

探討 SGLT2 抑制劑對於第 2 型糖尿病合併慢性腎疾病的影響與安全性

吳芳仁 彭姿蓉 左瑞美

佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院 藥學部

摘要

糖尿病是慢性腎臟疾病的主要原因之一，SGLT2 抑制劑為治療第 2 型糖尿病的新型口服降血糖藥物，臨床研究顯示 SGLT2 抑制劑可以減緩腎臟疾病的進展，本文回顧探討近期國內外相關文獻，以評估 SGLT2 抑制劑對於第 2 型糖尿病慢性腎疾病患者的療效及安全性。

關鍵詞：慢性腎臟病 (Chronic kidney disease, CKD)
糖尿病 (Diabetes mellitus)
第 2 型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2 inhibitors)

前言

糖尿病是盛行的高慢性代謝性疾病，據統計，2014 年全球成人人口中，約有 8.5% 患有糖尿病 (超過 4.2 億人)¹，其中大約 40% 以上的糖尿病人會併發為慢性腎臟疾病²，導致生活品質降低進而洗腎、換腎以及生命損失。在台灣，根據衛生福利部統計指出，糖尿病位居 106 年國人十大死亡原因第五位，有高達 9,845 人因糖尿病而死亡³，同時位居造成末期腎臟病患洗腎原因的第一名⁴。

SGLT2 (sodium-glucose co-transporters 2) 為第 2 型鈉 - 葡萄糖共同運轉蛋白，最主要密集分布於腎臟近端腎小管，一般健康成年人飲食中的葡萄糖，經過腎絲球過濾後，與鈉離子皆利用主動運輸再吸收回到細胞內，其中 90% 左右的葡萄糖，是藉由 SGLT2 運輸蛋

白再吸收 (reabsorption)，一般正常健康人的尿液中不會有葡萄糖存在⁵，但是當身體血糖長期過高時，血液中葡萄糖與鈉經由 SGLT2 路徑大量回收，同時入球小動脈擴張 (afferent arteriole vasodilation)，腎絲球濾過率 (glomerular filtration rate, GFR) 升高，由於鈉離子的濃度偏低，位於遠端小管 (distal convoluted tubule) 緻密斑 (macula densa) 感受不到鈉離子濃度，腎小管腎絲球回饋機制 (tubuloglomerular feedback, TGF) 被抑制，長期腎絲球的過度過濾狀況，造成腎臟濾膜損傷，進而產生蛋白尿及腎功能惡化⁶。

SGLT2 抑制劑為新一代降血糖藥物，作用機轉是透過抑制位於腎臟近端腎小管 (proximal tubule) 的 SGLT2 運輸蛋白，減少腎臟對已過濾之葡萄糖與鈉再吸收 (proximal tubular reabsorption)，進而透過尿液排出葡萄

糖 (renal glucose excretion)，導致排鈉利尿作用 (natriuresis)，同時促使入球小動脈收縮 (afferent arteriole constriction)，增加緻密斑感受鈉和氯離子，腎小管腎絲球回饋機制恢復調控，達到降血糖之療效，由於同時可降低腎小球內血壓、減少蛋白尿、減緩腎絲球高過濾率 (renal hyperfiltration)⁷，因此可能具有減緩或改善糖尿病腎臟病變的作用⁸。

根據 Komoroski 等學者研究指出，給予第二型糖尿病患口服 dapagliflozin，24 小時後約可增加 40 mEq 的尿鈉排泄⁹，其次，SGLT2 抑制劑可改善腎臟細胞的發炎反應，調節腎素-血管收縮素系統作用 (renin-angiotensin system)，調整腎臟大小血管的血流量 (hemodynamic changes)，減少血液循環中可利用的碳水化合物和脂肪生成 (lipogenesis)，並減少依賴脂肪組織之細胞激素 (cytokine) 生成，改善氧化壓力平衡 (oxidative balance)，降低腎絲球內壓力 (intraglomerular pressure)、高過濾率 (renal hyperfiltration) 和血漿容量，達到減少蛋白尿、降低前負荷和血壓下降，減緩 eGFR (estimated glomerular filtration rate，腎絲球濾過率估計值) 損失和降低血糖的效果⁵，SGLT2 抑制劑約可使 HbA1c 降低，同時減輕體重，並減緩早期糖尿病腎病變，2018 年美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 年會中建議，將

