

慢性腎臟病照護的新里程碑 - SGLT2 抑制劑

黃騰慶 張育誌

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部

摘 要

慢性腎臟病是一個全球性且高盛行率的疾病。然而在慢性腎臟病患的死亡率上，近二十年來的改善可說十分有限。此外在延緩腎功能惡化的藥物上，特別是針對非糖尿病腎病變的部分，有足夠證據力的藥物治療同樣是很少。近期一些大型的隨機對照臨床研究顯示，SGLT2 抑制劑在糖尿病慢性腎臟病患身上具有減緩腎功能惡化、降低蛋白尿、減少腎病及心因性因素相關的死亡率的效果，部分研究亦顯示其在改善整體死亡率上也有顯著的好處。另外在 DAPA-CKD 針對非糖尿病慢性腎臟病患的分析中，也同樣看到類似改善腎臟預後的效果。在腎臟保護相關機轉方面，SGLT2 抑制劑的護腎效果並不能單純由其降血糖的效果來解釋，可能的潛在機制包含透過：(1) 恢復腎小管腎絲球回饋機制；(2) 減少近曲小管的負荷以及缺氧性損傷；(3) 減少腎臟間質性水腫；(4) 減少發炎反應及組織纖維化等等來達成。另一方面，雖然研究證據顯示 SGLT2 抑制劑有腎臟與心臟的保護效果，臨床使用上仍須仔細評估相關可能的藥物副作用，包括低血糖(與合併胰島素或胰島素分泌促進劑使用)、生殖泌尿道感染與糖尿病酮酸中毒等。另外臨床照護的重點若遇重症、進食不佳或需禁食病患身上時，則需考慮暫時停用 SGLT2 抑制劑，以避免酮酸中毒的風險提高。

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

慢性腎臟病是全球性具高盛行率的疾病，根據 Lancet 一篇大型研究的統計，在 2017 年，全世界約有 9.1% 的人口患有慢性腎臟病 (約 6.9 億人)，是世界死亡原因排名的第 12 名，造成了約 3580 萬失能調整生命年的損失；然而一個盛行率如此之高的疾病，在近 30 年的標準年齡死亡率 (age-adjusted death rate) 上，不但沒有

降低甚至還小幅上升了 2.8%¹。探究其背後的原因，可能跟年齡結構的改變，醫療可近性差異等因素有關，但近幾年慢性腎臟病相關照護的藥物發展有限或許也是原因之一。

回顧近幾年的腎臟保護藥物發展，早在 1990 年代及 2000 年初就有大型隨機對照試驗 (randomized controlled trial; RCT) 證實血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACEI) 及血管收縮素受體阻斷劑

(angiotensin receptor blocker ; ARB) 具有減少蛋白尿以及減緩腎功能惡化的效果；然而，一些大型隨機對照試驗及統合分析 (Meta-analysis) 卻顯示 ACEI 及 ARB 的治療並無法降低糖尿病腎病變病患的死亡率 (Mortality rate)²⁻⁴。

而自 ACEI/ARB 之後，中間有近 20 年的時間再也沒有證據力較強的新腎臟保護藥物出現，直到 2019 年以後，陸續才有新的藥物被證實有減緩腎功能惡化或降低蛋白尿的效果。而 SGLT2 抑制劑可說是這些新的腎臟保護藥物中，目前證據力最強也是應用範圍最廣的一個。

SGLT1 及 SGLT2 的生理機轉

鈉 - 葡萄糖共同運輸蛋白 (sodium-glucose co-transporters ; SGLT) 為體內一群用於再吸收鈉及葡萄糖的運輸蛋白，在人體中一共有六種的 SGLT (SGLT1-6)，目前市面上的 SGLT2 抑制劑，除了主要抑制 SGLT2 外，同時也具有抑制 SGLT1 的效果，只是針對 SGLT2 抑制劑的選擇性 (selectivity) 比例不同 (如表一)⁵。在人體的分布上，SGLT2 主要位於腎臟近曲小管 (proximal tubule) 的 S1 及 S2 段，而 SGLT1 除了位於腎臟近曲小管的 S3 段外，在全身大部分的器官也都有所分布。在一般健康成年人的腎臟中，經腎絲球過濾出來的尿糖會 100% 在近曲小管被再吸收，而在這 100% 中，約 90% 的尿糖回收是由 SGLT2 負責，剩下的 10% 則是由 SGLT1 再吸收，造成再吸收比例差異如此巨大的原因，除了與分布在近曲小管長度有關外，

也跟這兩個運輸蛋白本身的特性有關，SGLT2 是一個高量能 (high capacity) 但低親和力 (low affinity) 的運輸蛋白，相反的，SGLT1 則是一個低量能 (low capacity) 但高親和力 (high affinity) 的運輸蛋白。當大量的葡萄糖剛從腎絲球被濾出時，高量能的 SGLT2 會再吸收掉絕大部分尿中的葡萄糖，但因為親和力不足的緣故，會有部分的葡萄糖流到近曲小管的 S3 段，此時再透過高親和力的 SGLT1 把剩餘的葡萄糖再吸收，透過這樣的生理機轉，腎臟就可以達到 100% 的尿糖再吸收⁶。

由上述的機轉可以得知，如果要達到最好的抑制尿糖及尿鈉再吸收效果，同時抑制 SGLT2 以及 SGLT1 或許才是最好的；事實上根據 Timo 等學者的研究，在單純只抑制 SGLT2 的老鼠身上，SGLT1 會代償性功能增加，因此仍然會有 40~50% 的尿糖被再吸收⁷。此外，一些研究也指出，抑制 SGLT1 可以帶來一些其他的好處，如減少腸胃道的葡萄糖吸收，維持更久的餐後血中 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 濃度，以及減少餐後高血糖等等⁸。有研究更顯示，先天具有 SGLT1 基因缺陷的患者，相比一般人來說，似乎有較低的代謝性疾病及心衰竭發生率⁹。而在 2020 年 11 月新英格蘭醫學期刊 (the New England Journal of Medicine, NEJM) 上發表的 SCORED 臨床試驗也顯示，即使是 SGLT2 選擇性只有高 SGLT1 二十倍的 sotagliflozin，在糖尿病腎病變病患身上，仍然可以帶來心血管保護的效果¹⁰。不過在副作用上，高 SGLT1 選擇性的抑制劑，無論是最早發

