

问题

1. 什么是葡萄糖代谢的肾脏作用？
2. SGLT1 和 SGLT2 的分布及其功能意义？
3. 抑制肾糖再摄取对 2 型糖尿病病人的影响？
4. 抑制 2 型糖尿病患者肾糖再摄取的潜在问题？
5. SGLT2 抑制剂类药物的三期临床结果
6. SGLT2 抑制剂如何解决糖尿病治疗中尚未满足的需求？

1.什么是葡萄糖代谢的肾脏作用？

• 人类肾脏的主要生理作用是排泄体内代谢废物和维持酸碱电解质的平衡。每天约 180L 的血浆通过肾脏的肾小球过滤系统，其中如钠，钾，氯和矿物质经重吸收返回到血液中，而不会通过尿排出。葡萄糖也是以这种方式过滤，以维持进食间期能源供给，保障机体的生理功能¹。[幻灯片 1]

• 按照肾小球 180 L/天的滤过率，每天必须重新吸收约 162 克葡萄糖，以维持血糖的浓度至 5.6 mmol / L (101mg/dL)。通常情况下，绝大部分葡萄糖被重吸收，只有 1%通过尿液排出体外²。[幻灯片 1]

• 肾脏再吸收葡萄糖的量基本上相当于进入循环系统的等量葡萄糖，再吸收葡萄糖的能力随浓度的增加而增加至约 11 mmol / L (198mg/dL)。在此阈值时，系统变得饱和，达到最大重吸收率，或着是葡萄糖转运最大值 (TmG)。不能再吸收更多的葡萄糖，取而代之的是通过尿排出^{4,5}。[幻灯片 2]

• 尽管 11 mmol / L (198mg/dL) 代表着理论的葡萄糖浓度阈值，实际上由于肾的异质性，实际的重吸收葡萄糖水平会因为肾小管的差异而造成 TmG 有轻微的变化³。因此，实际的阈值不是一个单一的点，而是一条曲线，葡萄糖的外排开始出现在血糖大约 10 mmol/L (180 mg/dL)，并逐渐增大，而没有峰值^{4,5}。[幻灯片 2]

• 同样，当重吸收值接近 TmG 时，它逐渐于葡萄糖浓度的阈值并行。实际和理论的 TmG 之间的差值称为伸展^{4,5}。[幻灯片 2]

• 通过基底膜，并返回到肾小管周围毛细血管葡萄糖运输是由葡萄糖转运蛋白(GLUTs)介导发生和促进扩散的²。

• 葡萄糖从肾小管进入肾小管上皮细胞的运输是通过钠葡萄糖共转运蛋白(SGLTs)实现的²。

• 葡萄糖的重吸收主要发生在近端小管，是由两个不同的运输蛋白，SGLT1 和 SGLT2 介导的。SGLT1，在小管的直段(S3)，负责约 10%的肾脏葡萄糖的再吸收。其余 90%是由位于小管的曲段 (S1) 的 SGLT2 介导的¹。[幻灯片 1, 3]

• 低亲和力 / 高容量的钠离子介导的葡萄糖转运蛋白 SGLT2 跨越近肾小管上皮顶膜，吸收大量的葡萄糖；而高亲和力/低容量的 SGLT1 进一步降低近端小管的远端管腔部分的血糖浓度。⁶另一方面，钠重吸收通过 ATP 酶介导的钠钾泵进入血液，以维持血管内容量。这种交流会改变细胞内的浓度梯度，使葡萄糖通过 GLUT2 转运蛋白再吸收进入血液⁷。[幻灯片 1, 3]

• GLUT2 的转运存在于红血球细胞，大脑和其他组织中，因此不适合作为药物干预的候选靶点。与此相反，SGLT2 特定存在于近端小管，抑制 SGLT2 能够确保药物抑制直接影响肾脏再吸收葡萄糖而不在其他组织⁷。

