

腸泌素類藥物與第2型鈉葡萄糖轉運蛋白抑制劑 對於糖尿病腎疾病的效益與限制

林義智¹ 楊紹佑²

¹ 衛生福利部台北醫院 腎臟內科

² 國立台灣大學醫學院附設醫院 腎臟內科

摘 要

糖尿病腎疾病是糖尿病患者主要死因之一，也是造成全世界末期腎疾病最主要的原因。糖尿病腎疾病是臨床症候群，其特色包括持續性白蛋白尿（每天尿中白蛋白量超過300毫克）、腎絲球濾過率的持續降低、動脈血壓的上升、心血管事件的增加以及因心血管事件死亡率的上升。在台灣地區，糖尿病患者是新發生透析個案中最主要的族群，且發生透析患者中的糖尿病人數近年來仍逐漸增加中，透析患者合併有糖尿病者死亡率也較高。糖尿病腎疾病的危險因子在許多研究中已被釐清，近期研究結果也證實血糖控制可減緩腎功能的惡化，並避免併發症的發生。雖然過去已有許多種降血糖藥物，但臨床上血糖控制可達標準的患者仍有限，而低血糖和體重增加等藥物副作用也使得血糖的治療受到限制。近年來發展出更新式的口服降血糖藥物，可改善血糖控制，並避免進一步糖尿病腎病變的發生及惡化。本文將著重回顧近期實驗室細胞實驗、動物實驗以及人體試驗相關的研究成果中，腸泌素類藥物與第2型鈉葡萄糖轉運蛋白抑制劑對於糖尿病腎疾病及腎臟保護的效益及其限制。

關鍵詞：糖尿病腎疾病 (Diabetic kidney disease, 簡稱 DKD)
糖尿病腎病變 (Diabetic nephropathy, 簡稱 DN)
糖尿病 (Diabetes mellitus)
雙基胜肽酶 -4 抑制劑 (Dipeptidyl dipeptidase 4 inhibitors, 簡稱 DPP4 inhibitors)
似升糖素胜肽 -1 受體促進劑或類似物 (Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or analogue, 簡稱 GLP-1 receptor agonist or analogue)
第2型鈉 - 葡萄糖轉運蛋白抑制劑 (Sodium glucose transporter 2 inhibitors, 簡稱 SGLT2 inhibitors)

前 言

糖尿病腎疾病 (diabetic kidney disease, 簡稱 DKD), 過去也稱為糖尿病腎病變 (diabetic nephropathy; 簡稱 DN), 常發生在長期血糖控制

不佳的第1型和第2型糖尿病, 或其他次發性糖尿病 (如胰臟炎或胰臟切除後) 的患者, 也是造成這類病患死亡的主因之一¹。DKD 臨床上最先表現的症狀為周邊水腫, 而最先的表徵常是白蛋白尿, 其他表現則包括血壓上升、腎

絲球過濾率 (glomerular filtration rate, 簡稱 GFR) 下降、逐漸發生的慢性腎臟病 (chronic kidney disease, 簡稱 CKD)、心血管疾病的發生及其導致的死亡¹。

根據國際糖尿病基金會 (International Diabetes Foundation) 2014 年的資料顯示，全世界 8.3% 的人口患有糖尿病，而在全世界導致末期腎疾病的病因中，糖尿病佔將近 3 至 4 成以上²。台灣糖尿病患者的盛行率約為 8%，國民健康局 2011 年的資料中指出，糖尿病患者腎臟疾病盛行率為 15.4%；根據 2014 年台灣腎病年報的資料顯示，2012 年台灣地區透析的新發生人數中，糖尿病患者就佔新發生個案的 45.2%，而台灣地區透析盛行人數合併有糖尿病共病者也仍逐年增加，且合併有糖尿病者死亡率較高³，所以糖尿病腎疾病的重要性不可不加以重視。

對第 2 型糖尿病患者，血糖的控制可避免併發症的發生並減緩腎功能的惡化，雖然過去已有許多降血糖藥物，但血糖控制可達到標準的病人仍舊有限，且低血糖和體重增加等藥物副作用也使得血糖的治療受到限制。近期新上市使用於第 2 型糖尿病患者的降血糖藥物，

如雙基胜肽酶 -4 (dipeptidyl peptidase 4, 簡稱 DPP4) 抑制劑、似升糖素胜肽 -1 (glucagon-like peptide 1, 簡稱 GLP-1) 藥物包括 GLP-1 受體促進劑 (GLP-1 receptor agonist) 與 GLP-1 類似物 (包括 GLP-1 analogue) 以及第 2 型鈉 - 葡萄糖轉運蛋白抑制劑 (sodium glucose transporter 2 (簡稱 SGLT2) inhibitors)，除了降低血糖的作用外，也被認為具有保護腎臟的作用，而且已有許多近期研究證據顯示，其腎臟保護的效果獨立於血糖控制的效應。

糖尿病腎疾病的危險因子

研究已經找出一些會促使已發生腎病變的糖尿病患者腎功能不全逐漸惡化的可能因子 (表一)^{4,5}。追蹤正常白蛋白尿的第 1 型和第 2 型糖尿病患者 4 到 10 年的前瞻性世代研究結果顯示，血糖控制不佳、正常範圍內輕度上升的尿中白蛋白排出、腎臟高過濾現象、血壓的升高、視網膜病變和吸菸會促使持續白蛋白尿以及明顯糖尿病腎病變的發生⁶。因為以上這些風險因子皆可修正，所以個別的介入性治療有其必要。越來越多近期且包括大量第 1 型糖尿病患者樣本的研究結果已證實，血糖控制對於糖