表一：SGLT2 抑制劑的藥物選擇專一性 (Selectivity)⁵

藥物	SGLT2 (IC 50 nM)	SGLT1 (IC 50 nM)	SGLT2 和 SGLT1 選擇性倍數差異
Empagliflozin	3.1	8300	約 2500 倍
Ertugliflozin	0.87	1960	約 2000 倍
Dapagliflozin	1.2	1400	約 1200 倍
Canagliflozin	2.7	710	約 250 倍
Sotagliflozin	1.8	36	約 20 倍
Phlorizin	2800	4200	約 1.5 倍

註：IC 50：半最大抑制濃度 (half maximal inhibitory concentration)。

明的 Phlorizin 或是 sotagliflozin，都會顯著增加腹瀉的反應，而這與其抑制腸胃道 SGLT1 的效果有關。綜合來說，雖然目前並沒有足夠的研究證據顯示 SGLT2 及 SGLT1 的選擇性比例對心腎保護或是其他副作用如酮酸中毒等是否有影響，然從腎臟生理機轉來說，抑制 SGLT2 的專一性未必是越高就越有器官保護的效果，如何在不同疾病特性的病患身上選擇最佳的 SGLT2：SGLT1 比例來改善預後，或許是一個未來可以研究的方向。

SGLT2 抑制劑應用於糖尿病腎病變的臨床實證

自從 2015 年發表在 NEJM 上的 EMPA-REG OUTCOMES 臨床試驗 (Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus) 顯示 empagliflozin 在第二型糖尿病患身上具有心血管保護效果後，許多 SGLT2 抑制劑相關的臨床試驗如雨後春筍般紛紛發表¹¹。從 2015 年到 2020 年底，在 NEJM 上一共發表了十篇 SGLT2 抑制劑相關的大型隨機對照試驗，包括了 5 種 SGLT2 抑制劑以及心血管和腎臟預後方面的研究；而其中最早主要針對糖尿病腎病變進行腎臟預後研究的是 CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) 臨床試驗。

CREDENCE 臨床試驗是於 2019 年 6 月發表在 NEJM 的一項多醫學中心、多國、隨機分組、雙盲的平行組別試驗，總共收納了 4401 位 eGFR 30~90 mL/min/1.73m² (estimated Glomerular filtration rate) 以及 UACR 300~5000 mg/g (urine albumin-creatinine ratio) 已使用至少四週的 ACEI 或 ARB 以上的第二型糖尿病病患。在實驗設計上，病患被平均隨機雙盲分配每天給予 canagliflozin 100 mg 或是安慰劑，而這些符合的受試者一旦開始使用 SGLT2 抑制劑後，除非有嚴重副作用或個人因素外，否則可以持續使用 SGLT2 抑制劑直到進入透析或腎臟移植為止。試驗的主要複合性與次要預後指標 (Primary and Secondary Composite Outcome) 如表二所示。研究結果顯示，有使用 canagliflozin

的組別相較於安慰劑組，在主要複合性終點上下降了 30% 的風險 (Hazard Ratio[HR]: 0.70, 95% confidence interval [CI]: 0.59-0.82)，而在次要的腎臟專一性預後指標上 (Renal-Specific Composite Outcome)，canagliflozin 使用組相對安慰劑組亦下降了 34% 的風險 (HR: 0.66, 95% CI: 0.53-0.81)。可惜的是，在次要預後指標的死亡事件上 (Death From Any Cause)，雖然曲線圖上 canagliflozin 組似乎有優於安慰劑組的趨勢，但統計上並沒有達到顯著差異 (HR: 0.83, 95% CI: 0.68-1.02)¹²。這篇研究的重要性在於，它可說是近 20 年來第一篇做出針對糖尿病腎病變患者，能顯著改善腎臟相關預後的藥物研究。

而在 2019 年的 11 月，Lancet 雜誌上發表了一篇大型統合分析，專門針對第二型糖尿病病患的腎臟預後進行研究，包括了 EMPA-REG OUTCOMES (Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus), CANVAS (canagliflozin cardiovascular assessment study), DECLARE-TIMI58 (Dapagliflozin effect on cardiovascular events), 以及 CREDENCE 等四篇大型隨機分派研究，共收錄了 38,723 位病人，研究的主要複合性預後指標包括了進入長期透析、腎臟移植或因腎病而死亡¹³。經統合分析後，發現在主要預後指標上，SGLT2 抑制劑組表現顯著優於安慰劑組 (Relative Risk: 0.67, 95% CI: 0.52-0.86; p=0.0019)；而在次群組分析 (subgroup analysis) 上，無論是在哪一個 eGFR 組別 (eGFR ≥ 90, 60~<90, 45~<60, 30~<45)，SGLT2 抑制劑組也都顯著優於安慰劑組。有了大型統合分析的實證後，就有 Class IA 的證據等級證實，在第二型糖尿病患身上使用 SGLT2 抑制劑是可以改善腎臟相關預後的。

值得注意的是，這些研究 SGLT2 抑制劑與臨床預後的大型隨機對照試驗中，無論是實驗組或對照組，絕大部分的病人都是已經穩定使用至少四週的 ACEI 或 ARB 治療，原因是 ACEI 及 ARB 是有多年臨床實證具腎臟保護效果的藥物，屬於標準治療 (Standard of Care) 的一部分。此外，從藥物機轉來說，Renin-angiotensin system (RAS) blockade 是利用抑制血