• 发生糖尿最常见的原因是糖尿病。2 型糖尿病病人在血糖浓度超过约 10 mmol/L (180 mg/dL)的时候，就能出现糖尿。

•在过去几年中，如何减少 SGLT2 在肾小管中的活性越来越受关注。欲了解更多信息，请参阅问题 3 和 6。

参考文献：

1. [Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261:32-43.](#)
2. [Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2010; 70:377-385.](#)
3. [Butterfield WJH, Keen H, Whichelow MJ. Renal glucose threshold variations with age. BMJ 1967; 4:505-507.](#)
4. [Ganong WF. Review of Medical Physiology. 19th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999:667-695.](#)
5. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2008;14:782-790.](#)
6. [Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tube. J Am Soc Nephrol. 2010 July 8 \[Epub ahead of print\].](#)
7. [Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. Physiol Rev. 1994;74:993-1026.](#)

2. SGLT1 和 SGLT2 的分布及其功能意义？

1.SGLT1 的人体内分布？

•SGLT1 在肠道和肾脏的近端小管表达¹。[幻灯片 4]

2.SGLT1 的功能？

•SGLT1 具有对糖的高亲和力 and 低运输力。

•SGLT1 参与了¹： [幻灯片 4]

- 葡萄糖和半乳糖的饮食吸收

- 肾糖的重吸收

3.SGLT1 基因突变的后果是什么？

•SGLT1 基因突变会损害葡萄糖和半乳糖的吸收，并能导致严重的腹泻¹。[幻灯片 4]

•SGLT1 基因突变的个体只能接受果糖形式的碳水化合物，不然可能会导致营养不良，甚至死亡¹。[幻灯片 4]

4.SGLT2 的体内分布？

•SGLT2 表达在肾脏¹。[幻灯片 4]近端小管

5.SGLT2 的功能？

•SGLT2 具对糖的低亲和力和高运输力¹。 [幻灯片 4]

•SGLT2 只参与肾糖的重吸收¹。 [幻灯片 4]

6.SGLT2 基因突变的后果是什么？

•编码 SGLT2 蛋白的 SLC5A2 基因突变占了家族性肾性糖尿病(FRG)案例的绝大比例²。

•SLC5A2 基因上分布了 44 个不同的突变^{3, 4}。 [幻灯片 4]

•SGLT2 的基因突变个人体的尿液里面含有大量的葡萄糖⁴。

•这些人在其他方面都是正常的。血糖浓度不高也不低，血容量通过其他渠道对钠的重吸收基本上能保持正常。肾与膀胱的功能不受影响，这组患者的肾病，糖尿病或尿路感染的发病率也没有升高^{1, 4}。 [幻灯片 5]

7.什么是家族性的肾性糖尿病？

•家族性肾性糖尿是一种遗传病，作为对 SGLT2 抑制效应的范例。这种病人是没有症状的，只是 SGLT2 蛋白的功能受损。因此，他们每天从尿液排出约 100 克的葡萄糖^{1, 4}。 [幻灯片 5]

- 有 2 种类型的家族性肾性糖尿病⁴: [幻灯片 6]
- SGLT2 蛋白减少的患者, 其中葡萄糖重吸收的 Tm_G 高于正常值;
- 患者 SGLT2 蛋白对葡萄糖的亲合力大为减少, 但葡萄糖重吸收的 Tm_G 值正常。
- 家族性肾性糖尿病的遗传学研究已经在 23 个患病家庭中开展, 同时也在研究 SGLT2 基因的 21 个不同突变⁴。 [幻灯片 7]
- 21 个人中有 14 个基因型为纯合子或着为复合型杂合子的, 并糖尿严重至 15 到 200 克/天。
- 杂合子家庭成员没有糖尿或着为 ≤ 4.4 克/天的轻度糖尿病。
- 各种无义突变, 错义突变, 和小缺失分散于 SGLT2 基因编码的序列。
- 余下两个家庭的糖尿病原因仍然不明, 但可能涉及到基底膜上的葡萄糖转运蛋白 GLUT2 的突变; 调节 SGLT2 转录的 HNF-1 α ; 或着 SGLT1 或 SGLT3 的基因⁴。 [幻灯片 7]

参考文献:

1. [Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261:32-43.](#)
2. [Santer R and Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:133-14.](#)
3. [Caldo J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23:3874-3879.](#)
4. [Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2873-2882.](#)

3. 抑制肾糖再摄取对 2 型糖尿病病人的影响?