表一 糖尿病腎疾病的危險因子及檢測指標

危險因子或指標物	第 1 型糖尿病	第 2 型糖尿病
性別 ⁹⁷	男性 > 女性	男性 > 女性
種族 ⁹⁸	是	是
家族史 ⁹⁹	是	是
基因 (ACE、ADAMTS13) ^{100, 101}	是	是
初期腎絲球高過濾狀態 ⁶	是	是
基礎的尿中白蛋白量較高 ¹⁰²	是	是
微白蛋白尿 ⁶	是	是
高血糖 ^{6, 18}	是	是
高血壓 (包括夜間高血壓) ⁶	是	是
高血脂症或高膽固醇血症 ¹⁰³	是	是
高尿酸血症 ¹⁰⁴	是	是
吸菸 ¹⁰⁵	是	是
肥胖 ¹⁰⁶	不確定	是
出現視網膜病變 ⁶	是	是

尿病腎病變的惡化具有重要的影響^{4,7,8}。值得一提的是，心血管事件的發生是第2型糖尿病患者重要的問題，STENO-2 研究囊括已發生微白蛋白尿的第2型糖尿病患者，其評估多因子介入性治療對於心血管和小血管 (microvascular) 疾病的效果，其中包括高血糖、高血壓、血脂異常和微白蛋白尿有關的行為修正與多種藥物的治療，並使用 aspirin 當做心血管疾病的次級預防，最後與傳統介入治療做比較⁹，研究結果顯示接受加強性治療的病人有明顯較低的心血管疾病風險以及較少發生腎病變、視網膜病變和自主神經病變的機會，總結來說，針對多種危險因子的長期強化性介入治療可以減少已發生微白蛋白尿的第2型糖尿病患者約50% 心血管和小血管事件的發生，在研究後的追蹤結果發現，這樣的好處可以維持至少5年之久，末期腎疾病的發生率也明顯減少，死亡的絕對風險更可以減少20%，針對多種危險因子的長期強化性介入治療的成本效益也比傳統治療要好¹⁰。不過，ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 隨機試驗結果顯示使用強化血糖控制治療比起傳統血糖治療方式並沒有顯著減少心血管事件，反而會增加死亡率¹¹。ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) 是一個包括11140位第2型糖尿病患者的研究，追蹤時間的中位數為5年，其結果顯示嚴格血糖控制的病人可減少

21% 腎臟病變的發生，也可以減少白蛋白尿和末期腎疾病的風險，但會有較多低血糖的事件發生¹²。VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 研究結果也有相同的趨勢但未達到統計上的顯著意義¹³。

糖尿病腎疾病的臨床病程

糖尿病腎疾病是臨床症候群，其特色包括持續性白蛋白尿（每天尿中白蛋白量超過300毫克）、腎絲球濾過率的持續降低、動脈血壓的上升、心血管事件的增加以及因心血管事件死亡率的上升¹⁴；雖然白蛋白尿常是第一徵象，但臨床上常被發現的第一個症狀是周邊水腫，而且在糖尿病腎病變早期就可觀察到，這時期通常還保有完整的腎功能，且僅有輕微的血清白蛋白濃度下降。有些研究認為微血管高壓、微血管表面積的增加以及微血管對於血漿蛋白的反射係數 (reflection coefficient) 減少會促使水腫的形成¹⁵。

根據第1型糖尿病的觀察研究結果，糖尿病腎疾病的自然病程包括5個典型階段（表二），包括高過濾狀態、隱性腎病變 (silent nephropathy)、早期腎病變 (incipient nephropathy)、明顯腎病變 (overt nephropathy) 和末期腎疾病¹⁶，第2型糖尿病患者的糖尿病腎疾病進程大致也是如此。根據英國前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 簡稱 UKPDS) 結果顯示，每年約有2% 第2型糖尿

表二：典型糖尿病腎疾病分期及臨床特徵

分期	臨床特徵
正常白蛋白尿期 (Normoalbuminuria)	第一期：高過濾狀態 (Hyperfiltration) 腎臟擴大合併腎絲球濾過率的增加 偶而 (transient) 尿中白蛋白排出率增加
微白蛋白尿期 (Microalbuminuria)	第二期：隱性腎病變 (Silent nephropathy) 腎絲球濾過率及尿中白蛋白排出率回到正常程度 偶而出現微白蛋白尿
巨白蛋白尿期 (Macroalbuminuria)	第三期：早期腎病變 (Incipient nephropathy) 持續 (persistent) 出現微白蛋白尿
	第四期：明顯腎病變 (Overt nephropathy) 由微白蛋白尿惡化至巨白蛋白尿 血壓升高 腎絲球濾過率開始下降
	第五期：末期腎疾病 (End stage kidney disease) 腎絲球濾過率過低，需進行腎臟替代治療以維生

病患者由正常白蛋白尿進展至微白蛋白尿症，2.8% 的患者由微白蛋白尿症惡化至明顯的蛋白尿階段，2.3% 的患者在明顯蛋白尿後發生腎功能惡化或接受腎臟替代治療，此外，發生心血管疾病的風險也會隨著腎病變的進展而逐漸增加 ($P < 0.0001$)¹⁷，糖尿病腎病變病患會有 2 至 5 倍的機會罹患大血管病變（譬如腦中風、頸動脈狹窄、冠狀動脈心臟疾病、周邊血管疾病等），而糖尿病腎病變患者最主要的死亡原因是大血管病變而非末期腎疾病¹⁸。

糖尿病腎疾病的血糖控制

糖尿病腎疾病的介入治療中，血糖控制是最重要的環節之一。初級預防時期是防止從正常白蛋白尿惡化至微白蛋白尿的程度，次級預防則是避免由微白蛋白尿惡化至明顯糖尿病腎病變，另一個階段則是由明顯糖尿病腎病變惡化至末期腎疾病，以下以近期研究的結果摘要血糖控制對於糖尿病腎疾病的影響及重要性。

一、初級預防

正常白蛋白尿的第 1 型糖尿病患者接受短期的血糖控制後，若能達到接近正常血糖範圍，可使腎絲球過濾率、腎臟血漿流量、尿中白蛋白排出量降低，並讓原本變大的腎臟縮小。整合性分析結果也證實，第 1 型糖尿病患者接受長期 8 至 60 個月的嚴格加強血糖控制，有助阻止正常白蛋白尿惡化至微白蛋白尿¹⁹。長期來說，第 1 型糖尿病患者若嚴格加強血糖控制，其腎功能惡化的速度會較慢²⁰。