管張力素 II (Angiotensin II) 來使出球小動脈收縮，進而減少腎絲球的灌流壓，而 SGLT2 抑制劑則是透過影響腎小管腎絲球回饋機制，使入球小動脈收縮，同樣可以達到減輕腎絲球灌流壓的效果，一併使用這兩類的藥物可以說是具有互補的效應。而根據 CREDENCE 的研究結果，單純只使用 RAS blockade 的對照組病患，每年 eGFR 平均約下降 4.59 mL/min/1.73m² 左右，而在合併使用 Canagliflozin 及 RAS blockade 的實驗組，eGFR 每年則只下降約 1.85 mL/min/1.73m²，顯著延緩病患進入透析的時間，可

說是部分佐證了這個推論¹²。

臨床使用上，雖然研究顯示合併使用 RAS blockade 及 SGLT2 抑制劑非但不會增加，反而還會減少急性腎損傷 (Acute kidney injury) 的發生率¹³，然而兩者在使用初期確實可能會出現一段較明顯的 eGFR 下降期，之後 eGFR 才會緩步回升並以較未使用者以更平穩的斜率下降，因此在藥物的使用上，或許應效法實驗的設計採逐步添加的方式，並須密切監測腎功能、電解質與體液容積的變化及本文後述使用 SGLT2 抑制劑可能發生的相關副作用。

表二：SGLT2 抑制劑在慢性腎臟病患的腎臟相關預後

研究名稱	CREDENCE ¹²	DAPA-CKD ^{23,24}	EMPA-KIDNEY
藥物	Canagliflozin 100mg vs 安慰劑	Dapagliflozin 10mg vs 安慰劑	Empagliflozin 10mg vs 安慰劑
研究對象 (N = 總人數)	第二型糖尿病腎病變 (N= 4401)	第二型糖尿病腎病變 (68%) 及非糖尿病腎病變 (32%) (N= 4304)	第二型糖尿病腎病變 及非糖尿病腎病變
納入條件	eGFR: 30 to 90 ml/min/1.73m ² 及 UACR: 300-5000 mg/g	eGFR: 25 to 75 ml/min/1.73m ² 及 UACR: 200-5000 mg/g	eGFR: ≥ 20 to <45 mL/min/1.73m ² 及 eGFR ≥ 45 to <90 mL/min/1.73m ² 合併 UACR ≥ 200 mg/g 或 UPCR ≥ 300 mg/g)
排除條件	主因非糖尿病腎病變	成人型多囊性腎病變 狼瘡性腎病變、ANCA 相關 血管炎腎病變	成人型多囊性腎病變
主要複合性預後指標 (primary outcome)	肌酸酐上升兩倍、進展到末期腎病變、因心血管因素或腎病而死亡	eGFR 持續減少 >50%、進展到末期腎病變、因心血管因素或腎病而死亡	eGFR 持續減少 >40% 或至 <10 mL/min/1.73m ² 、進展到末期腎病變、因心血管因素或腎病而死亡
實驗藥物相對安慰劑降低之風險比 (Hazard Ratio)	下降 30% 的風險 (HR: 0.70, 95% CI: 0.59-0.82)	下降 39% 的風險 (HR: 0.61, 95% CI: 0.51-0.72) 糖尿病組：下降 36% 風險 非糖尿病：下降 50% 風險	研究尚在進行中
腎臟專一性預後指標 (renal specific outcome)	肌酸酐上升兩倍、進展到末期腎病變、因腎病而死亡	eGFR 持續減少 >50%、進展到末期腎病變、因腎病而死亡	eGFR 持續減少 >40% 或至 <10 mL/min/1.73m ² 、進展到末期腎病變、因腎病而死亡
實驗藥物相對安慰劑降低之風險比 (Hazard Ratio)	下降 34% 的風險 (HR: 0.66, 95% CI: 0.53-0.81)	下降 44% 的風險 (HR: 0.56, 95% CI: 0.45-0.68) 糖尿病組：下降 43% 風險 非糖尿病：下降 49% 風險	研究尚在進行中
全原因死亡事件 (Death from any cause)	未達統計顯著	下降 31% 的風險 (HR: 0.69, 95% CI: 0.53-0.88)	研究尚在進行中
實驗藥物相對安慰劑降低之風險比 (Hazard Ratio)	(HR: 0.83, 95% CI: 0.68-1.02)	糖尿病組：下降 26% 風險 非糖尿病：下降 48% 風險	

註：UACR：尿白蛋白 / 肌酸酐比值 (urinary albumin:creatinine ratio), UPCR：尿蛋白 / 肌酸酐比值 (urinary protein: creatinine ratio)。

在現行臨床指引上，糖尿病病患的藥物選擇也逐漸朝向以器官保護為主軸，以2021年美國糖尿病學會(ADA, American Diabetes Association)照護指引為例，指引建議在具動脈粥狀硬化性心血管疾病、心衰竭或糖尿病腎病變的第二型糖尿病病患身上，無論其糖化血色素目標為何亦或有無使用 Metformin，都應依其風險因子來選擇相關具器官保護的藥物；其中在糖尿病腎病變的部分，只要 eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m² 及 UACR >300mg/g，都應考慮使用 SGLT2 抑制劑以達到心腎保護的效果^{14,15}。2020 的 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 糖尿病腎病變治療指引也有類似建議，針對第二型糖尿病腎病變患者，只要 eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²，即使糖化血色素已達標，在無低血糖或相關副作用之虞下，仍應考慮併用 Metformin 及 SGLT2 抑制劑作為血糖控制藥物；而站在心腎保護的角度，指引則建議應考慮併用 SGLT2 抑制劑和 RAS blockade，以達到更全面的糖尿病腎臟病照護¹⁶。