- 奇怪的是, 存在慢性糖尿病的时候, 增加葡萄糖的重吸收可能会升高血糖浓度, 从而导致整体的高血糖。这种适应不良的机制在于, 在 2 型糖尿病患者中, 葡萄糖转运蛋白在肾脏的表达及活动增加¹。 [幻灯片 8]
- 发生糖尿病的时候, 肾糖重吸收的增加可能是由于肾对葡萄糖 Tm 的绝对值增加。 [幻灯片 9] 因此, 抑制葡萄糖的重吸收, 通过 SGLT2 特异性抑制剂增加尿糖的流失, 可以降低血糖浓度²。 [10 页]
- 药理性的 SGLT2 抑制剂只影响到肾对糖的重吸收而不影响其他器官³。 [幻灯片 4]
- 对 SGLT2 的抑制可以通过降低 Tm_G 来减少血糖水平, 或增加葡萄糖排泄率, 或者同时对二者都有作用²。 [幻灯片 10]
- 通过抑制 SGLT2 使得血糖水平下降可以逆转葡萄糖毒性的负面影响, 从而改善了^{4,5}: [幻灯片 11]
- 肌肉的胰岛素敏感性
- 肝脏的胰岛素敏感性
- β -细胞的功能

参考文献:

1. [Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 2005;54:3427-3434.](#)
2. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2008;14:782-790.](#)
3. [Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261:32-43.](#)
4. [DeFronzo RA. The triumvirate: \$\beta\$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes.](#)

[1988;37:667-687.](#)

5. [Kahn SE. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4047-4058.](#)

4. 抑制 2 型糖尿病患者肾糖再摄取的潜在问题?

- 抑制 2 型糖尿病患者肾糖的再吸收，可能包括：[幻灯片 12, 13]
 - 通过增加糖尿而增加尿量¹。液体的损失在治疗初期更明显，它可能会随着血糖的控制而改善。
 - 血管内红细胞压积量减少²。在迄今已报告的 SGLT2 使用中没有显著变化。相反，循环系统容量的轻微消耗可能会对血压有潜在的影响。
 - 泌尿道敏感性和生殖器感染²。
 - 夜尿²。
 - 电解质失衡²。
 - 糖基化终产物的积累导致的肾毒性²。
- SGLT2 抑制剂通过阻断肾对葡萄糖的重吸收，增加尿中葡萄糖的排出，从而使得血糖控制在一个非胰岛素依赖性的较低水平。此外，SGLT2 抑制剂减少糖化血红蛋白和体重，但并不会增加低血糖的发生²。[幻灯片 13]
- 大约有 90% 的葡萄糖在肾脏被重吸收，SGLT2 抑制剂抑制肾脏的 SGLT2 受体，从而使得葡萄糖通过尿液排泄（糖尿），而不是被重新吸收。但是糖尿在泌尿道给细菌提供了居住和生长的良好环境，可能会导致尿路感染。
- SGLT2 纯合子基因突变的个体尽管大量的尿糖 (>50 g/34 h)，但是没有症状；药理性的 SGLT2 抑制也不会导致多尿，夜尿，或尿量缩紧。
- SGLT2 抑制剂治疗患者的研究结果提示 SGLT2 药物治疗可能引起生殖道感染和泌尿道感染。可以看出，这是属于 SGLT2 抑制剂系列的大多数/所有药物一个共同的特点²。[幻灯片 13]
- SLC5A2 基因编码 SGLT2 蛋白的突变占家族性肾性糖尿(FRG)的绝大多数³。
- 家族性肾性糖尿为共显性遗传模式。但是，增加的葡萄糖排泄并不是出现在所有有类似或相同突变的个体，这表明表观遗传因子与其他肾糖运输相关的基因可能会共同导致 FRG³。
- 建立明确的 FRG 基因型和表现型的相关性存在困难，在于其基因突变的高变异性。
- FRG 可以根据葡萄糖在 24 小时排出体外的尿的含量分为³：
 - 轻度糖尿 (“<10 g/1.73 m² 每天)，为 SGLT2 基因的杂合无义和错义突变。
 - 严重糖尿 (≥10 g/1.73 m² 每天)，为 SGLT2 的常染色体隐性遗传和纯合或复合杂合性突变。
- 44 个不同的突变分散在 SLC5A2 基因上^{4, 5}。
- 家族性肾性糖尿病的遗传学研究已经在 23 个患病家庭中开展，同时也在研究 SGLT2 基因的 21 个不同突变⁴。[幻灯片 7]
 - 21 个人中有 14 个基因型为纯合子或着为复合型杂合子的，并糖尿严重至 15 到 200 克/天。
 - 杂合子家庭成员没有糖尿或着为≤4.4 克/天的轻度糖尿病。
 - 各种无义突变，错义突变，和小缺失分散于 SGLT2 基因编码的序列。
- 肾性糖尿病患者并不会引起严重的临床后果，因而被认为是一种临床表型，而不是一种疾病。
- 并发症，可能伴随这种情况：
 - 多尿症和遗尿⁶。
 - 在怀孕期间和饥饿状态下的间断性脱水和酮症⁷。
 - 出现多种自身抗体而没有临床体征的多种自身免疫性疾病⁶。
 - 增加尿路感染的发病率^{6, 8}。
 - 激活的肾素血管紧张素醛固酮系统，可能继发缺钠症与胞外体积缺失^{4, 9}。
 - 高钙尿症（肾性糖尿病或钙/肌酐比值升高的严重肾性糖尿病）¹⁰。