表一：SGLT-2 抑制劑保護心腎的可能機制⁶

參數	機轉
Renal hemodynamics	降低腎絲球高血壓 (glomerular hypertension)
Albuminuria	減少蛋白尿 30%-50%
Inflammation	減少 MCP-1, IL-6, NF-κB, ROS
Natriuresis	增加 proximal natriuresis (FENa+)
Blood pressure	降低血壓 4-6 mmHg
HbA1c	降低糖化血色素
Weight	減輕體重

[註] MCP-1：單核細胞趨化因子 -1 (monocyte chemoattractant protein-1)；IL-6：介白素 -6 (interleukin-6)；NF-κB：nuclear factor κB；ROS：活性氧 (reactive oxygen species)；FENa：鈉排出率 (fractional excretion of sodium)。

SGLT2 抑制劑列入預防糖尿病腎病變惡化的藥物之一¹⁰，另外，SGLT2 抑制劑的降血壓效果，也與減少心血管和腎臟疾病密切相關，相關機制詳列於表一^{6,11}。

第一個 SGLT2 抑制劑 canagliflozin 於 2013 年通過美國食品藥物管理局 (Food and Drugs Administration，簡稱 FDA) 核准上市，2014 年 1 月、8 月及 2017 年則分別通過 dapagliflozin、empagliflozin 和 ertugliflozin 核准；目前台灣核准 canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin 及 ertugliflozin 4 種 SGLT2 抑制劑藥品，全部是一天一顆的口服劑型¹²。

關於 SGLT2 抑制劑用於糖尿病慢性腎病變的相關臨床試驗

關於 EMPA-REG OUTCOMES 臨床試驗 (Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus) 之研究報告，Wanner 等學者於 2015 年發表在新英格蘭醫學期刊 (the New England Journal of Medicine, NEJM)，該研究為一項多中心、多國、隨機分組、雙盲及平行組別試驗，每天隨機分派給予 empagliflozin 10 mg、25 mg 或安慰劑，總共收納 4687 位具有高度心血管疾病風險 (包括心肌梗塞、中風、冠狀動脈疾病症狀、不穩定型心絞痛伴隨冠狀動脈疾病症狀及阻塞性周邊動脈疾病等) 的第 2 型糖尿病患，以及 2333 位安慰劑對照組，結果 empagliflozin 顯著降低接受治療的第 2 型糖尿病患心血管死亡風險達 38%，另外，腎臟療效指標 (incident or worsening nephropathy) 為腎病變惡化至顯著蛋白尿 (每天尿中蛋白量超過 300 mg)，在接受 empagliflozin 具心血管風險的第二型糖尿病患治療組及安慰劑組分別為 12.7% (525/4124 人) 及 18.8% (388/2061 人)，相對風險比 (Hazard Ratio, HR) 為 0.61 (95% CI: 0.53-0.70, $p < 0.001$)，顯示接受 empagliflozin 治療組 (10 mg 或 25 mg) 比起安慰劑組降低 39% 發生腎臟病變或惡化的風險，即具有顯著減緩腎臟疾病惡化效果，同時，Empagliflozin 組和安慰劑組之血清肌酸酐值升高兩倍 (doubling of serum creatinine) 的結果分別為 1.5% (70/4645 人) 以及

2.6% (60/2323 人) (HR: 0.56, 95% CI: 0.39-0.79, $p < 0.001$)，即 empagliflozin 治療組相對風險降低 44%¹³。