而除了 SGLT2 抑制劑外，近年也有其他藥物證實具有減緩糖尿病腎病變腎功能惡化或降低蛋白尿的效果，如 GLP-1 受體促效劑 (GLP-1 agonists) 也可以透過改善代謝症候群及抑制 NHE3 (sodium-hydrogen exchanger 3) 來增加尿鈉排泄 (Natriuresis) 等方式來減緩腎功能惡化^{17,18}、其餘藥物還包括 Finerenone¹⁹ 以及 Atrasentan²⁰ 等等，甚至連較老的藥物 DPP-4 抑制劑 (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors)，雖然研究統計沒有顯著延緩腎功能惡化，但同樣具有減少蛋白尿的效果²¹；隨著科技的進步，相信未來會有越來越多具腎臟保護效果的藥物被研發，如何更靈活甚至個人化的選擇藥物，或許會是未來的主題之一。

SGLT2 抑制劑在非糖尿病腎病變的腎臟保護實證

在慢性腎臟病的成因中，糖尿病腎病變只佔了約四成左右²²，然而目前已知的藥物中，除了 RAS blockade 外，幾乎沒有其他大型的臨床隨機分派的藥物研究顯示對這群非糖尿病慢

性腎病變病患的腎臟預後有幫助。

而 SGLT2 抑制劑，除了對糖尿病腎病變有幫助外，近期的研究顯示其對延緩非糖尿病慢性腎病變患者的腎臟預後也有所助益。目前證據力最強的研究是在 2020 年底 NEJM 上發表的 DAPA-CKD 臨床試驗 (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)，這是一項多醫學中心、多國、隨機分組、雙盲的平行組別試驗，總共收納了 4304 位 eGFR 25~75 mL/min/1.73m²、UACR 200~5000mg/g 以及至少使用四週 ACEI 或 ARB 的慢性腎臟病病患²³。這篇研究的特色在於它同時收入了糖尿病以及非糖尿病 (32%) 的病患。不過需注意的是，此臨床試驗排除了第一型糖尿病，多囊性腎病變，狼瘡性腎炎以及抗嗜中性白血球相關之血管炎 (ANCA-associated vasculitis) 等疾病。

經過中位數追蹤時間約 2.4 年後，研究發現在主要複合性預後指標上 (eGFR 下降大於 50%、末期腎病變、因為腎病或心血管因素而死亡) 上，Dapagliflozin 使用組相對安慰劑組，顯著下降了 39% 的風險 (HR: 0.61, 95% CI: 0.51-0.72)，而在腎臟專一性預後指標上 (eGFR 下降大於 50%、末期腎病變、因為腎病而死亡)，Dapagliflozin 使用組相對安慰劑組下降了 44% 的風險 (HR: 0.56, 95% CI: 0.45-0.68)；最後，在死亡事件 (Death From Any Cause) 分析上，Dapagliflozin 組相對安慰劑組，亦下降了 31% 的風險 (HR: 0.69, 95% CI: 0.53-0.88, p=0.004)。

除此之外，Wheeler 等學者在 2021 年 Lancet 發表了 DAPA-CKD 的事後分析 (post hoc analysis)²⁴ 結果，研究進一步發現，即使把糖尿病及非糖尿病兩個次族群分開進行統計 (subgroup analysis)，在主要複合性預後指標上，無論是否有糖尿病，有使用 Dapagliflozin 的組別都顯著優於安慰劑組，甚至在非糖尿病組上好處更為顯著 (糖尿病組：HR: 0.64, 95% CI: 0.52-0.79；非糖尿病組：HR: 0.50, 95% CI: 0.35-0.72)。同樣的，無論是在腎臟專一性預後或是全原因死亡事件上 (all-cause mortality)，有使用 Dapagliflozin 的組別，無論是否有糖尿病，在複合統計上都是顯著優於安慰劑組。此外值得一

提的是，在針對不同慢性腎臟病成因的次族群分析中，腎絲球腎炎病患 (Glomerulonephritis) 使用 SGLT2 抑制劑的效果統計上，無論是在主要複合性預後指標以及腎臟專一性預後指標上，有使用 SGLT2 抑制劑的實驗組都顯著優於對照組 (Primary Outcome: HR: 0.43, 95% CI: 0.26-0.71; Kidney-specific composite outcome: HR: 0.43, 95% CI: 0.26-0.72)。

然而須小心評讀的是，在慢性腎臟病成因的分組上，研究並沒有強制必須做腎臟切片來確診。有鑒於此，Wheeler 等學者從 DAPA-CKD 中把有經腎臟切片確診為 A 型免疫球蛋白腎病變 (IgA-nephropathy) 的病患單獨進行分析，結果發現 SGLT2 抑制劑在此類病人身上，依然可以帶來顯著的腎臟保護效果 (Primary Outcome: HR: 0.29, 95% CI: 0.12-0.71; Kidney-specific composite outcome: HR: 0.24, 95% CI: 0.09-0.65)²⁵。因此，在 DAPA-CKD 的基礎下，我們至少有 Class Ib 的證據等級支持，在 eGFR 25~75 ml/min 的慢性腎臟病病患身上，無論是否有糖尿病，使用 Dapagliflozin 都可以顯著的改善腎臟預後以及死亡率。而在非糖尿病的慢性腎臟病患者中，腎絲球腎炎的病患似乎可以得到更顯著的好處。

本文主要著墨在 SGLT2 抑制劑對腎臟保護的效果，然事實上近幾年的研究亦顯示 SGLT2 抑制劑對心血管疾病及心衰竭亦有顯著的保護效果，而慢性腎臟病患同時也是心血管疾病及心衰竭的高風險群，因此在慢性腎臟病人使用此類藥物應是具有心腎部分多重加成的保護效果。

但須注意的是，雖然 SGLT2 抑制劑近幾年有諸多的大型研究，但每個研究設計針對的族群及主要實驗終點都有所不同，故臨床應用上仍須根據原先研究的設計與結果做出謹慎選擇。舉例來說，美國 FDA 目前許可的 SGLT2 抑制劑一共有四種 Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin 及 Ertugliflozin，然其中有較強證據力具腎臟保護效果的只有 Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin，而在已確診具慢性腎臟病的病患上，又以 Dapagliflozin,

