

SGLT-2 抑制劑於糖尿病的圍術期使用探討

林佩姿藥師 大里仁愛醫院

摘要

第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (sodium-glucose transporter type 2 inhibitors, SGLT-2i)，除可以控制血糖外，也具備卓越的心腎保護效益，臨床應用日益普及。然而，其誘發糖尿病酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 的風險，特別是在圍術期 (peri-operation) 代謝狀態改變下，已成為用藥安全的重要議題。本文針對 SGLT-2i 相關 DKA 的機轉、臨床特徵，並綜整各國學會指引與真實世界研究進行探討。

手術期間的生理壓力與飲食限制因素，會增加 DKA 風險。目前 FDA 建議術前應停藥 72 小時 (5 個半衰期)，但各國國際學會指引在停藥時機 (1 至 3 天) 存在差異性，且近期回溯性觀察研究中，對於手術前持續使用 SGLT-2i，造成 DKA 風險結果相異。

目前圍術期 SGLT-2i 的使用，臨床多以 FDA 建議為基礎，建議停藥與血酮監測評估。未來如有大型前瞻性或高品質的回溯性研究，也可進一步分析對於手術類型、禁食時間及用藥適應症所導致 DKA 之差異，進行個人精準用藥建議，兼顧預防併發症與維持器官保護效益的雙贏。

關鍵字：SGLT-2i、peri-operative

前言

Canagliflozin 為 2013 年第一個上市的第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (sodium-glucose transporter type 2 inhibitors, SGLT-2i)，2015 年陸續有關藥品使用後糖尿病酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 案例報

告，導致美國藥物食品管理局 (food and drug administration, FDA) 發佈藥物使用警訊。

隨著 SGLT-2i 臨床應用普及，藥品使用量增加，DKA 案例也隨之浮現，SGLT-2i 使用相關的 DKA 發生率為每 1000 名第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 病人中有 0.5 例，約佔所有 DKA 病例的三分之一 (1)。在使用 SGLT2i 導致 DKA 中，平均血糖為 294 ± 188 mg/dL，其中有 35.2% 是正常血糖酮酸中毒 (euglycemic diabetic ketoacidosis, EDKA) 血糖小於 200 mg/dL (2)。在發生 EDKA 前，SGLT-2i 使用時間差異很大，範圍為 0.3 至 420 天 (2) 都有可能，但以開始用藥後 30 天為最常見 (3)，死亡率為 2.5% (4)。但典型的 DKA 死亡率為 0.65% 至 3.3%。EDKA 因血糖正常反而不容易被察覺，可能比 DKA 有更差的結果。

手術狀態下，身體會感受到代謝壓力 (metabolic stress)，可能擴大影響藥物治療效果和安全性，本文將針對圍術期 (術前) 病人，討論藥物使用管理建議。

SGLT2 抑制劑介紹及作用機轉

目前台灣臨床上的 SGLT-2i 有 canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin，除可用於血糖控制外，還可以適用於心衰竭和腎功能保護，彙整如下表。

腎臟在葡萄糖穩態中扮演重要角色，近端腎小管上的鈉-葡萄糖共轉運蛋白 (sodium-glucose linked transporter, SGLT)，包含 SGLT-1、SGLT-2 和葡萄糖轉運蛋白-2 (glucose transporter-2, GLUT-2)，可以促

進葡萄糖的再吸收。在正常生理狀態下，SGLT-2 負責 90% 葡萄糖在吸收作用，SGLT-2i 通過抑制此運輸器，減少葡萄糖再吸收，增加尿液中葡萄糖排出，達到降血糖

效果。除了降血糖作用，SGLT-2i 藉由促進尿液及鈉離子排出、降低血壓、減輕體重、從而改善心臟功能及提供腎臟保護作用，具有多重治療效益。

表一：台灣現有 SGLT-2i 半衰期及核准適應症

藥品名稱	商品名	半衰期 (小時)	核准適應症
Canagliflozin	可拿糖 (Canaglu)	10.6 - 13.1	第二型糖尿病，糖尿病腎病變
Dapagliflozin	福適佳 (Forxiga)	12.9	第二型糖尿病，第二型糖尿病合併心血管疾病，心衰竭，慢性腎臟病
Empagliflozin	恩排糖(Jardiance)	12.4	第二型糖尿病，第二型糖尿病合併心血管疾病，心衰竭 (10mg)