最近，Canagliflozin 在 CANVAS (canagliflozin cardiovascular assessment study) 之臨床研究，Neal 等學者發表在 2017 年 NEJM 期刊，使用 canagliflozin 治療相較於安慰劑來說，明顯降低白蛋白尿的進展 (progression of albuminuria) (HR: 0.73, 95% CI: 0.67-0.79)¹⁴；另外 Neuen 等學者於 2018 年 Circulation 期刊，表示 10142 位第二型糖尿病中 2039 位 (20.1%) 病患，為腎絲球濾過率估算值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 30 ml/min/1.73m² (N = 5812) 且小於 60 ml/min/1.73m² 的慢性腎臟病患，同時患者中 71.6% 具有心血管疾病，結果以腎臟方面複合型療效指標 (renal composite outcome)，包括白蛋白尿減少、持續減少 40% 慢性腎病變的進展、末期腎病變、或是因為腎病事件而死亡，比較接受 canagliflozin 治療組與腎功能正常的安慰組，顯示 eGFR 在 30~60 間的糖尿病患接受 canagliflozin 治療，可以降低 40% 腎臟病

變惡化的風險 (HR: 0.60, 95% CI: 0.47-0.77)，用藥安全性亦無不同¹⁵，然而目前 canagliflozin 藥品仿單中註明“病人的 eGFR 如果持續低於 45 ml/min/1.73m²，不建議使用 canagliflozin”¹⁶。

再者，關於 dapagliflozin 用於糖尿病患的大型隨機分配、雙盲、安慰劑對照第三期臨床試驗 (DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin effect on cardiovascular events, NCT01730534)，Wiviott 等學者發表於 2018 年 NEJM 期刊，該試驗在 33 個國家 882 個地點完成，病患隨機雙盲分配每天給予 dapagliflozin 10 mg 或是安慰劑，患者的 eGFR 平均值為 85.2 ml/min/1.73m²，其中以腎臟為試驗終點 (renal composite outcome) 之次要預後指標 (secondary efficacy outcomes)，為進入實驗到第一次發生以下事件的時間，包括：持續減少 40% 慢性腎病變的進展 (持續減少到小於 60 ml/min/1.73m²)、末期腎病變 (end-stage kidney disease, ESRD) 或是因為腎病、心血管而死亡，結果使用 dapagliflozin 治療相較於安慰劑，降低了整體腎臟病變風險 34% (HR: 0.76, 95% CI: 0.67-0.87)，同時，使用 dapagliflozin 能

表二：SGLT-2 抑制劑用於糖尿病慢性腎病變患者的相關臨床試驗

研究名稱	CANVAS Program ¹⁵	DECLARE-TIMI 58 ¹⁷	EMPA-REG ¹³	VERTIS-RENAL ¹⁸
藥物	Canagliflozin vs 安慰劑	Dapagliflozin vs 安慰劑	Empagliflozin vs 安慰劑	Ertugliflozin vs 安慰劑
研究對象	糖尿病併高心血管疾病風險	糖尿病併高心血管疾病風險	糖尿病併高心血管疾病風險	糖尿病併第三期慢性腎臟病
納入條件 (N = 總人數)	eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m ² (N = 10142)	eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m ² (N = 17160)	eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m ² (N = 7020)	eGFR ≥ 30 to < 60 ml/min/1.73m ² (N = 468)
劑量	100 mg/d vs 300 mg/d vs 安慰劑	10 mg/d vs 安慰劑	10 mg/d vs 25 mg/d vs 安慰劑	5 mg/d vs 15 mg/d vs 安慰劑
研究終點為腎臟不良事件	進展到白蛋白尿，eGFR 持續減少 40% 的進展，導致需要腎臟替代療法或因腎臟疾病而死亡	複合療效終止點包括 (eGFR 持續減少 40% 至小於 60 ml/min/1.73m ² 以及 / 或末期腎病變，或因為腎臟、心血管疾病死亡)	發生白蛋白尿，血清肌酸酐值升高兩倍，或導致需要腎臟替代療法，或因腎臟疾病而死亡	第 26 和 52 週評估慢性腎臟病第 3A 期 (eGFR ≥ 45 至 < 60 mL/min/1.73m ²)
腎臟不良事件	Canagliflozin 治療組減緩 40% 慢性腎病變的進展 (HR: 0.60, 95% CI: 0.47-0.77)	Dapagliflozin 相較於安慰劑，降低整體腎臟病變風險 24% (HR: 0.76, 95% CI: 0.67-0.87)	Empagliflozin 治療組降低 44% 血清肌酸酐值升高兩倍的相對風險 (1.5% vs 2.6%)，同時降低 38% 發生大量白蛋白尿的相對風險 (11.2% vs 16.2%)	Ertugliflozin 治療組 44-47% 患者在基準點是正常白蛋白尿；第 52 週時，沒有患者從原本正常的白蛋白尿轉變到大量白蛋白尿

[註] HR: Hazard Ratio.