- 氨基酸尿^{11, 12}。

参考文献:

1. [List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Care. 2009;32:650-657.](#)
2. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2008;14:782-790.](#)
3. [Santer R and Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:133-14.](#)
4. [Caldo J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23:3874-3879.](#)
5. [Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2873-2882.](#)
6. [De Paoli P, Battistin S, Jus A, et al. Immunological characteristics of renal glycosuria patients. Clin Exp Immunol. 1984;56:289-294.](#)
7. [Oemar BS, Byrd DJ, Brodehl J. Complete absence of tubular glucose reabsorption: A new type of renal glucosuria \(type0\). Clin Nephrol 1987; 27:156-160.](#)
8. [De Marchi S, Cecchin E, Basile A, et al. Is renal glycosuria a benign condition? Proc Eur Dial Transplant Assoc. 1983;20:681-685.](#)
9. [Calado J, Loeffler J, Sakalliglu O, et al. Familial renal glucosuria: SGL5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. Kidney Int 2008;69:852-855.](#)
10. [Schneider D, Gauthier B, Trachman H. Hypercalciuria in children with renal glycosuria: Evidence of dual renal tubular reabsorptive defects. J Pediatr 1992;121:715-719.](#)
11. [Gotzsche O. Renal glucosuria and aminoaciduria. Acta Med Scand. 1977;202:65-67.](#)
12. [Sankarasubbaiyan S, Cooper C, Heilig CW. Identification of a novel form of renal glucosuria with overexcretion of arginine, carnosine, and taurine. Am J Kidney Dis:2001;37:1039-1043.](#)

5. SGLT2 抑制剂类药物的三期临床结果

两个三期临床评价 dapagliflozin 的治疗效果和安全性研究在 2010 年 7 月分别发表在“*The Lancet* (柳叶刀)”和“*Diabetes Care* (糖尿病护理)”杂志上^{1,2}。

Lancet 研究:

在 Lancet 上发表的研究报告评价了 dapagliflozin 在使用二甲双胍类药物无法维持正常血糖的 2 型糖尿病病人中的治疗效果和安全性。在这个多中心, 双盲和平行对照三期临床试验中, 546 个服用二甲双胍(≥ 1500 mg/天)8 周不能有效控制血糖的 2 型糖尿病病人被随机的分配到药物治疗组和安慰剂治疗组。在药物治疗组中, 病人每天接受 2.5mg, 5mg 或者 10mg 的 dapagliflozin 治疗。初步的治疗结果评价指标是 24 周治疗后糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平和初始水平的变化值。