但加強血糖控制的治療需注意其副作用，在數個研究中已發現嚴重低血糖事件以及糖尿病酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis) 發生的頻率有升高的情形¹⁹。此外，雖然 DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)²¹ 研究顯示，加強血糖控制可減少 39% 微白蛋白尿及 54% 白蛋白尿的發生，EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)²² 研究也顯示可減少 50% 腎功能不全的發生，但在九年加強性血糖控制的治療後還是有 16% 初級預防組的病人及 26% 次級預防組的病人發生了微白蛋白尿

的情形，所以很明顯還需要其他治療策略來配合降糖，以減輕糖尿病腎疾病所帶來的負擔。

二、次級預防

對第 1 型和第 2 型糖尿病患者，研究已鑑定出數個從微白蛋白尿惡化至明顯糖尿病腎病變的風險因子，包括糖化血色素濃度、尿白蛋白排出量、抽菸、血壓以及血清膽固醇濃度²³。

加強性多因子的介入性治療（包括高血糖、高血壓、血脂異常和微白蛋白尿的藥物治療）對於已發生微白蛋白尿的第 2 型糖尿病患者可減緩其嚴重腎病變、視網膜病變以及自主神經病變的速度，而後續追蹤後研究結果顯示經過 13 年以上加強性多因子的介入性治療可顯著減緩進展到末期腎疾病的速度²⁴。日本的研究結果也確認，經過積極的多因子介入性治療使許多風險因子減少後，甚至可讓 54% 病人的微白蛋白尿回復到正常白蛋白尿的狀態²⁵。

對第 2 型糖尿病患者來說，尿白蛋白排出的增加、內皮細胞功能不全以及慢性發炎狀態皆會造成腎臟功能受損，若未及時控制則會隨著時間而發生腎病變及腎功能惡化，而這些因素也各自與死亡風險有強烈相關性²⁶。盡早以多因素的介入治療達到血糖控制、血壓控制、抑制腎素-血管張力素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, 簡稱 RAAS)、修正血脂異常、改善凝血功能以及針對生活方式的改進都相當重要，且都已證實可以減少大小血管併發症的發生以及降低將近 5 成的死亡率²⁴，另外腎功能的降低或不全也是一個主要且獨立的心血管風險因子²⁷。簡而言之，血糖控制良好是預防微白蛋白尿進展的關鍵之一。

三、糖尿病腎病變的治療

大部分大型的前瞻性觀察性研究指出血糖控制不佳對於明顯糖尿病腎病變的惡化扮演重要的角色，從 ADVANCE 試驗的腎臟預後結果顯示，血糖控制良好可以減少 65% 的末期腎疾病的風險並減少發生微白蛋白尿和巨白蛋白尿的惡化²⁸。

新型降血糖藥物對於糖尿病腎疾病的影響

目前認為較新型的降血糖藥物對第 2 型糖尿病患者除降低血糖的作用外，對腎臟本身也有保護效果，這些藥物包括雙基胜肽酶 -4 (DPP4) 抑制劑、似升糖素胜肽 -1 (GLP-1) 類似物以及第 2 型鈉-葡萄糖轉運蛋白抑制劑 (SGLT2 inhibitors)。近年來已有許多新型降血糖藥物在實驗室細胞實驗、動物實驗以及人體試驗相關的研究成果被發表。美國臨床內分泌專家協會及美國內分泌醫學會在 2015 年更新了第 2 型糖尿病的治療流程及建議²⁹，台灣健保署參考此更新流程並徵詢國內糖尿病專家及學會意見後，於 2016 年 5 月修正糖尿病用藥的健保給付規定，其中 Thiazolidinediones (TZD) 製劑、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑、包括含此 3 類成分之複方製劑以及 GLP-1 受體促進劑，限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第

2 型糖尿病病人，其中 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑只能二種擇一種使用，而 GLP-1 受體激動劑則不得與胰島素、DPP-4 抑制劑和 SGLT-2 抑制劑併用。以下摘要整理腸泌素類藥物與第 2 型鈉葡萄糖轉運蛋白抑制劑對於腎臟方面的效益及其限制 (表三)。

一、雙基胜肽酶 -4 抑制劑 (Dipeptidyl dipeptidase 4 inhibitors, DPP4 inhibitors)

近期研究證據顯示，DPP-4 抑制劑可保護腎臟並減緩糖尿病腎疾病的發生；腸泌素 (incretins) 是一群藉著增加胰島素的釋放而使血糖濃度降低以及藉加強飽食中樞神經訊號和延緩胃排空時間而可使體重減輕^{30,31}的代謝性荷爾蒙，典型的腸泌素為腸道的似升糖素胜肽 -1 (GLP-1) 及葡萄糖依賴性促胰島素分泌胜肽 (glucose-dependent insulinotropic peptide, 簡稱 GIP)，而 DPP-4 會快速去分解這兩種荷爾蒙，所以抑制 DPP-4 會增加 GLP-1 及 GIP 的累