維持較低的糖化血色素 (減少 0.42%) 與較低的收縮壓 (減少 2.7 mmHg) 及舒張壓 (減少 0.7 mmHg)¹⁷。

最近，美國 Grunberger 等學者，發表關於 ertugliflozin 用於 468 位糖尿病併有第三期慢性腎臟病 (eGFR 30-60 ml/min/1.73m²) 患者之臨床試驗 VERTIS-RENAL (the renal outcomes of ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease)，此研究為一項隨機分組、雙盲、安慰劑對照及平行組別第 3 期試驗，其中治療組 158 位患者每天給予 ertugliflozin 5 mg，另外 155 位給予 15 mg，安慰劑對照組有 154 位，結果治療組中約有 44-47% 的患者在基準點是正常尿蛋白，但是相對於對照組，治療組中少數病人有微量白蛋白尿 (microalbuminuric)，較多病人有巨量白蛋白尿 (macroalbuminuric)；到第 52 週時，治療組和對照組有相似比例的病人，從基準點的正常白蛋白尿，轉變為微量白蛋白尿，沒有患者從原本正常的白蛋白尿狀況轉變為巨量白蛋白尿，該研究顯示 ertugliflozin 不會增加糖尿病合併第三期慢性腎臟病患之尿蛋白¹⁸。

關於 SGLT2 抑制劑之藥物不良反應

根據 Neal 等學者發表在 2017 年 NEJM 期刊，使用 canagliflozin 的嚴重副作用比安慰劑少 (HR: 0.93, 95% CI: 0.87-1.00)，但是發生截肢 (amputation) 的風險，從每 1000 病人年 (patient-years) 3.4 次增加到 6.3 次 (HR: 1.97, 95% CI 1.41-2.75)；另外，接受 canagliflozin 治療發生骨折的機率 (rate of all fractures) 每 1000 病人年 15.4 次，高於安慰劑組每 1000 病人年 11.9 次 (HR: 1.26, 95% CI 1.04-1.52)¹⁴。

另外，Wiviott 等學者發表於 2018 年 NEJM 期刊，關於 dapagliflozin 用於糖尿病患的 DECLARE-TIMI 58 第三期臨床試驗，其中使用 dapagliflozin 治療組相較安慰劑組有偏高的酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis) 風險 (0.3% vs. 0.1%; HR: 2.18, 95% CI 1.10-4.30, p = 0.02)，同時因為生殖器感染 (genital infection) 導致停藥或是嚴重副作用的風險也明顯增加 (HR: 8.36, 95%

CI 4.19-16.68, p < 0.001)，但是實驗過程中有六起嚴重的會陰部壞死性筋膜炎 (Fournier's gangrene)，其中一起發生在 dapagliflozin 治療組，五起發生在安慰劑組，最後，截肢和骨折等副作用的風險，治療組和安慰劑組別則沒有明顯差異¹⁷。

美國食品藥物管理局在 2013 年 3 月至 2018 年 5 月期間，報導第二型糖尿病患因為使用 SGLT2 抑制劑類藥品數個月後，發生 12 例罕見但嚴重感染的會陰部壞死性筋膜炎案例，其中包含 7 位男性與 5 位女性，並且 12 位個案均需住院且接受手術治療，同時部分病人出現併發症，1 位患者死亡，因此美國 FDA 於 107 年 8 月 29 日發佈關於使用 SGLT2 抑制劑類藥品治療糖尿病，曾發生生殖器區域出現罕見但嚴重之感染的 Fournier's gangrene 藥物安全警訊¹⁹。雖然我國目前尚未有使用 SGLT2 抑制劑類藥品發生會陰部壞死性筋膜炎之不良反應通報案例，食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 亦於 107 年 10 月公告「SGLT2 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表」，同時針對是否更新 SGLT2 抑制劑類藥品之中文仿單以包含上述安全資訊加以評估²⁰。