Canagliflozin 為主，而在非糖尿病腎病變上，目前只有 Dapagliflozin 具臨床實證助益。此外，不同藥物的適用 eGFR 及 UACR 等也有所不同 (如表二)，目前也沒有足夠證據證明，不同 SGLT2 抑制劑間的替換是否能達到相同的結果，畢竟藥理上 SGLT2/1 的選擇性也有所差異，或許未來廣泛使用後，會有更多大型 cohort 或觀察性研究能給我們更多的經驗，如何去在不同 SGLT2 抑制劑間做替換及選擇。另一方面，在 SGLT2 抑制劑大型 RCT 的研究設計基礎上，目前的國際醫療指引包含 2020 的 KDIGO 糖尿病腎病變治療指引以及美國 FDA 的藥物核准規定，都允許符合起始使用 SGLT2 抑制劑條件的病患，持續使用 SGLT2 抑制劑直到進入透析前為止^{16,26}；而針對透析病患，目前則仍沒有相關證據支持可以使用。

回到國內健保使用規範上，至 2021 年七月止，除了 Dapagliflozin 具健保許可用於心衰竭 (NYHA 分類第二至四級) 且心室射出分率降低 ($\leq 40\%$) 的成人上，其餘 SGLT2 抑制劑只被許可用於第二型糖尿且 eGFR $\geq 30\%$ 的病患，並須已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖時才能使用，且不能與 GLP-1 受體促效劑併用；而在慢性腎臟病的腎臟保護上目前仍未獲得健保給付許可；但由於臨床實證累積快速，健保規範變動頻仍，使用上仍須以當時健保規範作依歸。

無論如何，SGLT2 抑制劑可以說是在慢性腎臟病照護上樹立了座新的里程碑，是繼 RAS blockade 之後，又一個可以在慢性腎臟病患身上，改善腎臟相關預後甚至死亡率的新藥物。未來可期待的是正在進行中的 EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin) 研究，它同樣收錄了糖尿病以及非糖尿病的慢性腎臟病病患，如果同樣能在非糖尿病腎病變的病患身上獲得正向的結果，將可以造福更多慢性腎臟病患者。

SGLT2 抑制劑的腎臟保護機轉

關於 SGLT2 抑制劑如何達到延緩腎功能惡化的效果上，過去已有許多研究顯示並不能單

純從透過控制血糖, 血壓及體重的效果來解釋。實際上詳細的機轉仍未完全被了解, 而目前較常被提到的可能機轉包含以下幾種 (如圖二) :

一、恢復腎小管腎絲球回饋機制 (Restore tubuloglomerular feedback, TGF)

腎小管腎絲球回饋機制是我們體內維持穩定腎絲球灌流的一個機制之一, 舉例來說, 當人處於高血壓狀態時, 腎絲球的灌流會增加, 進而使流經亨耳氏環 (Henle's loop) 末端的緻密斑 (macula densa) 的鈉、氯離子濃度上升, 緻密斑感受到這個變化時, 便會釋放 ATP 到腎臟間質中並被酵素切割成 adenosine, adenosine 進一步便會結合到入球小動脈的 A1 受體上, 進而造成入球小動脈收縮, 使腎絲球的灌流回到穩定。而根據過去的一些研究顯示, 在糖尿病患身上, 增加的尿糖會透過一些機轉刺激近曲小管 (proximal tubule) 上的 SGLT2 以及 NHE3 代償性表現上升^{27,28}, 進而讓近曲小管可以再吸收更多的尿糖以及鈉離子, 而此時因為近曲小管的鈉離子再吸收增加, 流經緻密斑的鈉離子濃

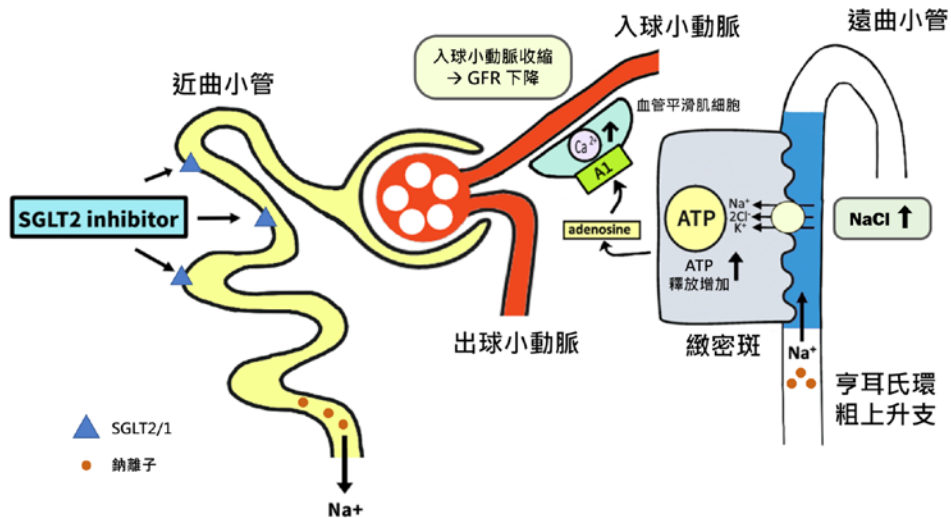
度就會下降, 進而造成腎臟間質的 adenosine 濃度下降、入球小動脈的舒張以及腎絲球的灌流增加; 而長期的腎絲球灌流增加便會造成腎絲球的損傷以及慢性腎臟病的產生。

SGLT2 抑制劑的目的便是透過抑制近曲小管再吸收尿糖及鈉離子, 來使流經緻密斑的鈉離子濃度上升, 進而透過上述機轉使入球小動脈收縮來恢復正常的腎臟灌流 (如圖一)。另一方面, 在大部分的慢性腎臟病病患身上, 腎臟的腎元並不是一同等比減少腎元過濾及再吸收功能的, 而是由其中較正常的腎元來代償進行高過濾 (Hyperfiltration), 以替代受損腎元的功能; 而事實上, 這些較正常的腎元長期處於高過濾狀態的壓力下時, 也會加速這些腎元的壞死。因此, SGLT2 抑制劑也可以透過收縮入球小動脈的效果, 來保護這些較正常的腎元, 進而減緩腎功能的惡化^{29,30}。