表三：腸泌素類藥物與第 2 型鈉葡萄糖轉運蛋白抑制劑對於腎臟方面的效益與限制

	雙基胜肽酶 -4 抑制劑 (DPP4 inhibitors)	似升糖素胜肽 -1 受體促進劑與類似物 (GLP-1 receptor agonist and analogue)	第 2 型鈉葡萄糖轉運蛋白抑制劑 (SGLT2 inhibitors)
重度腎功能不全 (eGFR < 30 ml/min/1.73m ²) 之使用限制	1. Linagliptin 不需調整劑量 2. Sitagliptin 需減低劑量 (每日 25 mg) 3. Saxagliptin 需減低劑量 (每日 2.5 mg) 4. 不建議使用 Vildagliptin	1. Liraglutide 不需調整劑量，但要謹慎使用 2. 不建議使用 Exenatide	不建議使用 Empagliflozin 及 Dapagliflozin
對於腎功能的效益	1. 降低尿中白蛋白 2. 減少氧化壓力而降低腎絲球硬化的發生 3. 減緩糖尿病腎臟纖維化	1. 降低尿中白蛋白 2. 減少氧化壓力而降低腎絲球硬化的發生 3. 減緩糖尿病腎臟纖維化 4. 減少細胞自噬 (autophagy)	1. 降低尿中白蛋白 2. 減少氧化壓力而降低腎絲球硬化的發生 3. 減緩糖尿病腎臟纖維化 4. 降低腎絲球過濾的程度 5. 降低血壓及血清脂肪的效果減緩糖尿病腎臟纖維化
心血管相關事件的發生及安全性	不影響心血管事件風險，但 saxagliptin 會增加因心臟衰竭而住院的風險。	對於具有高度心血管事件發生風險的第 2 型糖尿病患者，使用 liraglutide 比起使用安慰劑者有較低的心血管事件發生率及死亡率。	顯著降低總死亡率、主要心血管事件死亡、心肌梗塞及心衰竭的風險。
副作用	腹痛、頭痛、噁心、嘔吐、急性胰臟炎、過敏反應 (皮疹、蕁麻疹、血管神經性水腫、嚴重全身性過敏)。	噁心、嘔吐等腸胃道副作用，急性胰臟炎及腎功能惡化 (罕見)。	低血壓、腎功能惡化、低血糖、生殖器黴菌感染、泌尿道感染、酮酸中毒、骨折。

積，因而刺激胰島素分泌並降低飯後血糖的吸收，因此，DPP-4 成為治療第 2 型糖尿病的藥物標的^{32,33}。事實上，DPP-4 也存在於某些類型細胞的表面，包括內皮細胞 (endothelial cells)、腎臟上皮細胞 (kidney epithelial cells) 以及 T 細胞³⁴。哺乳類腎臟有高濃度的 DPP-4³⁵，而腎臟是單位重量表現 DPP-4 活性最高的器官。發炎狀態的人類腎絲球³⁶ 及第 2 型糖尿病大鼠模式中的腎上皮細胞³⁷ 皆有 DPP-4 表現增加的情形，有些研究也顯示腎臟或尿液 DPP-4 活性的增加可做為人類腎絲球疾病的標記³⁴，也有研究發現 DPP-4 抑制劑可預防腎臟纖維化³⁸。過去的研究也顯示，雖然有些藥物需調整劑量，但 DPP-4 抑制劑在嚴重腎功能不全的病人使用是安全的³⁹。

在動物模式研究中，以 vildagliptin 治療 streptozotocin 誘發的糖尿病大鼠或是以 sitagliptin 治療第 2 型糖尿病大鼠後皆可觀察到尿中白蛋白量的減少以及腎臟組織學上的改善^{33,40}，使用 vildagliptin 可以保護糖尿病大鼠避免失去腎臟血管的反應性，且可能藉減少氧化壓力而降低腎絲球硬化的發生⁴¹。然而，sitagliptin 使用於糖尿病或代謝症候群大鼠時會有持續增強腎臟血管對於血管張力素 II 的反應⁴²；linagliptin 加上血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, 簡稱 ARB) telmisartan 治療糖尿病的大鼠也可顯著減少尿中白蛋白量以及氧化壓力⁴³，且 linagliptin 與 ARB 是以不同的機轉路徑達到對腎臟的保護效果，linagliptin 顯著地減少腎臟間質纖維化以及尿中白蛋白量，而 ARB telmisartan 可有效地降低血壓及尿中白蛋白量⁴⁴。另一方面，DPP-4 抑制劑的治療可獨立於血糖^{45,46} 和血壓⁴⁵ 之外而延緩糖尿病腎病變的惡化。在大鼠實驗結果顯示，saxagliptin 被證實具有獨立於降糖作用顯著的腎臟保護效果，可以減輕高血壓相關的腎臟受損⁴⁷。近期研究指出，比起未接受治療的糖尿病小鼠，使用 linagliptin 可在不改變血壓、體重、血糖或是器官重量下，使腎臟的纖維化改善³⁸，這可能是因為減少腎絲球足細胞受損以及減少肌纖維母細胞轉變 (transformation) 的效果。在非糖尿病，單側輸尿管阻塞的動物模式中，使

用 DPP-4 抑制劑除了可減少尿中白蛋白量外，也可減少腎臟纖維化，這是因為 DPP-4 涉及轉化生長因子 -b (Transforming growth factors, 簡稱 TGF-b) 受體濃度及其與 TGF- β 受體蛋白的交互作用，最終讓 TGF- β 內皮細胞纖維化的訊息傳遞得以進行，因此抑制 DPP-4 是減緩糖尿病腎臟纖維化的治療方向之一⁴⁸。此外，在非糖尿病，腎臟缺血再灌流的動物模式中，vildagliptin 可以產生抗細胞凋亡、抗發炎以及抗氧化的腎臟保護效應⁴⁹。再者，DPP-4 抑制劑也可以降低以脂肪酸結合的白蛋白刺激老鼠近端小管細胞所產生的發炎反應，而達到腎臟保護的效果⁵⁰。

人體試驗顯示，對第 2 型糖尿病患者，以 linagliptin 治療 24 週^{52,53} 或 vildagliptin 治療 8 週⁵⁴ 都可以顯著減少尿中白蛋白量。另外，近期研究顯示，sitagliptin 比起傳統 sulfonylurea 能在獨立於血糖控制之下更有效地減少尿中白蛋白量⁵⁵。對於腎功能不全的第 2 型糖尿病患者來說，DPP-4 抑制劑的治療是相對安全的，可以有效地降低糖化血色素^{39,56-58}。根據近期研究顯示，對於本身已有心血管風險的病人使用大多數類型的 DPP-4 抑制劑並不會影響心血管事件的預後及心臟衰竭的風險⁵⁹⁻⁶²，但要注意的是，本身已患有慢性腎臟病或心臟衰竭的患者使用 saxagliptin 會增加因心臟衰竭而住院的風險^{56,62}。