美國 FDA 於 2016 年曾針對 canagliflozin 和 dapagliflozin 發佈急性腎損傷的可能風險²¹，TFDA 隨後亦針對 SGLT2 抑制劑藥品可能引起急性腎衰竭的風險，發佈「藥品安全資訊風險溝通表」，因此糖尿病患者服用 SGLT2 抑制劑，應持續追蹤腎功能等，或是注意多喝水以降低不良反應的發生，另外，由於 SGLT2 抑制劑透過尿液排除葡萄糖，可能會造成急性脫水，因此，對於腎功能不全患者須注意監測 eGFR 數值，本類藥品禁用於血液透析或是 eGFR < 30 ml/min/1.73m² 之重度腎功能不全病患，詳如表三。

關於 SGLT2 抑制劑用於糖尿病慢性腎病變的進行中臨床試驗

關於 canagliflozin 的大型臨床試驗 CRE-DENCE (the Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical

表三：SGLT2 抑制劑用於腎功能不全患者的建議調整劑量¹²

參數	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin
用量	100-300 mg	5-10 mg	10-25 mg	5-15 mg
慢性腎病的調整劑量 (eGFR < 60 ml/min/1.73m ²)	100 mg; eGFR 45 至 < 60 ml/min/1.73m ² ; 不建議用於 eGFR < 45 ml/min/1.73m ²	不建議開始或繼續使用於 eGFR 介於 30- 60 ml/min/1.73m ²	不建議用於 eGFR < 45 ml/min/1.73m ²	不建議開始或繼續使用於 eGFR 介於 30- 60 ml/min/1.73m ²
禁用規範	患者 eGFR 小於 30 ml/min/1.73m ² 或接受透析治療			

〔註〕 eGFR: estimated glomerular filtration rate.

表四：SGLT2 抑制劑用於糖尿病患之進行中的臨床試驗

試驗名稱	CREDESCENCE ^{6,23}	DAPA-CKD ^{6,23}	VERTIS-CV ²²
藥物	Canagliflozin vs 安慰劑	Dapagliflozin vs 安慰劑	Ertugliflozin vs 安慰劑
研究對象	患有心血管疾病的第 2 型糖尿病患者	患有心血管疾病的第 2 型糖尿病或非糖尿病患者	患有心血管疾病的第 2 型糖尿病患者
納入病患 eGFR (N)	≥ 30 to < 90 ml/min/1.73m ² (N = 4461)	≥ 25 to < 75 ml/min/1.73m ² (N = 4000)	≥ 30 to < 60 ml/min/1.73m ² (N = 8238)
劑量	100 mg/d vs 安慰劑組	10 mg/d vs 安慰劑組	5 mg/d vs 15 mg/d vs 安慰劑組
腎臟事件為研究終止點	複合症狀包括發生末期腎病變、血清肌酸酐值升高兩倍、或因心臟 / 腎臟疾病而死亡	複合症狀包括發生末期腎病變、eGFR 持續下降 50%、或因腎臟疾病而死亡	複合症狀包括血清肌酸酐值升高兩倍、接受血液透析 / 換腎、或因腎臟疾病而死亡
結果	研究尚未發表，預計 2019 年完成收案。	研究尚未發表，預計 2020 年完成收案。	研究尚未發表，預計 2019 年完成收案。

〔註〕 eGFR: estimated glomerular filtration rate.