二、減少近曲小管的負荷以及缺氧性損傷

在糖尿病患身上, 由於近曲小管 (proximal tubule) 上的 SGLT2 以及 NHE3 代償性表現上

SGLT-2 抑制劑腎臟保護機制 - 腎小管腎絲球回饋機制的恢復



圖一：SGLT2 抑制劑透過抑制近曲小管上的鈉-葡萄糖共同運輸蛋白來減少尿鈉及尿糖在近曲小管的再吸收, 未被吸收的尿鈉會往下游而去, 進而使流經亨耳氏環及遠曲小管的尿鈉濃度增加, 當位於亨耳氏環末端的緻密斑感受到此變化時, 便會釋放 ATP 到腎臟間質中並被酵素切割成 adenosine, adenosine 進一步會結合到入球小動脈平滑肌細胞的 A1 受體上, 進而促使肌漿網釋放鈣離子並造成入球小動脈收縮, 透過入球小動脈的收縮可以減少腎臟的腎絲球壓力進而達到減緩腎功能惡化的效果。

升，會使基底外側膜 (basolateral membrane) 上的鈉鉀幫浦 (Na⁺/K⁺ ATPase) 消耗更多的 ATP 以及氧氣來完成再吸收，而在長期的高負荷運轉下，便會造成近曲小管的發炎反應及缺氧性傷害增加，進而造成近曲小管壞死以及慢性腎臟病的產生¹⁹；此外，近曲小管受到傷害的情況下會釋放更多的發炎物質，這些發炎物質會促使腎小管間質中具分泌紅血球生成素 (Erythropoietin, EPO) 功能的纖維母細胞 (fibroblast) 轉變成不具分泌紅血球生成素功能的肌纖維母細胞 (myofibroblast)，進而造成腎性貧血以及惡化腎小管缺氧的情形³¹。

SGLT2 抑制劑則可以透過抑制近曲小管 SGLT2 的作用，使這些超量負荷的近曲小管上皮細胞獲得休息，進而減少腎臟的損傷以及慢性腎臟病的惡化。

三、減少腎臟間質性水腫 (Renal Interstitial Congestion)

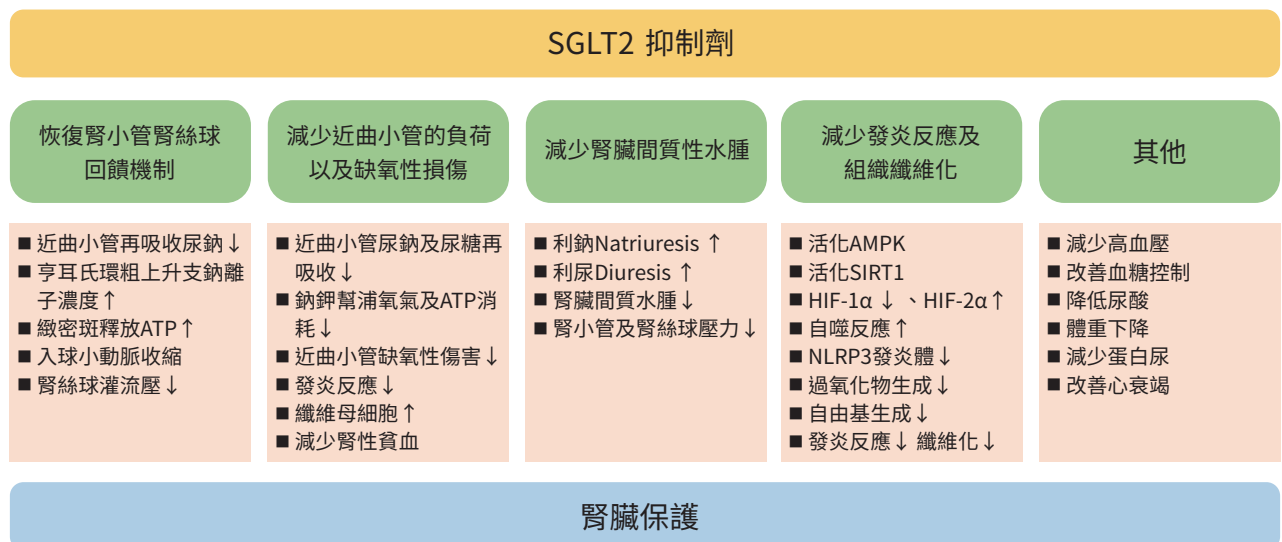
在有慢性腎臟病甚至合併心衰竭的病患身上，體內過多的鈉及水分滯留是很常見的問題，這些多餘的水分往往會跑到組織間隙中進而造成組織的水腫，而腎臟間質的水腫及鬱積 (congestion) 會造成腎小管及腎絲球的壓力增加，進而造成腎元的發炎及缺氧性損傷。而 SGLT2 抑制劑可以透過利鈉 (natriuresis) 及利尿

的效果，來改善腎臟間質性水腫的問題，進而達到保護腎臟的效果³²。

四、減少發炎反應及組織纖維化

在造成慢性腎臟病的機轉中，發炎反應也是很重要的一環，體內增加的發炎物質會刺激自由基生成以及氧化壓力，進而造成腎臟細胞的凋亡和纖維化。根據一些研究發現，在有使用 SGLT2 抑制劑的實驗鼠和病患身上，可以發現體內的發炎激素濃度下降，包含 nuclear factor-κB (NFκB), interleukin 6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) 等等^{33,34}；然而，有關 SGLT2 抑制劑如何減少發炎反應的詳細機轉目前仍未完全清楚，其中一個較常被提到的機轉與活化 sirtuin 1 (SIRT1) 及 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) 有關。