二、似升糖素胜肽 -1 受體促進劑與類似物 (glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist and analogue)

GLP-1 是人體內最主要的腸泌素 (incretin) 之一，是從遠端迴腸及部分結腸所分泌的腸道荷爾蒙，GLP-1 會促進胰臟 β 細胞分泌胰島素並抑制胰臟 α 細胞分泌升糖素而使血中葡萄糖濃度降低，雖然 GLP-1 對於血糖的控制的確有很好的效果，但內生性的 GLP-1 會很快的被 DPP-4 所分解而轉變成不具生物活性的代謝產物，因此若要以 GLP-1 來達到血糖的控制就必須持續注射才能維持足夠的血中濃度以克服半衰期過短的問題，但如此在臨床上應用便受到限制。為改善此缺點，發展出升糖素胜肽 -1 類

似物 (GLP-1 analogue)，因其對 DPP-4 具有阻抗性，不會為其所分解，而使半衰期得以延長，在人體內就可維持較長時間的作用⁶³，便可應用於臨床上需長期控制血糖的第 2 型糖尿病患者。

雖然在腎臟已發現有 GLP-1 受體，但其精確的位置以及生理角色仍未完全釐清。GLP-1 對於腎臟功能的影響之一是 GLP-1 可透過抑制腎臟近端小管鈉氫離子交換幫浦而達到利鈉作用 (natriuresis)，因此可以部分解釋 GLP-1 受體激動劑 (GLP-1 receptor agonist) 可以控制高血壓的效果；此外，GLP-1 也可調節腎絲球濾過率，不過其機轉較複雜且未明確，且可能受到血糖的狀態影響⁶⁴。

在近期動物實驗結果顯示，GLP-1 類似物對於腎臟鈉離子和水份的調節具有益處，但過高濃度 GLP-1 類似物對於心血管系統具有急性心跳加快的負面效應⁶⁵；在 streptozotocin 誘發的糖尿病大鼠研究中，使用 liraglutide 可以透過由 Protein kinase A 媒介而抑制腎臟菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate，簡稱 NADP) 氧化酶而直接減少氧化壓力，因此對於糖尿病腎病變具有助益⁶⁶，此外，亦可透過降低 nuclear factor κ B (NF κ B) 路徑的表現而活化一氧化氮合成酶的活性而達到降低對腎臟的傷害⁶⁷。在另一個大鼠實驗結果顯示，單核球、巨噬細胞及腎絲球內皮細胞 (glomerular endothelial cells) 皆會表現 GLP-1 受體，而 GLP-1 類似物 exendin-4 可以直接作用於這些受體，而減少單核球或巨噬細胞所釋放的前發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines) 以及腎絲球內皮細胞上的細胞間附著因子 -1 (intercellular adhesion molecule-1，簡稱 ICAM-1)，透過這些直接作用於腎臟組織的效果就可以減緩早期糖尿病腎病變的惡化^{68,69}。

在人類腎隔細胞 (human mesangial cells，簡稱 HMC) 的研究中，GLP-1 類似物 exendin-4 可以抑制因為高血糖所導致的 HMC 增生，也抑制表現量被上調的轉化生長因子 - β_1 (Transforming growth factors，簡稱 TGF- β_1) 以及結締組織生長因子 (connective tissue growth factors)，因此

提供了 GLP-1 類似物可以作為抗纖維化藥物的證據⁷⁰。人類腎小管上皮細胞株在高糖濃度環境下會造成 GLP-1 受體表現降低並誘導細胞自噬 (autophagy) 的發生，而使用 GLP-1 類似物 liraglutide 可使這些狀況回復，因此 liraglutide 被認為具有保護腎臟的效果⁷¹。

關於人體試驗方面，第 2 型糖尿病患者即使腎臟重度功能不全的狀態下，單一劑量 GLP-1 類似物 liraglutide 藥物動力學研究結果是相對安全的，並未發現會造成腎功能進一步惡化的情形⁷²，而且可以顯著降低糖化血色素 ($P = 0.04$) 和身體質量指數 (Body mass index, BMI) ($P < 0.001$) 的程度並減緩腎病變的惡化 ($P = 0.02$)⁷³；此外，不論使用短期 (七週) 或長期 (一年) liraglutide 皆具有相似改善高過濾狀態的效果，還可顯著降低尿蛋白的排出率 ($P = 0.02$) 以及收縮壓 ($P = 0.048$)⁷⁴。根據 LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) 試驗結果顯示，對於具有高度心血管事件發生風險的第 2 型糖尿病患者，使用 liraglutide 比起使用安慰劑者有較低的心血管事件發生率及死亡率⁷⁵。

值得注意的是，不論具有活性的完整 GLP-1 或是其代謝產物，皆是經由腎臟代謝，因此在慢性腎臟病的患者會有藥物蓄積的可能⁷⁶，譬如 GLP-1 類似物 exenatide，在輕度及中度腎臟機能不全 (肌酸酐廓清率 creatinine clearance (Ccr) 介於 30-89 ml/min) 的病人並不需要調整藥量，但是使用在嚴重的腎臟機能不全 (Ccr < 30 ml/min) 的患者時，GLP-1 類似物所引起的噁心、嘔吐等腸胃道副作用會比較嚴重，因此不建議使用⁷⁷。

三、第 2 型鈉 - 葡萄糖轉運蛋白抑制劑 (sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors)

正常人類腎臟每天過濾 160 至 180 克葡萄糖，在近端小管經再吸收作用後使血糖回到全身血液循環，當身體處於高血糖狀態時，腎臟過濾和再吸收血糖的量會大幅增加，而位於近端小管前部的第 2 型鈉 - 葡萄糖轉運蛋白 (SGLT2) 是負責腎臟血糖再吸收的主要路徑，