Evaluation trial, NCT02065791)，目的在比較糖尿病腎病變患者接受 canagliflozin 100 mg 治療，相較安慰劑組對於延緩心腎疾病惡化的療效和安全性，該項多國、隨機分組、安慰劑對照之研究，將收納 4461 位第 2 期或 3 期糖尿病腎病變 (eGFR: 30-90 ml/min/1.73m²) 併有大量白蛋白尿 (macroalbuminuria) 患者，腎臟方面的主要複合型療效指標 (primary composite endpoints) 包括末期腎病變、血清肌酸酐值升高兩倍、或是因為腎臟、心血管疾病事件死亡，本研究預計於 2019 年完成收案^{6,23}。

其次，DAPA-CKD 第三期臨床試驗 (the Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease, NCT03036150)，目的在評估隨機給予 dapagliflozin 10 mg，對於具有第 2 期或 3 期慢性腎臟疾病 (eGFR ≥ 25 to ≤ 75 ml/min/1.73m²) 的

第二型糖尿病病人或非糖尿病患者，延緩腎臟疾病進展之療效和安全性，主要複合型療效指標包括末期腎病變、eGFR 持續下降大於或等於 50%、或是因為腎臟、心血管疾病事件死亡，本研究預計於 2020 年完成收案^{6,23}。

另一項正在進行中的 VERTIS-CV (the Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, NCT01986881)，該項雙盲、安慰劑對照組之研究，預計收納 8238 位病患，其中以腎臟為試驗終點之次要指標，在於比較接受 ertugliflozin 治療之第 2 型糖尿病患者，發生下列事件：一、第一次因為心臟衰竭發生致死或是住院；二、心血管疾病導致死亡；三、腎臟疾病導致致死、洗腎 / 移植、或是血清肌酸酐值升高兩倍，是否較優於安慰劑組 (superiority)，本研究預計於 2019 年 9 月完成收案²²。

結論

綜合目前國內外臨床研究顯示，新一代作用機轉之口服降血糖藥物 SGLT2 抑制劑，在腎功能允許之前提下，對於第 2 型糖尿病患者，具有減少整體心血管事件風險、降低腎臟疾病發生和腎病變惡化等益處，但是尚有若干進行中的臨床試驗，可能存在未知的不良反應風險，因此 SGLT2 抑制劑對於第 2 型糖尿病慢性腎疾病的療效與安全性，仍待更多的上市後臨床用藥經驗與大型研究發表，以確保患者用藥安全。

參考文獻

- World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: 2016. [accessed 25 Jan 2019]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S14-S80.
- 衛生福利部統計處。中華民國 106 年國人主要死因統計結果分析。 <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1776-113.html>。
- Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(Suppl 2): 3-9.
- Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018; 234: 223-30.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94: 26-39.
- DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 11-26.
- 郝立智，張雅琦，楊純宜等。2018 年美國糖尿病學會針對糖尿病腎病變之標準治療建議。 *內科學誌* 2018; 29: 250-61.
- Komorowski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 513-9.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-701.
- Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60: 215-25.
- Cruz JE, Ahuja T, Bridgeman MB. Renal and Cardiac Implications of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: The State of the Science. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 1238-49.
- 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.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. *Circulation* 2018; 138: 1537-50.
- INVOKANAR (canagliflozin) tablets. Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf [accessed 15 Dec 2018].
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-57.
- Grunberger G, Camp S, Johnson J, et al. Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 49-66.
- U.S. Food and Drug Administration. SGLT2 inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area. 2018. Available from <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm618908.htm> Accessed 18 December 2018.
- 衛生福利部食品藥物管理署 > 業務專區 > 藥品 > 藥品安全資訊 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f636736700521847671>，最後瀏覽日：2018 年 12 月 12 日。
- FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). 2016. Available from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm> Accessed 11 December 2018.
- Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018; 206: 11-23.
- Pecoits-Filho R, Perkovic V. Are SGLT2 inhibitors ready for prime time for CKD? *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 318-20.

The Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus with Chronic Kidney Disease

Fang-Jen Wu, Tzu-Rong Peng, and Jui-Mei Tsuo

Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation

Diabetes is one of the leading causes of chronic kidney disease. Sodium glucose cotransporters 2 (SGLT2) inhibitors are a new class of oral medications used for treating type 2 diabetes mellitus (DM). Clinical trials with SGLT2 inhibitors have been shown to decrease the progression of kidney disease. Our study reviewed the recent literature on SGLT2 inhibitors in patients with type 2 DM with chronic kidney disease, to assess the efficacy and safety of the SGLT-2 inhibitors. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 190-196)