在 24 周的药物治疗之后, 2.5mg 治疗组的 HbA1c 水平平均降低 0.67 ($p=0.0002$), 5mg 治疗组平均降低 0.7($p<0.0001$), 10mg 治疗组平均降低达 0.87($p<0.0001$), 而安慰剂组的病人平均降低 0.3 ($n=134$)。和安慰剂治疗组相比, 10mg 治疗组的病人中 HbA1c $\leq 7\%$ 的比例显著增高 (10mg 药物治疗组 40%, 安慰剂治疗组 25.9%, $p=0.0062$)。和安慰剂组相比, 药物治疗组病人的体重降低显著。(2.5mg 治疗组降低 2.2kg, $p<0.0001$; 5mg 治疗组降低 3kg, $p<0.0001$; 10mg 治疗组降低 2.9kg, $p<0.0001$; 安慰剂组降低 0.9kg)。在 2.5mg, 5mg 和 10mg 药物治疗组, 18.1%, 19.5%, 22.1% 的病人体重降低超过 5%。

Dapagliflozin 在病人中的耐受性良好。病人中出现低血糖反应的比例在药物治疗组（2%-4%）和安慰剂组（3%）中并没有明显的差异。泌尿道感染（UTI）的比例在治疗组和安慰剂中也没有明显差别，2.5mg 治疗组中有 4%（6 个病人），5mg 治疗组中有 7%（10 个病人），10mg 治疗组中有 8%（11 个病人），安慰剂组中有 8%（11 个病人）。药物治疗组中病人生殖道感染比例高过安慰剂组，2.5mg 治疗组中 8%（11 个病人）；5mg 治疗组中 13%（18 个病人）；10mg 治疗组中 9%（12 个病人），安慰剂组为 5%（7 个病人）。17 个病人发生了严重的副作用，包括肌袖症候群，胸痛，心房纤维化，心肌梗塞。这些严重的心血管副作用出现在 4 个 2.5mg 治疗组，4 个 5mg 治疗组，4 个 10mg 治疗组以及 5 个安慰剂组中。

Diabetes Care 研究:

Diabetes Care 上发表的研究评价了 Dapagliflozin 在未经受过治疗的 2 型糖尿病病人中的作用。这个三期临床试验是一个为期 24 周，平行双盲对照实验。这个实验一共有 485 个 2 型糖尿病病人参加，在治疗前病人的 HbA1c 水平为 7%-10%。这些病人被随机分配成 7 个组，治疗组包括 2.5mg，5mg 和 10mg 剂量组，服药时间为清晨或者晚上。基本 HbA1c 水平比较高的病人被随机分成两组，分别接受 5mg 和 10mg 每天的药物，服药时间为清晨。药物的治疗效果由 24 周治疗前后的 HbA1c 血红蛋白变化来评价。在清晨服药组中，经过 24 周的治疗之后，基本 HbA1c 的水平在安慰剂组降低 0.23%；在 2.5mg 治疗组降低 0.58%；在 5mg 治疗组降低 0.77%（ $p=0.0005$ ）；在 10mg 治疗组降低 0.89%（ $p<0.0001$ ）。在夜晚服药组中，HbA1c 的水平在 2.5mg 剂量组降低 0.83%；在 5mg 剂量组降低 0.79%；10mg 剂量组降低 0.79%；在高 HbA1c 的清晨服药组病人中，平均 HbA1c 在 24 周治疗后在 5mg 剂量组中显著降低 2.88%，在 10mg 剂量组中降低 2.66%。