亦有證據顯示高血糖會透過 SGLT2 和 p21 相關機轉路徑促使早期糖尿病腎病變的腎小管功能失常⁷⁸。若抑制 SGLT2 會增加尿中葡萄糖的排出，可達到降低血糖濃度以及體重減輕的效果⁷⁹，以減少早期糖尿病腎病變的惡化。近期研究結果也已顯示抑制 SGLT2 可以減少近端腎小管發炎和纖維化的反應，還可以降低腎絲球超過濾 (hyperfiltration) 以及尿中白蛋白量⁸⁰，SGLT2 抑制劑可產生滲透性利尿的情形而顯著降低血壓，也有減少血清脂肪的效果⁸¹。美國食品藥物管理局 (Food and Drugs Administration, 簡稱 FDA) 及其他國家已經核准使用 canagliflozin、dapagliflozin 以及 empagliflozin 等 SGLT2 抑制劑。

SGLT2 抑制劑的動物研究中，大鼠使用 SGLT2 抑制劑 luseogliflozin 比起使用胰島素更能有效減緩糖尿病腎病變的惡化，若 luseogliflozin 加上 ACEi lisinopril 的合併治療比起任兩者單一治療將更有效地降低腎絲球受損、腎臟纖維化以及腎小管壞死的程度⁸²，另外，大鼠以 phlorizin 抑制其 SGLT2 後不僅可以降低血糖，也可以減少氧化壓力 (oxidative stress) 的程度⁸³；近期動物研究結果顯示，empagliflozin 可以藉由抑制最終糖化蛋白 (advanced glycation end products, 簡稱 AGE) 的產生來治療已發生腎小管間質受損的糖尿病腎病變⁸⁴，其效應包括糖尿病相關腎絲球高過濾狀態的改善、尿中白蛋白量的排出減少以及腎臟發炎程度的降低^{85, 86}，此外，empagliflozin 可以加強胰島素敏感度，改善胰島素抗性⁸⁷。第 2 型糖尿病腎病變小鼠使用 tofogliflozin 8 週的研究結果顯示，SGLT2 抑制劑除了可以恢復胰臟貝他 (β) 細胞功能外，也可以有效避免腎臟功能惡化⁸⁸；相對地，在 5/6 腎臟切除模擬惡化中非糖尿病慢性腎臟病的大鼠研究中，dapagliflozin 的使用並未使腎絲球硬化、腎小管間質纖維化或前纖維化細胞激素 (profibrotic cytokines) 的程度減少，所以 SGLT2 抑制劑對於非糖尿病慢性腎臟病的腎臟保護作用仍有爭議⁸⁹。

在近期人類腎臟近端小管細胞的實驗結果顯示，empagliflozin 可藉著阻斷葡萄糖轉運蛋

白而降低因高血糖所誘導的發炎和纖維化的指標，另外，empagliflozin 不改變 SGLT1/GLUT2 的表現量⁹⁰。

關於 SGLT2 抑制劑的人體研究，在 252 位中等程度腎功能不全且血糖控制不佳的第 2 型糖尿病患者雙盲隨機臨床試驗中，dapagliflozin 的使用並沒有明顯改善血糖的控制，但可以有效減少體重及降低血壓⁹¹。近期 EMPA-REG OUTCOME 隨機試驗結果顯示，已有高度心血管疾病風險的第 2 型糖尿病患者使用 empagliflozin 比起安慰劑組能更顯著減緩腎臟疾病的惡化 (Hazard Ratio:0.61, $P < 0.001$)，也能降低 55% 臨床上與腎臟相關事件 (如惡化至需腎臟替代治療等) 的相對風險，但白蛋白尿的排出率則沒有達到顯著差異⁹²。此外，近期整合分析研究結果顯示，SGLT2 抑制劑可顯著降低總死亡率、主要心血管事件死亡、心肌梗塞及心衰竭的風險⁹³。

SGLT2 抑制劑最常見的副作用包括女性生殖道黴菌感染、泌尿道感染以及排尿次數的增加⁹⁴，此外也有研究指出，SGLT2 抑制劑會增加 ketoacidosis 的機會，可能的因素包括胰島素不足所導致抑制脂肪分解和酮體生成的減少或是升糖素的增加⁹⁵。近期有關 canagliflozin 及 ipragliflozin 效益、安全性及藥物動力學的研究結果顯示，canagliflozin 使用的初期會發生暫時性 GFR 下降的情形，一般來說這樣的變化是相對穩定的，而且在停藥之後會改善或恢復至正常⁹⁶；然而，SGLT2 抑制劑的排除會隨著腎臟功能的降低而減少，因此對於重度腎功能不全 ($Ccr < 30 \text{ ml/min}$) 的患者不建議使用 SGLT2 抑制劑⁸¹。此外，有研究顯示使用 dapagliflozin 的患者會增加乳癌和膀胱癌的機會，不過在統計學上並未達到顯著意義，且在後續的臨床試驗中被認為是因為實驗誤差所導致的結果，這部份仍有待進一步的研究加以確認⁹⁴。

結 論

糖尿病腎疾病，常發生在長期血糖控制不佳的患者，是造成這類病患死亡、導致末期腎疾病的主因，因此糖尿病腎疾病的預防與治療

不可輕忽。許多研究已證實糖尿病腎疾病的危險因子，包括種族、性別、白蛋白尿的出現、高血糖、高血壓、高血脂、吸菸和基因等；因此，應加強危險因子的預防及治療以減少糖尿病腎疾病所帶來的不良預後；對第2型糖尿病患者，血糖的控制可避免併發症的發生並減緩腎功能的惡化，雖然過去已有多種降血糖藥物，但血糖可以達到控制標準的患者仍有限，此外，這些傳統降血糖藥物的低血糖和體重增加等副作用也會使得血糖的治療受到限制，因此需更新式的藥物及治療方式來改善血糖控制，以避免進一步腎病變的發生及惡化；目前認為較新型的降血糖藥物對第2型糖尿病患者，除降低血糖的作用外，對於腎臟本身也有其特別的好處，這些新藥物包括 DPP4 抑制劑、GLP-1 受體促進劑或類似物以及 SGLT2 抑制劑。近年來許多關於這些藥物的細胞實驗、動物實驗以及人體試驗相關的研究成果顯示這些新藥有降糖以外腎臟保護的效果，而且皆有獨立於血糖控制以外的抗腎臟發炎及抗腎臟纖維化的作用，但未來仍須更嚴謹或更大型的研究以確定在臨床上長期使用這些藥物的效益及安全性。

