑降 HbA1c 的效果越好。

但是從之前的 EMPA-REG、CANVAS、DECLARE 的次分析都可以發現：GFR 越大，心血管保護效果越差。CANVAS 研究甚至發現 GFR 30 - 60 ml/min/1.73m² 那組，心血管保護效果最好。而 EMPA-REG 的後續分析已經發現，心血

管死亡率及心衰竭住院率的保護效果，不隨 HbA1c 基線值有所差異，也不隨 HbA1c 的變化值有所差異，簡單說就是和 HbA1c 無關。最極端的例子，其實就是 DAPA-HF 研究，在 DAPA-HF 研究中，有 55% 個案是沒有糖尿病的，那些沒有糖尿病的病人，幾乎是沒有降糖的效果的。但是器官保護效果和有糖尿病的病人，幾乎是一樣的好。再次證明降糖效果與器官保護效果脫鉤。所以我們可以合理的推論：SGLT-2i 的器官保護效果，一定有排糖以外的原因。

因應這些證據，2020 美國糖尿病學會 (American Diabetic Association, ADA) 治療指引特別強調：應優先使用 SGLT-2 抑制劑來器官保護的族群中，使用時不須以 HbA1c 基準或 HbA1c 是否達標為考慮。意思是這類的藥該用就得用，不用管用之前或之後 HbA1c 是否達標。如果用之前就達標了，還是得用，但是要減其他的降糖藥量。如果用之後還沒達標，還是繼續用，但是要加其他的降糖藥。這樣的建議是有實證基礎的，但是顯然已經逐漸把 SGLT-2 抑制劑從降糖藥逐漸變成像 Statin 一樣的器官保護藥了。

排糖與排鈉脫鉤

這點特色同樣讓人難以理解。因為從機制上，這類藥排鈉和排糖是同時發生的，為何會有排鈉和排糖脫鉤的現象？

根據 SGLT-2 抑制劑的 3 個心血管安全性試驗 (cardiovascular outcome

trials, CVOTs) 分析發現，跟排糖相關的效應，比如降 HbA1c，隨著 GFR 下降，效果逐漸變差。但是和排鈉有關的效應，如降血壓，反而是 GFR 下降到 30 - 60 ml/min/1.73m² 效果最好¹⁻³。而最近發表的 DAPA-HF 次分析中，分析糖尿病組和非糖尿病組的各項指標的差異。發現和排糖有關的指標如 HbA1c、體重時，顯然是糖尿病組表現較佳。但是和排鈉有關指標如血壓及血比容，在兩組是差不多的。如果我們看器官保護的效果，糖尿病組和非糖尿病組幾乎是沒有差異的。可見 SGLT-2 抑制劑排鈉的效應比起排糖的效應，在器官保護上可能占比較重要的角色。

有甚麼機制可以解釋排鈉和排糖脫鈎呢？有些研究者提出鈉氫離子交換蛋白 3 (Sodium-Hydrogen exchanger 3, NHE3) 可能扮演一定的角色。因為腎臟回收鈉，除了 SGLT-2 之外，NHE3 甚至扮演更重要的角色。而 SGLT-2 抑制劑除了可以抑制 SGLT-2 之外，也可以同時抑制 NHE3。所以當 GFR 下降，SGLT-2 抑制劑排糖的效果下降。但是排鈉的效果，卻因為 NHE3 的抑制而持續保留。所以這個 Non-SGLT-2 的效果可能在器官保護上佔一定的角色。

談完兩大特色之後我們再來談兩大爭議

降糖重要 (glucentric) 還是器官保護重要 (cardiocentric) ?

這個爭議幾乎已經變成兩個次專科的戰爭了。常常在研討會上，新陳代謝科醫師和心臟科醫師各執一詞。甚至衍生 SGLT-2 抑制劑到底是哪科的藥的爭議。以心臟科的立場，他們認為 HbA1c 是一個替代指標 (surrogate

marker)。治療真正的目的，其實還是以器官保護為主。所以降糖並不如以往想的那麼重要，重點在有沒有器官保護的實證。然而新代科醫師的立場，過去不管是 DCCT 研究或是 UKPDS 研究，都已經發現降糖本身就是器官保護。每 1% HbA1c 下降，就可以帶來 14% 大血管併發症及 37% 小血管併發症的下降。所以降 HbA1c 還是王道。先降 HbA1c，自然器官得到保護了。

新代科醫師的立場，在過去自然是沒有問題的，然而這幾年這個情況開始發生變化。有些藥物如 SGLT-2 抑制劑或昇糖素類似胜肽受體促效劑

(glucagon-like peptide 1 receptor agonist, GLP-1RA) 在臨床試驗上獲得巨大成功。以同樣降 HbA1c 的水準，SGLT-2 抑制劑及 GLP-1RA 比起其他類的藥物，顯然有更多的器官保護效果。換句話說，降糖效果開始跟器官保護效果脫鈎。既然脫鈎了，那麼麻煩就來了，降糖與器官保護不一致時，我們該如何選擇？

