SGLT2抑制劑用於慢性腎臟疾病

江文心 程思偉

一、前言

根據美國腎臟資料登錄系統（United States Renal Data System，USRDS）2018年統計資料，台灣末期腎臟病（End Stage Renal Disease，ESRD）發生率是每百萬人口523人（每百萬人口中ESRD發生率≥400人的地區有墨西哥哈利斯科州、台灣和匈牙利），2009-2010年與2017-2018年ESRD發生率的年均變化增幅每百萬人≥10（僅次於匈牙利、泰國、韓國與新加坡），其中46.2%與糖尿病有關，而ESRD盛行率是每百萬人口3,587人，是世界上盛行率最高的國家。至於台灣的透析盛行率，2018年為每百萬人口3,429人，亦居世界之冠[1]。

加速CKD進展到ESRD的因素包括腎絲球內高血壓、腎絲球肥大、腎內磷酸鈣沉澱、高脂血症和前列腺類似物代謝的改變等，在組織學上可見局灶節段性腎絲球硬化，導致進一步的腎絲球損傷和白蛋白尿。腎絲球過濾率降低及蛋白尿增加將增加腎臟與心血管事件風險 ，故減緩CKD的進展實為當務之急。要減緩CKD進展速度，就必須從治療潛在疾病（如:糖尿病）和治療可預測進展的繼發性因素（如:高血壓、蛋白尿）著手。研究證實ACEI或ARB可以減緩CKD進展速度，故KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）臨床治療指引建議，當CKD病人有高血壓，雖無糖尿病但伴隨嚴重白蛋白尿，或者有糖尿病且伴隨中度至嚴重白蛋白尿時，應開始使用renin-angiotensin-system 抑制劑（ACEI或ARB）（證據等級=1B）[2]。對於第二型糖尿病病人，在SGLT2（sodium-glucose co-transporter 2，鈉-葡萄糖共同轉運蛋白2）抑制劑的心血管相關研究中，同樣展現出對腎臟的保護。

二、作用機轉及特性

葡萄糖為小分子可被腎絲球過濾，在血糖值與腎絲球過濾率正常的成年人，腎臟每日可過濾掉160-180克葡萄糖，相當於每日能量消耗的30%，但這些被腎絲球過濾掉的葡萄糖，超過99%會在腎小管被再吸收，其中位於近曲小管S1段刷狀緣上（高容量且低親和性）SGLT2負責約97%葡萄糖的再吸收，剩餘3%則由位於近曲小管S2/S3段的（低容量但高親和性）SGLT1負責，因此尿中幾乎不含葡萄糖[3]。SGLT2與SGLT1對葡萄糖的再吸收能力為3:1到5:1，當使用SGLT2抑制劑，會抑制被過濾的葡萄糖再吸收，且減低腎葡萄糖閾值，葡萄糖再吸收的工作會轉移到下游的SGLT1，此時SGLT1可再吸收約40%-50%葡萄糖（約每天80克），多餘的葡萄糖則透過尿液排出[3]

。SGLT2抑制劑的降血糖機轉與胰島素無關，能用於各階段糖尿病病人的血糖控制，但不引起臨床上顯著低血糖，且能與其他機轉的降血糖藥物併用。

SGLT2抑制劑除了能透過降低血糖，減少腎臟氧化壓力、發炎與糖毒性（glucotoxicity）外，尿中葡萄糖排泄增加可導致相對的葡萄糖缺乏狀態，引發脂肪組織的脂解、脂肪酸氧化及酮體的形成，在腎小管細胞中，酮體是比葡萄糖更有效率的燃料，因此，在輕度酮症的情況下，腎耗氧量會減少，此外，亦有葡萄糖誘導的滲透性利尿、排鈉與尿酸作用，可降低腎絲球與血管內壓力，改善腎絲球高過濾現象、降低血壓、尿酸值及體重，以上機轉可能對心血管與腎臟產生保護作用[3]。