參考文獻

- Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
- Kim S, Kim SJ, Yoon HE, et al. Fimasartan, a novel angiotensin-receptor blocker, protects against renal inflammation and fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction: The possible role of nrf2. *Int J of Med Sci* 2015; 12: 891.
- Huang YY, Lin KD, Jiang YD, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in taiwan: An analysis of the nationwide data for 2000-2009. *J Formos Med Assoc.* 2012; 111: 637-44.
- Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596-605.
- Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: A 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; 25: 859-64.
- Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1811-5.
- Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney Int* 2015; 87: 417-26.
- Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517-23.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
- Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: Results and projections from the steno-2 study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1510-5.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: A meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011; 54: 25-31.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
- Parving H-H. Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60: 2041-55.
- Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type ii diabetes. *American Journal of Kidney Diseases* 1996; 27: 167-94.
- Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetologica* 2014; 51: 905-15.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The united kingdom prospective diabetes study (ukpds 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
- Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care* 2014; 37: 1660-67.
- Wang P, Lau J, Chalmers T. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type i diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-09.
- Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1242-46.
- Control TD, Group CDR. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
- Group DER. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366.
- Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1576-81.
- Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control the international diabetes management practice study (idmps). *Diabetes Care* 2009; 32: 227-33.

25. Araki S-i, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2983-87.
26. Stehouwer CD, Gall M-A, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving H-H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002; 51: 1157-65.
27. Consortium CKDP. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
28. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517-23.
29. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm--2015 executive summary. *Endocr Pract* 2015; 21: 1403-14.
30. Blundell JE, Naslund E. Glucagon-like peptide-1, satiety and appetite control. *Br J Nutr* 1999; 81: 259-60.
31. Edholm T, Degerblad M, Gryback P, et al. Differential incretin effects of gip and glp-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1191-200, e315.
32. Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase iv inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 87-100.
33. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, et al. Dipeptidyl peptidase iv inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 248-55.
34. Sun AL, Deng JT, Guan GJ, et al. Dipeptidyl peptidase-iv is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 301-8.
35. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase iv (cd26)--role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999; 85: 9-24.
36. Stefanovic V, Ardaillou N, Vlahovic P, Placier S, Ronco P, Ardaillou R. Interferon-gamma induces dipeptidylpeptidase iv expression in human glomerular epithelial cells. *Immunology* 1993; 80: 465-70.
37. Yang J, Campitelli J, Hu G, Lin Y, Luo J, Xue C. Increase in dpp-iv in the intestine, liver and kidney of the rat treated with high fat diet and streptozotocin. *Life Sci* 2007; 81: 272-9.
38. Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. Linagliptin-mediated dpp-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014; 63: 2120-31.
39. Kothny W, Lukashevich V, Foley JE, Rendell MS, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A randomised clinical trial. *Diabetologia* 2015; 58: 2020-6.
40. Mega C, de Lemos ET, Vala H, et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 162092.
41. Vavrinec P, Henning RH, Landheer SW, et al. Vildagliptin restores renal myogenic function and attenuates renal sclerosis independently of effects on blood glucose or proteinuria in Zucker diabetic fatty rat. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 836-44.
42. Tofovic DS, Bilan VP, Jackson EK. Sitagliptin augments angiotensin ii-induced renal vasoconstriction in kidneys from rats with metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 689-91.
43. Alter ML, Ott IM, von Websky K, et al. Dpp-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2012; 36: 119-30.
44. Tsuprykov O, Ando R, Reichetzedler C, et al. The dipeptidyl peptidase inhibitor linagliptin and the angiotensin ii receptor blocker telmisartan show renal benefit by different pathways in rats with 5/6 nephrectomy. *Kidney Int* 2016; 89: 1049-61.
45. Sharkovska Y, Reichetzedler C, Alter M, et al. Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy. *J Hypertens* 2014; 32: 2211-23; discussion 23.
46. Jung E, Kim J, Ho Kim S, Kim S, Cho MH. Gemigliptin improves renal function and attenuates podocyte injury in mice with diabetic nephropathy. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 116-24.
47. Sakai M, Uchii M, Myojo K, Kitayama T, Kunori S. Critical role of renal dipeptidyl peptidase-4 in ameliorating kidney injury induced by saxagliptin in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 109-15.
48. Shi S, Srivastava SP, Kanasaki M, et al. Interactions of dpp-4 and integrin beta1 influences endothelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2015; 88: 479-89.
49. Glorie LL, Verhulst A, Matheeußen V, et al. Dpp4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303: F681-8.
50. Tanaka Y, Kume S, Chin-Kanasaki M, et al. Renoprotective effect of dpp-4 inhibitors against free fatty acid-bound albumin-induced renal proximal tubular cell injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 539-45.
51. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 947-54.
52. Hoher B, Reichetzedler C, Alter ML. Renal and cardiac effects of dpp4 inhibitors--from preclinical development to clinical research. *Kidney Blood Press Res* 2012; 36: 65-84.
53. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36: 3460-8.
54. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: A pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 443-50.
55. Goldshtein I, Karasik A, Melzer-Cohen C, et al. Urinary