SGLT-2i 誘發酮酸中毒機轉及症狀

DKA 對於糖尿病人而言是具有致命性的，DKA 診斷通常需要：高血糖（血糖超過 250 mg/dl）、血酮、代謝性酸中毒伴隨陰離子間隙增加。而 EDKA 則存在血酮和代謝性酸中毒，但血糖通常小於 200mg/dl。

DKA 發生機轉為，絕對胰島素缺乏和過量的反向調節賀爾蒙反應（counterregulatory hormone，包含 glucagon、growth hormone、catecholamines、corticosteroids）。而 EDKA 可能與腎臟低葡萄糖閾值相符，且糖質新生（gluconeogenesis）及游離脂肪酸代謝率提高所致(1)。SGLT2i 透過抑制腎臟近端小管上皮中 SGLT2 轉運蛋白的再吸收，提升腎臟對葡萄糖的清除率，因胰島素需求降低，肝臟增加葡萄糖的生成。SGLT-2i 使用後，導致升糖素增加的機轉未明，但有利於酮體的生成。

SGLT-2i 導致負向體液和鈉平衡，加劇 DKA 的低血容量狀態，導致皮質醇（cortisol）、腎上腺素（epinephrine）和升

糖素（glucagon）增加，進而進一步加劇胰島素阻抗、酮體生成及脂肪溶解。近期研究顯示，使用 SGLT-2i 後，增加去甲腎上腺素（norepinephrine）的代謝率提升，此時不論胰島素和升糖素的濃度，皆會增加肝臟葡萄糖生成。

手術時在增加代謝壓力（metabolic stress）下，會刺激反向調節賀爾蒙分泌，再加上圍術期間的飲食控制或禁食，增加轉向分解脂肪獲取能量，如果有使用 SGLT-2i，會進一步影響胰島素和升糖素的比例，促使脂肪分解，引發肝臟酮體的生成。(5)

DKA 常見症狀為，噁心、嘔吐、腹痛；呼吸深快（Kussmaul 呼吸），且呼吸中帶有水果甜味（丙酮味）；疲倦、意識模糊；脫水感（口渴、皮膚乾燥）。EDKA 與 DKA 在臨床特徵上有顯著重疊，但 EDKA 症狀的出現可能比 DKA 更為緩慢，這是由於 EDKA 缺乏明顯的高血糖，可能不會有喝多和尿多症狀，或者嚴重精神狀態變化等，因此不能只靠血糖數值判斷，特別是在 SGLT2i 使用

期間，若出現以上症狀需高度警覺。由於 EDKA 缺乏 DKA 預期的顯著血糖升高，容易延緩診斷與治療時間，導致 EDKA 患者的預後更差。

DKA 風險評估

DKA 常見的風險因子之一是，飲食限制時的相對或絕對的飢餓狀態，其他包括身體壓力，如外傷、感染/敗血症、手術、急性胰臟炎、減重手術等；胰島素不足，胰島素使用劑量減少或忘記施打；熱量攝取減少，長期禁食，厭食；其他因素包含：脫水、BMI 低、持續嘔吐等(1)。研究發現 DKA 誘發因子以嚴重感染和手術（佔 78.7%）為最常見原因(3)。手術會導致 DKA 發生，可能是由於術前和術後飲食狀態的改變。

總結來說，但當患者處於禁食、脫水、手術壓力或嚴重感染等生理極端狀態時，其風險會顯著增加。由於血糖值可能維持在正常範圍，臨床上必須依靠血酮監測才能及早發現。

圍術期（peri-operative）藥品使用建議

手術期間，因為壓力增加，會導致生理上的變化，進而影響藥品的效果和安全性。為提升藥品使用安全性，根據相關藥品使用後導致 DKA 個案報告結果，FDA 於 2022 年建議應該在術前 72 小時（5 個藥品半衰期），停止 canagliflozin、dapagliflozin 和 empagliflozin 藥品使用。如果是緊急手術，無法事前停止藥品使用，建議在術前、術中、術後每 6 個小時監測血酮，直到開始正常飲食為止。在重新開始使用 SGLT-2i 前，應確認酮酸中毒的風險因子已解決且以開始正常飲食(6)。

