

SGLT-2抑制劑與糖尿病腎病變的一些爭議

台北市立聯合醫院忠孝院區新陳代謝暨內分泌科 廖國盟

如眾所週知，台灣洗腎的盛行率及發生率近年來都是世界第一。而慢性腎衰竭也消耗了龐大的健保資源。台灣的慢性腎衰竭，大概有50%是糖尿病造成的，所以糖尿病腎病變的防治，應該是相當重要的任務。自從2001年IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)及RENAAL (The Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)研究證實腎素—血管張力素系統抑制劑(RAS: renin-angiotensin system blockade)可以下降腎臟硬終點之後，十幾年間，一直沒有新的藥物可以預防腎病變的進展。然而從2015開始出現一線曙光，SGLT-2抑制劑(SGLT-2i)所進行的一系列臨床試驗，如：EMPA-REG、CANVAS、DECLARE、CREDENCE到DAPA-HF，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¹⁻⁵。尤其是糖尿病腎病變，自CREDENCE(Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy)研究之後，確立了SGLT-2i在腎臟保護上獨特的地位。但是隨這些臨床試驗的成功，也引發了一些爭議及未解的課題。本文特別就部分爭議及未解的課題提出一些證據及一些想法，供各位讀者參考。

何時該將 SGLT-2i 納入糖尿病腎病變的預防策略？

對於糖尿病腎病變，我們應該何時將SGLT-2i納入預防策略比較合理呢？意思是我们該多早開始使用這類的藥品呢？首先我們看治療指引是怎麼說的。

根據2020 ADA治療指引建議：如果病人合併有ASCVD(Atherosclerotic cardiovascular disease)、HF(heart failure)及CKD(chronic kidney disease)時應優先使用SGLT-2i或GLP-1 RA來控制血糖。而指引中首次明確定義CKD，須符合兩個條件之一：(1)GFR(Glomerular filtration rate) 30-60 mL/min/1.73m²;(2)有微量蛋白尿(UACR 30-300 mg/g)或巨觀蛋白尿者(UACR>300 mg/g)者。這個建議是依據CREDENCE 研究設計。這兩個族群，顯然會因SGLT-2i獲得腎臟保護的利益。但是問題來了，若病人不屬於這樣的範疇，SGLT-2i難道就沒有腎臟保護的功能了嗎？

如果從機轉來思考，糖尿病患早期會有一個高過濾狀態(hyperfiltration)階段。高過濾狀態會增加腎絲球內壓，造成腎元受損、腎絲球硬化及蛋白尿排出增加，此時已經開始對腎臟造成傷害了。在這個階段腎絲球過濾率(GFR: Glomerular filtration rate)看起來還好，甚至還會超過正常範圍，但是腎元數目已經實質減少。等到GFR約略在正常範圍時，腎元數目已經剩下一半。若等到白蛋白尿出現或是GFR下降到30-60 mL/min/1.73m²，已經是糖尿病腎病變的第3-4階段，若這時候再用藥物介入，顯然對腎臟的保護太慢，可能沒有辦法有效減緩腎功能的下降。

過去防治糖尿病腎病變，除了三高要控制好、飲食要低鹽低蛋白之外，最重要的工具就是RAS blockade。但是依據實證研究，RAS blockade保護腎臟的作用，只有在病人有白蛋

白尿，尤其是巨觀蛋白尿才有足夠的證據。因為白蛋白尿代表是全身的RAS系統活化、血管內皮受傷。所以在這個階段使用RAS blockade保護腎臟有其學理的依據。可惜的是如果是在高過濾狀態、白蛋白尿的階段，目前RAS blockade保護腎臟的證據不足。如前所述，在高過濾狀態、無白蛋白尿的階段，雖然GFR數值還好，腎臟卻已實質受到傷害。但是在這個階段，過去並無很好的藥物來幫忙。這就是以往糖尿病腎病變防治最大的缺口。

然而過去這個缺口，現在剛好可以被SGLT-2i補足。因為高過濾狀態的關鍵是糖尿病患SGLT-2代償性活化，增加尿糖、尿鈉的再吸收，誘發TGF(Tubulo-glomerular feedback)，使得入球小動脈擴張而產生。而SGLT-2i剛好抑制SGLT-2，促進排尿鈉、逆轉TGF、使得入球小動脈收縮，改善高過濾狀態、下降腎絲球內壓，從而減少腎元的破壞及白蛋白尿的產生。

既然糖尿病腎病變是從高過濾狀態就開始了，如果從微量白蛋白尿或GFR下降才開始防治實在太慢。更積極的作法是從高過濾狀態就開始使用SGLT-2i比較合理，可以提供腎臟更早期、更全面的保護。

學理雖然如此，但是實證研究有沒有辦法提供佐證呢？也就是說，有沒有實證研究可以證明SGLT-2i在高過濾狀態、無白蛋白尿的階段也可以提供腎臟保護的證據呢？我們知道過去針對SGLT-2i腎臟保護最強的證據來自CREDESCENCE研究⁴。可惜的是CREDESCENCE