三、SGLT2抑制劑心血管結果試驗前言

EMPA-REG 研究共收納7,020位eGFR ＞ 30mL/min/1.73m^{2}患有心血管疾病的第二型糖尿病病人[4]，eGFR基線值約為74 mL/min/1.73m2，Urine albumin-to-creatinine ratio＜30mg/g、30-300mg/g及＞300mg/g分別約占60%、29%及11%。結果顯示empagliflozin組（每日10 mg或25mg）相較於安慰劑，降低腎病變發生或惡化達39%（HR: 0.61; 95% CI: 0.53 - 0.70)，降低進展為巨蛋白尿達38%（HR: 0.62; 95% CI 0.54 - 0.72），並降低洗腎達55%（HR: 0.45; 95% CI 0.21 - 0.97），此外，針對腎病病人（eGFR基線值低於60mL/min/1.73m2或有巨蛋白尿）的事後分析也顯示，empagliflozin組相較於安慰劑可降低複合腎臟結果（血清肌酸酐加倍、開始洗腎或腎臟原因的死亡）可達46%（HR: 0.54; 95% CI 0.40 - 0.75）[5]。

CANVAS Program由CANVAS與CANVAS-R兩個試驗組成，共收納10,142位有心血管疾病或是心血管疾病高危險群的第二型糖尿病患者，平均eGFR基線值為76mL/min/1.73m^2，中位數尿液中白蛋白／肌酸酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio，UACR）為12.3mg/g，22.6%有微蛋白尿、7.6%有巨蛋白尿，且65.6%有心血管病史。結果顯示canagliflozin組相較於安慰劑，降低白蛋白尿進展達27%（HR: 0.73; 95% CI: 0.67 - 0.79)，且更能減緩蛋白尿（HR:1.73; 95% CI: 1.51- 1.91），降低複合腎臟結果（eGFR持續下降40%、需洗腎或腎臟原因的死亡）可達40%（HR: 0.60; 95% CI: 0.47 - 0.77）[6]。

DECLARE-TIMI 58試驗共收納17,160位有心血管疾病或有多重心血管風險因子的第二型糖尿病人，eGFR基線值約為85.2mL/min/1.73m^2，只有約7%在隨機分派時時eGFR低於60mL/min/1.73m^2。結果顯示dapagliflozin組相較於安慰劑，降低腎臟複合結果（eGFR持續降低40%到小於60mL/min/1.73m2、進入末期腎病變、腎臟或心血管相關死亡）達24%（HR: 0.76; 95% CI 0.67 - 0.87），降低排除心血管相關死亡的腎臟複合結果達47%（HR: 0.53; 95% CI 0.43 - 0.66）[7]。

不過，在VERTIS CV試驗，收納8,246位有心血管疾病的第二型糖尿病患者，平均

76mL/min/1.73m2，但不同於其他上述SGLT2抑制劑，ertugliflozin組相較於安慰劑，在複合腎臟結果（腎臟原因的死亡、洗腎或血清肌酸酐加倍）並沒有顯著差異（HR:0.81; 95% CI: 0.63 – 1.04）[8]。

四、SGLT2抑制劑在慢性腎臟疾病的臨床研究

CREDENCE試驗為一雙盲、隨機、安慰劑對照試驗，共收納4,401位有慢性腎病變伴隨蛋白尿（eGFR: 30-90 mL/min/1.73m2，UACR: 300-5000 mg/g）的第二型糖尿病病人，受試者在隨機分派前都接受穩定劑量的ACEI或ARB治療，eGFR基線值約為56.2 mL/min/1.73m^2，中位數UACR為927mg/g。此研究在期中分析後提前終止，平均追蹤2.62年，結果canagliflozin組相較於安慰劑，降低主要試驗終點（進入末期腎病、持續至少30天的血清肌酸酐翻倍或因腎臟或心血管疾病死亡的複合終點）達30%（HR: 0.70; 95% CI: 0.59 - 0.82)；在由末期腎臟疾病、血清肌酸酐翻倍或腎臟相關死亡的複合次要試驗終點，canagliflozin組相較於安慰劑也降低達34%（HR: 0.66; 95% CI 0.53 - 0.81）[9]。此外，canagliflozin組也有較低的心血管死亡、心肌梗塞或中風（HR: 0.80; 95% CI 0.67 - 0.95）及心衰竭住院風險。