在正常情況下，當細胞處於壓力或養分缺乏狀態下時，體內的 AMPK 及 SIRT1 會被活化，進而啟動一連串的抗氧化及抗發炎反應，同時體內的自噬作用 (autophagy) 也會被這兩個激素活化，透過清除細胞內受損的胞器以及毒性蛋白來達到減輕發炎反應及細胞內質網 (endoplasmic reticulum) 壓力的效果。然而當體內處於養分過剩的狀態時 (如糖尿病)，體內的 AMPK 及 SIRT1 就會被抑制，此時過



圖二：SGLT2 抑制劑相關腎臟保護機轉。

多的發炎反應及氧化壓力就會對體內的細胞造成傷害，進而造成慢性腎臟病及心肌病變等等。而根據一些研究顯示，SGLT2 抑制劑會刺激 AMPK 及 SIRT1 活化，並抑制體內的 PI3K/AKT/ mTOR 訊息傳遞鍊，進而達到抑制發炎反應、恢復自噬作用以及減少組織纖維化的作用，透過上述反應，SGLT2 抑制劑就可以達到減緩慢性腎臟病惡化的效果³⁵。此外，一些研究也顯示 SGLT2 抑制劑可以透過讓血液中酮體（如 β -hydroxybutyrate）輕微上升的方式，來抑制 NLRP3 發炎體（NLR Family Pyrin Domain Containing 3 inflammasome）的活化，進而抑制巨噬細胞釋放 IL-1 β 及減少一連串下游細胞激素釋放和發炎反應的產生，藉此達到減少心腎組織傷害的效果^{36,37}。

SGLT2 抑制劑的安全性及相關副作用

由於近年越來越多的大型研究及統合分析的出現，SGLT2 抑制劑不良反應的相關統計數據也更加完整，以下探討幾種使用 SGLT2 抑制劑可能發生的副作用，以及一些臨床上藥物使用可以注意的地方。

一、低血糖

根據近年大型研究及統合分析顯示，除非與胰島素或是胰島素分泌促進劑（insulin secretagogues）併用，SGLT2 抑制劑本身無論是從藥理機轉或統計結果來說都不會增加低血糖的發生率，因此在合併使用胰島素或胰島素分泌促進劑時，應重新評估調整藥物劑量，以減少低血糖發生的危險³⁸。

二、生殖泌尿道感染

根據統計研究，SGLT2 抑制劑確實會增加會陰部黴菌感染的機會，容易發生的族群包括女性，老年人以及過去有會陰部黴菌感染病史等²⁶；然而在泌尿道感染方面，目前的研究證據並不是那麼一致；在 2021 年 2 月一篇大型統合分析收入了六篇大型隨機分派研究，共 8 萬多位病人，結果顯示 SGLT2 抑制劑相對安慰劑

組並沒有顯著增加泌尿道感染的發生機率³⁹；然而根據上市後臨床追蹤顯示，部分 SGLT2 抑制劑使用個案有發生複雜性泌尿道感染及腎盂腎炎的情形，因此，在臨床使用上仍應密切追蹤相關泌尿感染症狀，針對相關高風險族群如有泌尿道結構異常或反覆泌尿道感染病史者，仍應審慎評估使用。

三、酮酸中毒 (Ketoacidosis)

無論是根據近幾年的大型隨機分派研究或是之後相關的統合分析研究，使用 SGLT2 抑制劑確實會增加酮酸中毒的風險²⁶，相比一般的糖尿病酮酸中毒血糖會以超過 250mg/dL 來表現，SGLT2 抑制劑引發的酮酸中毒，血糖仍可以小於 200mg/dL 甚至處於正常範圍，因此也常被冠以 euglycemic diabetic ketoacidosis 的稱呼。而在機轉方面目前仍未完全被了解，可能的機轉包含直接刺激升糖素（glucagon）分泌和脂肪分解（lipolysis），以及因尿鈉增加導致 SMCT 運輸蛋白（Sodium-coupled MonoCarboxylate Transporter）再吸收更多尿中的酮酸回體內等等⁴⁰。

臨床應用上，在住院、進食狀況不佳、重病（critical illness）患者應考慮停用 SGLT2 抑制劑，另外因手術或檢查前須長時間禁食的病人身上，應停用 SGLT2 抑制劑（理想應三天以上）⁴¹，此外在門診也應衛教病人及家屬，如果有進食減少胃口不佳或上述情形時，應暫停使用 SGLT2 抑制劑並與醫師討論是否作藥物的調整。

四、急性腎損傷 (Acute Kidney Injury)

根據 Min Zhao 等學者發表在 2021 年 CJASN 期刊的大型網狀統合分析（Network Meta-Analysis）研究顯示，SGLT2 抑制劑無論是跟安慰劑、DPP-4 抑制劑或是 GLP-1 受體促效劑組相比，發生急性腎損傷的風險不但沒有增加，反而都是較低的，而究其背後原因可能跟前面所說的腎臟保護機轉有關⁴²。然而要注意的是，從機轉上來說 SGLT2 抑制劑畢竟還是會造成利尿（diuresis）以及收縮入球小動脈的效

果，因此如果病人已經處於低血容、休克或因其他原因造成急性腎損傷的狀況下，仍應考慮避免使用 SGLT2 抑制劑，以免造成急性腎損傷的產生或惡化。此外，在同時使用具腎毒性藥物或是暴露於顯影劑前，也應審慎評估是否暫停使用 SGLT2 抑制劑。