一篇在澳洲採用醫療紀錄回溯方式研究的文章顯示，針對 T2DM 使用 SGLT-2i 病人，

於住院中和圍術期使用 SGLT-2i 和未使用 SGLT-2i 相較，DKA 風險增加 48%（OR 1.48，95% CI 1.02–2.15）(7)。另一篇在美國的研究，共分析 463 位使用 SGLT-2i 治療糖尿病、心衰竭和慢性腎臟病的病人，在圍手術期停止使用 SGLT-2i 可降低陰離子間隙的酸中毒，在多變量分析下每停藥一天，可以降低 0.43 mEq/L 陰離子間隙（95% CI 0.76-0.11）(8)。如果在急性手術時，沒有預先停止藥品使用，可以術中和術後，採用監測血酮、陰離子間隙等方式及時發現酮酸中毒(8)。

在一採用醫療紀錄回溯性研究中，納入 1307 位病人，共 2183 例手術，其中 79.1% 為非緊急手術，共有 114 人符合 DKA 診斷標準之一，其中有 8 例為使用 SGLT-2i 導致的 EDKA。此篇研究中發現急診手術狀態下，圍手術期酮症酸中毒的發生率高於選擇性手術，發生率分別為 1.1% 和 0.17% (9)。

Tallarico 等人(10)，採用回溯性病例對照研究方式，採用 1:5 的傾向評分匹配（propensity score matching）方式進行配對，配對兩組患者的人口統計學特徵、共病症（如糖尿病、高血壓、心衰竭等）以及手術特性（如手術類型、麻醉方式、手術時間），研究最終納入了 7,439 名 SGLT2i 使用者與 33,489 名對照組患者進行分析。研究顯示，術前使用 SGLT2i 與術後發生 DKA 的風險增加直接相關，比對照組高出 11%，且 DKA 會增加 3 天住院天數。但 SGLT2i 使用者發生術後急性腎損傷（AKI）的風險降低了 31%，30 天死亡率降低了 30%。

然而 Dixit 等人(11)，回溯性分析了全美超過 3.4 萬名患有第 2 型糖尿病並接受急診手術的病人，其中以腹腔鏡膽囊切除術和經尿道腎臟手術最為常見，皆因情況緊急無

法預先停止 SGLT-2i 藥品使用。術後，分析術前使用 SGLT-2i 病人的 DKA 發生率為 4.9%，未使用者為 3.5%，兩者並未有顯著差異。如考量患者共病症、糖尿病嚴重程度及手術類型後，進行分析調整，兩組發生率亦無顯著差異，分別為 3.8% 與 3.5%。研究顯示，術前持續使用 SGLT-2i 並未顯著增加術後 14 天內發生 DKA 的風險。

為預防 DKA，手術前停藥 3 天（5 個半衰期）是為了確保藥物完全代謝，可降低誘發

DKA 的危險因素，制定依據主要參考個案報告結果，故目前對於 SGLT-2i 在圍手術期的藥品使用建議存在些微差異，彙整如表二(6)。SGLT-2i 的生理效應（如尿糖排出）有時會持續超過其半衰期預計的時間，特別是在腎功能受損的患者身上，這導致對安全停藥的時間存在爭議，且停藥時，會增加血糖波動、需要額外注射胰島素的風險，也可能造成心臟或腎臟負向影響，進而影響整體效益，這些也都應進一步納入停藥評估中。

表二：SGLT-2i 圍術期藥物使用建議(6, 12)