DAPA-CKD試驗為一隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，共收納4,304位慢性腎病變患者（eGFR: 25-75 mL/min/1.73m^2，UACR:200-5000 mg/g），受試者在篩選前都接受穩定劑量的ACEI或ARB治療或被記錄為無法服用，eGFR基線值約為43.1 mL/min/1.73m^2，中位數UACR為949mg/g，67.5%有第二型糖尿病，其餘無。此研究在追蹤平均2.4年後，因效果顯著而提前終止，結果dapagliflozin組相較於安慰劑，降低主要試驗終點（eGFR持續下降50%以上、末期腎臟疾病或因腎臟或心血管疾病死亡的複合終點）達39%（HR: 0.61; 95% CI: 0.51 - 0.72)；在由eGFR持續下降50%以上、末期腎臟疾病或腎臟相關死亡的複合次要試驗終點，dapagliflozin組相較於安慰劑也降低達44%（HR: 0.56; 95% CI 0.45 - 0.68）。此外，dapagliflozin組也有較低的心血管死亡或心衰竭住院風險（HR: 0.71; 95% CI 0.55 - 0.92）。結果顯示，對於慢性腎病變患者，無論是否同時有糖尿病，在主要試驗終點或是次要試驗終點的複合風險都是dapagliflozin 顯著低於安慰劑。[10]

五、結論

對於第二型糖尿病病人，在SGLT2抑制劑的心血管結果試驗顯示， SGLT2抑制劑可以預防或延緩不同程度腎臟風險的第二型糖尿病人的CKD發生或惡化；SGLT2抑制劑的腎臟結果試驗則證實，無論CKD病人有無第二型糖尿病，SGLT2抑制劑可以降低CKD惡化風險。繼FDA於2020年核准dapagliflozin用於心衰竭（NYHA分類第二至四級且心室射出分率降低≤ 40%）的成人，以降低心血管死亡和心衰竭住院的風險後，2021年5月更

進一步核准dapagliflozin用於慢性腎臟疾病且有疾病進展風險的成人，以減少腎功能下降、腎衰竭、心血管死亡及心衰竭住院風險。 自此，除了ACEI或ARB外，CKD病人有更多延緩CKD進展的藥物選擇，但使用SGLT2抑制劑期間仍應定期監測腎功能，留心併用藥物（如:NSAID）可能導致的腎損傷，並應適當衛教以避免泌尿生殖器感染等副作用。

表一、SGLT2抑制劑的心血管與腎臟結果試驗

	心血管結果試驗				腎臟結果試驗	
	EMPA-REG Outcome [4,5] (empagliflozin vs placebo, n=7,020)	CANVAS Program [6] (canagliflozin vs placebo, n=10,142)	DECLARE-TIMI 58 [7] (dapagliflozin vs placebo, n=17,160)	VERTIS CV [8] (ertugliflozin vs placebo, n=8,246)	CREDENCE [9] (canagliflozin vs placebo, n=4,401)	DAPA-CKD [10] (dapagliflozin vs placebo, n=4,304)
主要納入條件	有心血管疾病（>99%）的第二型糖尿病人	有心血管疾病史（65.6%）或高心血管風險的第二型糖尿病人	有心血管疾病（40.6%）或有多重心血管風險因子（59.4%）的第二型糖尿病人	有心血管疾病的第二型糖尿病人（>99%）	有慢性腎病變伴隨蛋白尿(eGFR: 30-90 mL/min/1.73 m^2，UACR:300-5000 mg/g)的第二型糖尿病人	有慢性腎病變伴隨蛋白尿(eGFR: 25-75 mL/min/1.73 m^2，UACR:200-5000 mg/g)的病人(67.5%為第二型糖尿病)
複合腎臟結果	血清肌酸酐加倍、開始洗腎或腎臟原因的死亡	eGFR持續下降40%、需洗腎或腎臟原因的死亡	eGFR持續降低40%到＜60mL/min/1.73m^2、進入末期腎病變、腎臟相關死亡	腎臟原因的死亡、洗腎或血清肌酸酐加倍	末期腎臟疾病、血清肌酸酐翻倍或腎臟相關死亡	eGFR持續下降50%以上、末期腎臟疾病或腎臟相關死亡
HR (95% CI)	0.54 (0.40-0.75)	0.60 (0.47-0.77)	0.53 (0.43-0.66)	0.81 (0.63-1.04)	0.66 (0.53-0.81)	0.56 (0.45-0.68)

六、參考資料

1. USRDS 2020 annual data report. 2021. Available at: http:// www.usrds.org.
2. Alfred Cheung, MD, and Johannes Mann, MD. The KDIGO 2021 Blood Pressure in CKD Guideline. Kidney International (2021) 99, S1–S87. Available at: https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/

3. Volker Vallon, Stefan Broer, Sanjay K. Nigam, et al. Renal Handling of Organic Solutes. Brenner and Rector's The Kidney, 8, 218-246.e9.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375:323.
6. 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.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380:347.
8. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425.
9. 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.
10. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383:1436.