五、其他

在其他可能的副作用方面，美國食品藥物管理局 (The United States Food and Drug Administration, FDA) 曾報導第二型糖尿病患因為使用 SGLT2 抑制劑類藥物後，發生嚴重會陰部壞死性筋膜炎 (Fournier's gangrene) 案例^{43,44}，此外，FDA 在 2013 年也曾發布 Dapagliflozin 可能會增加罹患膀胱癌的風險²⁶；然而上述兩項副作用，在近幾年的大型隨機分派研究或統合分析，都沒有足夠證據顯示 SGLT2 抑制劑會增加相關風險^{38,39,45}。另一方面，2017 年發表在 NEJM 期刊的 CANVAS 研究顯示，使用 canagliflozin 相對於安慰劑組會增加骨折及下肢截肢的風險 (lower limb amputation)¹²，然而後續不管是同樣是 canagliflozin 的 CREDENCE 研究或是其他大型隨機分派研究，同樣無法證實 SGLT2 抑制劑會增加骨折或下肢截肢的風險。事實上 FDA 在 2020 年的 8 月也已經取消 canagliflozin 會增加下肢截肢風險的警示標語了。綜合以上，目前上述四種副作用都沒有足夠的臨床證據證實 SGLT2 抑制劑會增加相關風險，然臨床使用上仍需密切觀察是否有相關症狀，如有發生之時，或許仍可考慮避免使用，以免有瓜田李下之疑。

結 論

SGLT2 抑制劑可說是近幾年最炙手可熱的藥物之一，其在慢性腎臟病照護上的角色可說是繼 RAS blockade 之後又一個新的里程碑。在近幾年許多的臨床研究出來後，除了作為一個降血糖藥物外，SGLT2 抑制劑在減少整體心血管事件風險、延緩慢性腎臟病惡化以及減少死亡率的證據力及地位都越來越明確。此外，推翻過去主要應用在糖尿病患身上的印象，新的

證據也顯示在非糖尿病的慢性腎病變病患或心衰竭病患身上，使用 SGLT2 抑制劑也可以達到心腎保護的效果。除此之外，近幾年在腎臟保護藥物的發展也有了長足的進展，而在這些藥物中如何去選擇及互相組合以達到最適合每個不同病患，相信是未來需要研究的重要課題。

參考文獻

1. Collaboration GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395(10225):709-33.
2. 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.
3. 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):851-60.
4. Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(3):768-79.
5. Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2905-19.
6. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab* 2017;26(1):27-38.
7. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(2):F188-93.
8. Phata SR, Saboo B, Dwivedi S, et al. Sweetening sixteen: Beyond the ominous octet. *Journal of Diabetology* 2021; 12(1):1-9.
9. Seidemann SB, Feofanova E, Yu B, et al. Genetic variants in SGLT1, glucose tolerance, and cardiometabolic risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(15):1763-73.
10. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384(2):129-39.
11. 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.
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306.
13. 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.
14. American Diabetes A. 9. Pharmacologic approaches to gly-

- cemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-S24.
15. American Diabetes A. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S151-S67.
 16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98(4S):S1-S115.
 17. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(10):776-85.
 18. Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: Where do we stand? *J Nephrol* 2020;33(5):965-75.
 19. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219-29.
 20. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;393(10184):1937-47.
 21. Bae JH, Kim S, Park EG, et al. Effects of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(1):80-92.
 22. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018;94(3):567-81.
 23. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46.
 24. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: A prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):22-31.
 25. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021;100(1):215-24.
 26. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Prescribing information: FARXIGA (dapagliflozin) tablets, for oral use. 2014. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202293s017lbl.pdf.
 27. Saad S, Stevens VA, Wassef L, et al. High glucose transactivates the EGF receptor and up-regulates serum glucocorticoid kinase in the proximal tubule. *Kidney Int* 2005;68(3):985-97.
 28. Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(1):50-8.
 29. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 inhibition for the prevention and treatment of diabetic kidney disease: A review. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):267-77.
 30. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(6):317-36.
 31. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation* 2019; 139(17):1985-7.
 32. Kuriyama S. A Potential mechanism of cardio-renal protection with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Amelioration of renal congestion. *Kidney Blood Press Res* 2019;44(4):449-56.
 33. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 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(2):F194-204.
 34. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE (-/-) mice fed a western diet. *Diabetologia* 2017;60(2):364-76.
 35. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: A paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care* 2020;43(3): 508-11.
 36. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* 2020; 11(1):2127.
 37. Wan S, Wan S, Jiao X, et al. Advances in understanding the innate immune-associated diabetic kidney disease. *FASEB J* 2021;35(2):e21367.
 38. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9(3): e014908.
 39. Bai Y, Jin J, Zhou W, et al. The safety outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with different renal function: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31(5):1365-74.
 40. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(5).
 41. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care* 2019;42(6):1147-54.
 42. Zhao M, Sun S, Huang Z, et al. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;16(1):70-8.
 43. Food and Drug Administration (FDA). FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>.

44. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019;170(11):764-9.
45. McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Am J Cardiol* 2019;124 (Suppl 1): S45-S52.

The Milestone of Improving Quality of Care in Chronic Kidney Disease Patients - Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Teng-Ching Huang, and Yu-Tzu Chang

Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital

Chronic kidney disease is a high prevalence disease worldwide but the improvement on all caused mortality in recent decades was unsatisfactory. The evidence-based renal protective agents for chronic kidney disease patients were also relatively scarce, especially for those with non-diabetic kidney disease patients. In recent large randomized controlled trials, Sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2) inhibitors are shown to ameliorate the decline of glomerular filtration rate, reduce proteinuria, death from renal or cardiovascular causes and even improve all-cause mortality rate. In addition, results from the DAPA-CKD study also revealed similar protective effect on renal outcomes. The possible mechanism of renoprotective effects includes: (1) reducing glomerular capillary pressure through restoring tubuloglomerular feedback; (2) ameliorating renal tubules injury by decreasing proximal tubules oxidative stress; (3) reducing renal interstitial edema; (4) diminish inflammatory response and tissue fibrosis. Furthermore, despite emerging evidence of cardiorenal protective effects, SGLT2 inhibitors is associated with several adverse events including hypoglycemia (especially when combined use of insulin or insulin secretagogues), genitourinary tract infection and diabetic ketoacidosis. Among patients with critical illness, poor intake, or prolong fasting, the temporary discontinued use of SGLT2 inhibitors is suggested to avoid the risk of ketoacidosis. (*J Intern Med Taiwan* 2022; 33: 34-45)