學會建議/ 治療指引(更新時間)	SGLT-2i 停用時間	血酮監測	恢復 SGLT-2i 使用
FDA (2022)	(canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin) 術前 3 天停止使用	於因疾病或手術因素，需延長禁食，建議監測酮酸	未說明
麻醉學會 (2019)	手術當天和開始降低食量時，停止藥品使用	未說明	恢復正常飲食時，可復藥
圍術期照護中心/英國臨床藥學會 (2023)	手術前一天和當天、開始降低食量時，停止藥品使用。診手術為當天停止使用藥品。	建議每天監測酮體，以血酮監測尤佳	恢復正常飲食時、體液缺損已矯正、停止靜脈胰島素使用、酮體正常、疾病穩定，可復藥
澳洲糖尿病學會、澳洲糖尿病衛教協會、紐西蘭糖尿病研究組織、澳洲和紐西蘭麻醉學院 (2023)	有清腸準備，術前 3 天停藥；沒有清腸準備，手術當天停止藥品使用	住院當天、術中每小時、術後每 2 小時監測血酮，直到恢復正常飲食	恢復正常飲食時或出院前，可復藥
英國肥胖和代謝外科協會 (2022)	手術前 48 小時停止藥品使用	每天	恢復正常飲食時，可復藥。如為縮胃或其他代謝手術，需通盤考量整體風險和效益後，才可復藥
加拿大心臟協會 (2022)	手術前 2-3 天停止藥品使用，或者疾病急性期	未說明	未說明
歐洲心臟協會 (2022)	在中高風險的非心臟手術，可以考慮停藥至少 3 天	建議監測，但未說明頻率	未說明

結論

對於圍術期 SGLT-2i 藥品使用，如為非緊急手術，可以發現各國指引皆建議暫時停止

藥品使用和監測血酮，但在執行細節上仍有些微差異，如果為緊急手術未於術前停藥，則建議可以採用檢驗數值監控方式，預防酮酸中毒發生。現有的回溯性資料分析中，對


於停藥後帶來的 DKA 風險和其他整體治療效益，尚未有一致的結果，但隨著相關研究陸續發表，可以了解 SGLT-2i 於圍術期的使用是重要的安全議題，也更應擴大考量停

藥與否帶來的其他效益。或許未來應針對患者的用藥適應症進行個體化評估，由單一化停藥標準轉向全方位的精準風險管理。



參考文獻

1. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(5):1-6.
2. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):25-33.
3. Juneja D, Nasa P, Jain R, Singh O. Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors induced euglycemic diabetic ketoacidosis: A meta summary of case reports. *World J Diabetes*. 2023;14(8):1314-22.
4. Vallabhajosyula S, Master V, Gurell MN. Clinical impact of SGLT2 Inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis: insights from the FAERS database. *Chest*. 2023;164(4):A1750.
5. El-Boghdadly K, Dhese J, Fabb P, Levy N, Lobo DN, McKechnie A, et al. Elective peri-operative management of adults taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a multidisciplinary consensus statement: A consensus statement from the Association of Anaesthetists, Association of British Clinical Diabetologists, British Obesity and Metabolic Surgery Society, Centre for Perioperative Care, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care, Royal College of Anaesthetists, Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia and UK Clinical Pharmacy Association. *Anaesthesia*. 2025;80(4):412-24.
6. Stewart PA, Nestor CC, Clancy C, Irwin MG. The peri-operative implications of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a narrative review. *Anaesthesia*. 2025;80(1):85-94.
7. Hamblin PS, Wong R, Ekinici EI, Furlanos S, Shah S, Jones AR, et al. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(8):3077-87.
8. Steinhorn B, Wiener-Kronish J. Dose-dependent relationship between SGLT2 inhibitor hold time and risk for postoperative anion gap acidosis: a single-centre retrospective analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2023;131(4):682-6.
9. Mehta PB, Robinson A, Burkhardt D, Rushakoff RJ. Inpatient Perioperative Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Due to Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors – Lessons From a Case Series and Strategies to Decrease Incidence. *Endocrine Practice*. 2022;28(9):884-8.
10. Tallarico RT, Jing B, Lu K, Chawla SA, Luo Y, Badathala A, et al. Postoperative Outcomes Among Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Users. *JAMA Surgery*. 2025;160(6):681-9.

- 
11. Dixit AA, Bateman BT, Hawn MT, Odden MC, Sun EC. Preoperative SGLT2 Inhibitor Use and Postoperative Diabetic Ketoacidosis. *JAMA Surgery*. 2025;160(4):423-30.
 12. Selbie JHJ, Hiyama S, Pandit H. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis and Its Prevention in Elective Surgical Patients Taking Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Inhibitors: An International Perspective. *Arthroplasty Today*. 2025;35:10184



TACD