- albumin excretion with sitagliptin compared to sulfonylurea as add on to metformin in type 2 diabetes patients with albuminuria: A real-world evidence study. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1354-9.
56. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
57. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: Observations from the savor-timi 53 trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 696-705.
58. Chen M, Liu Y, Jin J, He Q. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus patients with severe renal impairment: A meta-analysis. *Ren Fail* 2016; 38: 581-7.
59. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1085-92.
60. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-42.
61. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-35.
62. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: A comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 57.
63. Appel SJ. Tapping incretin-based therapy for type 2 diabetes. *Nursing* 2011; 41: 49-51.
64. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, et al. Activation of glp-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308: F867-77.
65. Zhou X, Huang CH, Lao J, et al. Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 29.
66. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. Glp-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase a-mediated inhibition of renal nad(p)h oxidases. *Metabolism* 2012; 61: 1422-34.
67. Zhou SJ, Bai L, Lv L, et al. Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor-kappa pathway. *Mol Med Rep* 2014; 10: 2587-94.
68. Koder R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 965-78.
69. Park CW, Kim HW, Ko SH, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1227-38.
70. Li W, Cui M, Wei Y, Kong X, Tang L, Xu D. Inhibition of the expression of tgf-beta1 and ctgf in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30: 749-57.
71. Zhao X, Liu G, Shen H, et al. Liraglutide inhibits autophagy and apoptosis induced by high glucose through glp-1r in renal tubular epithelial cells. *Int J Mol Med* 2015; 35: 684-92.
72. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the glp-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 898-905.
73. Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 57-61.
74. von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, Persson F, Rossing P. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (glp-1 ra): Long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 670-4.
75. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
76. Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, et al. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53: 654-62.
77. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 317-27.
78. Kitada K, Nakano D, Ohsaki H, et al. Hyperglycemia causes cellular senescence via a sgt2- and p21-dependent pathway in proximal tubules in the early stage of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 604-11.
79. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of sgt2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 2015; 66: 255-70.
80. Komala MG, Panchapakesan U, Pollock C, Mather A. Sodium glucose cotransporter 2 and the diabetic kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 113-9.
81. Lovshin JA, Gilbert RE. Are sgt2 inhibitors reasonable anti-hypertensive drugs and renoprotective? *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 551.
82. Kojima N, Williams JM, Takahashi T, Miyata N, Roman RJ. Effects of a new sgt2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in t2dn rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 464-72.
83. Osorio H, Coronel I, Arellano A, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibition prevents oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 542042.
84. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, Nakamura N, Yamagishi S. Empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing ages-receptor axis. *Horm Metab Res* 2015; 47: 686-92.
85. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. Sgt2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: F194-204.

86. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, et al. The sgl2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in btbr ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: F317-25.
87. Kern M, Kloting N, Mark M, Mayoux E, Klein T, Bluher M. The sgl2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. *Metabolism* 2016; 65: 114-23.
88. Nagata T, Fukuzawa T, Takeda M, et al. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *Br J Pharmacol* 2013; 170: 519-31.
89. Zhang Y, Thai K, Kepecs DM, Gilbert RE. Sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibition does not attenuate disease progression in the rat remnant kidney model of chronic kidney disease. *PLoS One* 2016; 11: e0144640.
90. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of sgl2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One* 2013; 8: e54442.
91. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-71.
92. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.
93. Savarese G, D'Amore C, Federici M, et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 220: 595-601.
94. Halimi S, Verges B. Adverse effects and safety of sgl-2 inhibitors. *Diabetes Metab* 2014; 40(Suppl 1): S28-34.
95. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Sgl2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2849-52.
96. Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 2219-31.
97. Gall MA, Rossing P, Skott P, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in european type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61.
98. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 1403-10.
99. Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, et al. Clustering of albumin excretion rate abnormalities in caucasian patients with niddm. The italian niddm nephropathy study group. *Diabetologia* 1997; 40: 816-23.
100. So W, Ma R, Ozaki R, et al. Angiotensin-converting enzyme (ace) inhibition in type 2, diabetic patients--interaction with ace insertion/deletion polymorphism. *Kidney Int* 2006; 69: 1438-43.
101. Rurali E, Noris M, Chianca A, et al. Adamts13 predicts renal and cardiovascular events in type 2 diabetics and response to therapy. *Diabetes* 2013; 62: 3599-609.
102. Parving H-H, Rossing P, Hommel E, Smidt UM. Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: Ten years' experience. *Am J Kidney Diseases* 1995; 26: 99-107.
103. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type 2: Effect of ace inhibitors. *Kidney Int* 1995; 47: 907-10.
104. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: The preventing early renal function loss (perl) allopurinol study. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 550-9.
105. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997; 51: 1669-77.
106. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 701; author reply 01.

Benefits and Limitations of Incretin-Based Therapies and Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors on Diabetic Kidney Disease

Yi-Chih Lin¹, and Shao-Yu Yang²

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Taipei Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan;

²Division of Nephrology, Department of Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Diabetic kidney disease (DKD) is one of major causes of mortality in patients with diabetes mellitus and is also the leading cause of end-stage renal disease in the world. DKD is a clinical syndrome, characterized by persistent albuminuria (daily urine protein loss >300 minigram), declined glomerular filtration rate, arterial pressure elevation, increase cardiovascular events and mortality rate. In Taiwan, the major group of incidental dialysis is patients with diabetes mellitus. The number of receiving dialysis patients with diabetes mellitus is still increasing up to date. Besides, patients with diabetes and receiving dialysis have higher mortality than those without diabetes. Risk factors of DKD include ethnicity, sex, albuminuria, hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, hypercholesterolemia, smoking, gene susceptibility, etc. More recent researches have proved that adequate blood sugar control prevents from occurrence of complications and relieve progression of DKD. Although there are many kinds of blood glucose-lowering drugs in the past decades, the number of people achieving goals of blood sugar control is still limited. Moreover, the side effects of these drugs, such as hypoglycemia and weight gain restrict the blood glucose control. Hence, novel blood glucose-lowering drugs and options were developed in recent years for prevention of progressive nephropathy. This article emphasizes on benefits and limitations of incretin-based therapies and sodium-glucose transporter 2 inhibitors by reviewing current animal, laboratory and human researches. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 248-260)