的病人都有白蛋白尿，而且GFR落在30-90 mL/min/1.73m²。這樣的收案族群，顯然無法回答我們的問題。但是DECLARE研究，收納了47.6%在高過濾狀態(GFR≥90 mL/min/1.73m²)，67.9%在無白蛋白(UACR<30mg/g)階段的病人，所以有機會對這個問題提出一個解答³。

果然不出所料，DECLARE的後續分析，發現在GFR≥90mL/min/1.73m²的組別，Dapagliflozin可以下降腎臟硬終點達50%而在UACR<30mg/g那組，Dapagliflozin可以下降腎臟硬終點達48%，反而比GFR<90mL/min/1.73m²或有白蛋白尿組別表現更好，這也對前面的假說提供某些佐證⁶。

但是DECLARE畢竟是單一研究，有人會對其結果能否外推有所懷疑。幸運的是在2019年，Lancet發表一篇統合分析，把EMPA-REG、CANVUS、DECLARE、CREDESCENCE四大研究納入，來看SGLT-2i和腎病變的關係⁷。這應該是目前證據等級最高的研究了。結果該研究也發現SGLT-2i對腎臟保護的效果，在GFR愈高的時候越好。在GFR≥90 mL/min/1.73m²的組別，SGLT-2i可以下降腎臟硬終點達63%；然而在GFR <45 mL/min/1.73m²的組別，SGLT-2i下降腎臟硬終點僅達30%。就是說在高過濾狀態，甚至都還沒有蛋白尿的時候，腎臟保護的效果最好。這也更進一步呼應了我們之前的假說。

所以我們再次回顧ADA治療指引的建議就可以發現，指引建議在白蛋白尿開始或

GFR下降到30-60 mL/min/1.73m²開始優先使用SGLT-2i來保護腎臟，實在過於保守。而台灣目前的腎臟防治計畫：EARLY CKD 著重在微量蛋白尿，PRE-ESRD著重在巨觀蛋白尿及腎功能下降，這也是在腎病變的後半段了。我們期待隨著實證研究證據的累積，建立糖尿病就是腎臟病的概念。在腎病變的防治上，讓SGLT-2i扮演更早期更積極的角色。

和 RAS blockade 合併治療的爭議

在SGLT-2i之前，能夠有腎臟硬終點保護證據的藥物，大概就只有RAS blockade了。2001 NEJM同時發表兩大研究：RENAAL研究證明 Losartan可以有16%腎臟硬終點的保護⁸；而IDNT研究證明Irbesartan可以有20%腎臟硬終點的保護⁹。從此奠定RAS blockade在糖尿病腎病變治療的地位。可以說是SGLT-2i之前，最重要的糖尿病腎病變藥物。

我們知道RAS blockade保護腎臟的機轉是透過出球小動脈的擴張來下降腎絲球內壓來保護腎臟的功能。而SGLT-2i保護腎臟的機轉是透過入球小動脈的收縮來下降腎絲球內壓來保護腎臟的功能。但是如果兩個藥物一起使用，也就是所謂雙重抑制，對腎功能的保護是加成還是抵銷呢？

先從機轉上來看雙重抑制的優點。我們知道RAS blockade把血管張力素系統抑制了，所以腎素濃度會提高。而腎素會擴張入球小動脈，某個程度上抵銷掉RAS blockade擴張出球小動脈所產生腎絲球內壓下降的好處。而SGLT-2i的機制，剛好是讓入球小動脈收縮，

可以抵消掉RAS blockade造成腎素上升導致入球小動脈擴張的負面效應，所以等於是對RAS blockade 有加成作用。

另一方面，SGLT-2i畢竟是有一定程度的利尿效果，所以也會造成RAS輕微活化。而RAS 活化會增加出球小動脈的收縮，抵銷掉SGLT-2i造成入球小動脈收縮的好處。RAS活化這個問題，剛好可以被RAS blockade解決。所以從機制上，似乎兩者相輔相成的。

然而實證醫學上有沒有足夠的證據來支持呢？其實在DECLARE的次分析中，可以看到SGLT-2i的腎臟保護效果在使用RAS blockade組顯然比未使用RAS blockade效果來的顯著(50% vs. 23%)⁶。而Lancet的統合分析中也顯示出SGLT-2i 的保護腎臟的效果，在RAS blockade組及無使用組分別為42%及29%⁷。這些研究結果其實也提供SGLT-2i及RAS blockade 合併使用在腎臟保護的好處一些佐證。

臨床上，這樣的結論可以給我們甚麼幫忙呢？我們用一個實際的案例來說明。假定我們正在照顧一個巨觀蛋白尿的病人，GFR目前是60 mL/min/1.73m²，那他要多久才會進行的洗腎呢？過去PIMA Indian研究探討第二型糖尿病的自然病史，結果發現一個糖尿病巨觀蛋白尿的病人，如果不做任何介入治療，每年GFR大概下降10 mL/min/1.73m²¹⁰。意思是如果這個病人不做任何藥物介入，可能只要5年病人就要開始洗腎。但如果使用RAS blockade，每年GFR大概下降5mL/min/1.73m²，所以大約10