我們舉一個臨床常見的情境來描述這種衝突。一個病人 GFR 在 45 - 60 ml/min/1.73m²，原先使用 DPP-4 抑制劑，血糖達標，但是有明顯的蛋白尿。針對這個病人，我們該不該把 DPP-4 抑制劑換成 SGLT-2 抑制劑？如果以血糖控制的立場，我們知道在 GFR 45 - 60 ml/min/1.73m² 時，SGLT-2 抑制劑降糖效果是不好的。這時候換藥，HbA1c 可能會上升。所以不應該替換。但是如果以器官保護的立場，SGLT-2 抑制劑在腎臟保護的效果明顯優於 DPP-4 抑制劑，所以是該換的。上述的情境，對臨床的醫師來說，就是一個兩難的議題。

從 2018 年開始，ADA 治療指引，

開始把這個爭議放在檯面上，提出太極陰陽圖，認為降糖和器官保護是太極圖的陰陽兩面，一樣重要，都要同時考慮。至於何時該著重器官保護，何時該著重血糖控制，ADA 提出了一個解答：當病人已經發生動脈硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）、鬱血性心衰竭（congestive heart failure, CHF）或是慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD），因為再發的風險很高，所以我們應該優先使用有器官保護實證的 SGLT-2 抑制劑或 GLP-1 RA。若是病人並無以上三種情況，則回歸個別化的血糖控制。這樣的建議，其實是典範轉移落實在治療指引的一個很好的例子。它也某個程度解決了血糖控制和器官保護孰輕孰重的爭議。

以這個建議來看，上述情境中，因為病人已有蛋白尿，器官保護優先，應該將 DPP-4 抑制劑換成 SGLT-2 抑制劑。如果換完之後，血糖上升，再用其他的藥物降糖。這樣的做法，恐怕大多數的臨床醫師都還沒有這樣的概念。這也顯示典範雖然轉移，但是跟臨床實際應用還有段落差。

次級預防還是初級預防

就如同前所述，2018 到 2019 ADA 治療指引建議：如果病人已經罹患 ASCVD、CKD、CHF，屬於次級預防，那麼應該優先將 SGLT-2 抑制劑納入治療。這個建議是有堅實的實證基礎的：ASCVD 有 EMPA-REG 研究，CKD 有 CREDENCE 研究，CHF 有 DAPA-HF 研究予以佐證。但是問題來了，若病人沒有上述三種情況，只是單純糖尿病高風險族群（如年紀大、高血壓、高血脂）那

該不該優先使用 SGLT-2 抑制劑？換句話說，SGLT-2 抑制劑有沒有高風險族群初級預防的效果？

針對這個問題，Lancet 曾發表針對 3 個 SGLT-2 抑制劑的 CVOTs 所做的統合分析⁶。結論大家都耳熟能詳：SGLT-2 抑制劑對於主要心血管事件（Major adverse cardiac event, MACE）只有次級預防的效果，但是對於 CKD、CHF，卻有初級預防的效果。高風險病人，不一定要有 CKD、CHF，但是使用 SGLT-2 抑制劑也可以減少 CKD、CHF 的風險達 30 - 50%。

這樣問題就來了，既然有如此明確的證據，那為甚麼 ADA 治療指引還未建議高風險族群優先使用 SGLT-2 抑制劑？2020 ADA 治療指引的一個重大的變動：將某些高風險族群納入優先使用 SGLT-2 抑制劑的建議。但是細看，它所謂的高風險族群，有點類似亞臨床疾病（subclinical disease）的概念。比如冠狀動脈、頸動脈狹窄，周邊動脈阻塞 50% 以上，雖還未到傳統的 ASCVD 的定義，但是已經有動脈硬化的問題。這跟 DECLARE、CANVAS 的高風險族群定義是不一樣的。而且臨床上，大家也不會沒事去幫病人做那些影像的檢查，所以不僅沒有解決問題，反而在醫界引起更大的爭議。

我的想法是，從實證的研究上高風險族群使用 SGLT-2 抑制劑可以預防 CKD 及 CHF，證據基礎是蠻明確的。所以問題可能不在實證研究的有無，而在成本效益的考量。我們知道未發病的高風險病人，基線發病率其實是比確定有病的人低很多的。所以即使 CKD、CHF 相對風險下降可達 30 - 50%，但是絕對風險下降的病人數也是不多的。而國外

SGLT-2 抑制劑又非常昂貴，所以要不要建議開放至初級預防也優先使用，需要就各國的醫療花費、藥價做一個成本效益的估算，才可以提出合理的建議。

結論

SGLT-2 抑制劑其實還有更多的爭議，包括心血管疾病及腎臟病人是否應該在 metformin 之前就優先使用？對於沒有糖尿病的病人 SGLT-2 抑制劑是否有腎臟保護的效果？SGLT-2i 心腎保護，真正的機轉是甚麼？這些問題，可能都得更多的研究才能解答了。

參考文獻

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380: 347–57
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2018; 393: 31–3