在安慰剂组中，体重平均减轻 2.2kg（ $n=75$ ）；在 2.5mg 剂量组中平均降低 3.3kg（ $n=65$ ）；在 5mg 剂量组中降低 2.8kg（ $n=64$ ）；在 10mg 剂量组中降低 3.2kg（ $n=70$ ）。但是令人惊奇的是，在夜晚服药的治疗组中，体重降低的水平显著高于清晨服药组，2.5mg 组中平均体重降低了 3.8kg（ $n=67$ ）；5mg 组中平均降低了 3.6kg（ $n=68$ ）；10mg 组中平均降低 3.1kg（ $n=76$ ）。

在安慰剂治疗组中，低血糖病人占了 2.7%，在 2.5mg，5mg 和 10mg 清晨服药治疗组中分别有 1.5%、0 和 2.9%。在夜晚服药组中为 1.5%、0、1.3%。高 HbA1c 病人治疗组中 2.5mg 和 5mg 治疗组中分别有 2.9%和 0%的病人有低血糖。尿道和生殖道感染在 Dapagliflozin 治疗组中的发生概率高于安慰剂组。在安慰剂组中，生殖道感染比例为 1.3%；在清晨治疗组中，生殖道感染比例分别为 2.5mg 治疗组中 7.7%，5mg 组中 7.8%，10mg 组中为 12.9%；在夜晚治疗组中分别为 9.0%，4.4%，and 2.2%；在高 HbA1c 的治疗组中比例分别为 5mg 治疗组 5.9%，10mg 治疗组 17.9%。尿道感染的比例在安慰剂组中为 4%；在清晨治疗组中分别为 4.6%，12.5%，和 5.7%；在夜晚服药组中分别为 7.5%，11.8%，and 6.6%；在高 HbA1c 的病人中则高达 8.8%和 15.4%。

Dapagliflozin 治疗在 2 型糖尿病病人中显著降低 HbA1c 的水平并且减轻糖尿病人体重。并且没有显著引起低血糖的风险。但是 Dapagliflozin 治疗伴随尿道和生殖道感染风险增加。

请参考另外有关 Dapagliflozin 的临床前和二期临床研究结果（幻灯片 12-17）。

参考文献:

1. [Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;375:2223-2233.](#)
2. [Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Diabetes Care. 2010 June 21 \[Epub ahead of print\].](#)

6. SGLT2 抑制剂如何解决糖尿病治疗中未满足的需求?

•SGLT2 抑制剂通过: [幻灯片 18]

- 抑制肾小管再吸收葡萄糖，导致糖尿。糖尿导致血糖下降，从而扭转葡萄糖毒性。
- 增加其他抗糖尿病药物（包括胰岛素）的作用。
- SGLT2 抑制可能通过以下方式给这些悬而未决的问题提供解决方案¹： [幻灯片 19]
 - 体重管理：SGLT2 抑制剂提高糖尿减轻体重，促使血液中的葡萄糖外排并刺激脂肪细胞分解葡萄糖为燃料。
 - 2 型糖尿病的多种缺陷：最近发现 2 型糖尿病患者会增加肾对葡萄糖的重吸收。SGLT2 抑制剂正纠正了这个缺陷。
 - 治疗的不利影响：在一些不利的事件中，低血糖无疑是最大隐忧，事关急性的安全问题以及长期低血糖的不确定风险（低血糖的反复发作）。由于 SGLT2 抑制剂的作用是完全独立于胰岛素的，因而不会增加低血糖的风险。
 - 高血糖：经过治疗，糖化血红蛋白的年度指标 $\leq 7\%$ ，不仅与糖尿病诊断相关，也与长期糖尿病并发症的危险性减少有关对 SGLT2 抑制剂作用机理的独特性，加上补充其他抗糖尿病药物，使得他们非常适合用于联合治疗。
 - 心血管疾病风险（血脂和高血压的控制）：SGLT2 抑制剂能够显著降低体重和血糖，从而降低了心血管的风险（例如，他汀类药物和降压药）。
- SGLT2 抑制剂适用于 1 型和 2 型糖尿病患者。

参考文献：

1. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2008;14:782-790](#)

本研究得到了 Bristol-Myers Squibb 和 AstraZeneca 教育经费的支持。