年就要開始洗腎。那如果再加上SGLT-2i，腎臟功能下降程度會如何呢？CREDESCENCE研究就是要解答這個問題。我們知道CREDESCENCE研究族群中，88%有巨觀蛋白尿的病人，99%都已經使用RAS blockade。研究想探討在RAS blockade的基礎上，如果再加上Canagliflozin的效果，結果顯示，Canagliflozin組GFR下降速度可以減少到每年 $1.85\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 。如果以上述病人來看，同時使用RAS blockade及SGLT-2i，大概可以延緩洗腎長達27年以上。這種雙重組合，對糖尿病腎病變的防治實在具有跨時代的意義。

但是合併使用會不會增加急性腎損傷的風險？畢竟過去使用RAS blockade，有少數人若合併腎動脈狹窄，確實是會增加急性腎損傷的風險。如果再合併使用SGLT-2i，會不會風險更大？這個問題同樣還是得由Lancet發表的統合分析來回答，結果出乎人意料之外，SGLT-2i不僅未增加急性腎損傷的風險，反而對急性腎損傷有25%的保護，而且達到統計顯著意義⁷。

關於這個令人訝異的結論，可能後續會有相當多的研究來討論其原因，我們可以留意後續的發展。但是至少在現階段，如果病人已經穩定使用RAS blockade再加上SGLT-2i，其實是不用擔心急性腎損傷的風險的。

腎臟保護機制的爭議

2019年CREDESCENCE研究發表，全世界學者一方面肯定研究的結果，但同時也產生一個疑問：為什麼SGLT-2i可以有這麼好的保護腎

臟的成效？

如果回顧CREDESCENCE研究結果可以發現：Canagliflozin比對照組多降0.25%的A1c、0.8 kg的體重、3.3 mmHg的血壓。這種程度的差別實在太小。Canagliflozin保護腎臟的效果，顯然無法由這些傳統危險因子來解釋。因此就必須由SGLT-2i獨特的作用機制來解釋。

目前最主流的想法，當然是TGF。SGLT-2i可以抑制SGLT-2活性，促進排尿鈉、逆轉TGF、使得入球小動脈收縮、改善高過濾狀態、下降腎絲球內壓進而減少腎元的破壞及白蛋白尿的產生。這個學說可以解釋大多數的腎臟保護效應。

另外一個可能的機制，跟SGLT-2i可以緩解腎性貧血有關。因為糖尿病患會代償性增加SGLT-2的活性，增加尿糖及尿鈉的再吸收。但是鈉不應該在細胞內，所以鈉再吸收進入近端腎小管細胞內，必須透過Na-K ATPase來把鈉排出細胞外。這個過程需要耗掉ATP。所以再吸收越多鈉，就得耗掉越多能量。近端腎小管不足以應付此沉重的負擔，所以腎間質的fibroblast只好移行至近端腎小管，轉變為myofibroblast來協助提供能量把鈉排到細胞外。但是腎間質的fibroblast本來肩負著產生紅血球生成素(EPO: erythropoietin)的重任。移行轉換後，導致EPO生產不足，因此造成腎性貧血¹¹。而腎性貧血，在腎衰竭及心血管死亡，均扮演著相當重要的角色¹²。SGLT-2i可以逆轉上述的過程，改善腎性貧血，也是心腎保護可

能的機制之一。

其實如果仔細思考，腎性貧血的緩解也是透過逆轉TGF。連NHE (sodium hydrogen exchanger 3)假說也是廣義的逆轉TGF。但是除了TGF外，還有沒有其他可能的解釋？為什麼我們會提出這個疑問呢？因為最近有兩個重要的訊息，似乎暗示我們SGLT-2i腎臟保護應該有其他的機制：(1)以往已有研究發現，在GFR<45 mL/min/1.73m²時無法產生有意義的TGF，但是SGLT-2i保護腎臟的作用，在30-45 mL/min/1.73m²仍然存在¹²。那麼在這個階段保護腎臟的機制為何？(2)根據最新消息，DAPA-CKD因為非常正面的結果而提早結束研究。而DAPA-CKD研究，包含相當比例的非糖尿病人。那些非糖尿病的病人的腎病變造成的原因，也不一定透過TGF，但是Dapagliflozin仍然可以保護這些病人。所以SGLT-2i保護腎臟的機制，顯然不能完全用TGF來解釋。但是機制為何，仍待更多的研究來釐清。

結論

儘管有上述的爭議未完全解答，但是SGLT-2i在腎臟保護上的作用，無庸置疑。期待這類藥物廣泛使用，能有效緩解國人糖尿病腎病變的龐大負擔，造福廣大的糖尿病患。

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(22): 2117-28.

2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al: Dapagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 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(4): 347-57.

4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Dapagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 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; 381(21):1995-2008.

6. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, et al: Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8): 606-17.

7. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al: SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;

- 7(11): 845-54.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.
 9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-860.
 10. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al: Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996; 335(22):1636-42.
 11. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al: How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 356-63.
 12. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y et al: Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016; 8(12): 844-7.
 13. Dekkers CJ, Wheeler DC, SjoStrom CD,

et.al: Effects of the sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and stages 3b–4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(11): 2005–11. 🇨🇪

