

糖尿病病人之腎臟疾病照護新時代

廖姮晴¹、許樂仁¹

¹生物醫學編輯部, 臺北, 臺灣

壹、糖尿病腎臟病變 (Diabetic Kidney Disease, DKD)

糖尿病腎病變共有五個階段，過去對於腎病變的認識，在於開始出現輕微蛋白尿、血壓升高，與 eGFR 下降、RAAS 活化相關，但在出現腎功能下降之前，病人可能已經處於糖尿病腎病變前期，此時會出現過度過濾 (Hyperfiltration) 的現象，導致 eGFR 有上升的情形¹⁻²。過去研究發現，病人開始產生蛋白尿後，因心血管事件導致死亡的風險增加，蛋白尿為一個心血管風險的重要預後因子，且當 eGFR < 60 mL/min 後，死亡風險會明顯上升。當腎臟發生病變時，導致水分的滯留、水腫等狀況，進而影響心臟的功能，造成心腎共病的結果。微量蛋白尿在其中扮演重要的角色，其代表了全身性的上皮細胞與 RAAS 活化問題，為心血管事件的開端，而後經歷腎功能下降、腎臟衰竭等，導致心臟功能的下降、心衰竭，儼然成為死亡率的重要指標²。

世界上洗腎的比例正在上升，亞洲地區上升尤其明顯，全世界約有 20 至 40% 的糖尿病

病人發展至糖尿病腎病變，台灣則高達 40 %。2017 年，台灣的洗腎病人約有七萬八千人，其中約 50 % 的洗腎病人為糖尿病病人³⁻⁴。若有早期的慢性腎臟病變，其平均餘命會減少 6 年，若為糖尿病病人則減少 10 年，若為糖尿病腎病變則減少 16 年，總結以上可知，糖尿病腎病變的早期控制、治療，是目前重要的臨床議題⁵。

貳、糖尿病腎病變的治療： SGLT-2 抑制劑上市之前

心臟疾病的治療與介入性處置日新月異，也增加了相關疾病的預後改善，但腎臟病變能進行的處置有限，若糖尿病病人發生了蛋白尿，後續的處置仍然以疾病控制、藥物控制為主。第一，良好的控制高血壓、高血糖、高血脂等三高問題，仍然是最重要的治療目標。糖尿病腎病變的風險因子，包含了年齡、性別 (男性)、種族、家族病史、基因、三高、肥胖、腎臟損傷、抽菸、高蛋白飲食等等，其中三高為有研究證實能改善微蛋白尿風險的因子。良好控制血糖可以減少 33% 的微蛋白尿風險，且良好控制血壓也可以減少 37% 的微蛋白尿風險⁶。雖然研

通訊作者：生物醫學編輯部

電話：02-2778-7711

地址：106 台北市大安區忠孝東路三段 249-1 號 10 樓

究中指出對於大血管病變，嚴格的三高控制並未看到明顯好處，但對於小血管病變、腎臟疾病風險仍有額外好處，能夠有效地延緩病程的進展⁷⁻⁸。

除了良好的控制三高外，使用 RAAS 阻斷劑也有額外的治療好處。糖尿病病人的 RAAS 會區域性的過度活化，致使腎絲球的出球小動脈收縮，導致壓力的上升。RAAS 阻斷劑（例如 ACEI、ARB 等）相較於 CCB 類藥物，為擴張出球小動脈的機轉，在病人出現蛋白尿症狀後，使用阻斷 RAAS 的藥物能有效的改善其發生腎功能惡化、洗腎及死亡的風險⁹⁻¹⁰。但在後續的臨床試驗中，例如使用腎素 (Renin) 的直接阻斷劑，並未看到腎臟疾病的相關好處，仍然需要其他臨床藥物治療上的突破。

參、SGLT-2 抑制劑之腎臟保護機轉

從現有的研究證據中發現，SGLT-2 抑制劑的排鈉、排糖效果受限於腎功能，當 eGFR 小於 60 mL/min 時，幾乎沒有排糖效果，但 eGFR 大於 30 mL/min 的病人族群皆發現心臟、腎臟保護效果，其與 HbA1c 的下降程度不完全相關，同時體重減少、血壓下降的情況，也與腎功能的變化無關，表示其有排糖、排鈉以外的保護機轉存在¹¹。

當 RAAS 活化，會造成出球小動脈收縮、入球小動脈擴張，致使腎絲球的壓力上升，進而造成上皮細胞的損傷、足細胞 (podocyte) 的完整性被破壞、腎小球硬化 (focal glomerulosclerosis)，初期會出現蛋白尿的狀況，往後會造成腎元的死亡。腎元的數量下降

時，剩餘的腎元凋亡速度會加快，致使病程速度的加快。此外，糖尿病也會造成腎臟血壓上升、高血壓，其機轉來自於人體會傾向保留鈉與糖到體內，因此糖尿病的病人血糖升高時，腎臟會增加近端透過 SGLT 再吸收糖與鈉，此時流到後端的鈉離子下降，使得 RAAS 活化導致入球小動脈擴張，此時 eGFR 上升。當活化到一定程度，後段鈉離子的量足夠後，便會停止這個機制，此時 eGFR 又會下降，形成了腎臟過濾率先升後降的現象。

SGLT-2 抑制劑阻斷了鈉、糖的再吸收，阻斷此活化機轉，使得腎絲球內的壓力下降約 6 至 8 毫米汞柱 (mmHg)，同時使入球小動脈收縮，減少蛋白尿的情況，其降低腎絲球壓力的效果類似於 RAAS 阻斷劑 (ACEI、ARB 等)。由於 SGLT-2 的降壓機制，與其鈉、糖再吸收的量有關，形成的自我調節的作用，而非強制收縮入球小動脈，因而發生急性腎臟損傷的風險較低。此腎臟保護機轉來自於腎小管腎絲球回饋 (Tubuloglomerular feedback)，當藥物阻斷了 SGLT-2，會使近端小管中鈉的再吸收下降，並在腎小管後端經由鈉 - 鉀 - 二氯通道再吸收回細胞內，而後經由鈉鉀幫浦消耗 ATP 排出細胞。此過程中消耗 ATP 產生的 adenosine，具有使入球小動脈收縮的功能，此回饋反應造成 SGLT-2 抑制劑的腎臟降壓效果。過去的利尿劑由於是直接阻斷鈉離子通道，增加鈉的排除，未經鈉鉀幫浦消耗 ATP 的過程，因此不具有此回饋機制帶來的保護效果。

糖尿病病人的近端小管再吸收鈉和糖時，會造成發炎反應，同時細胞內的鈉離子需要鈉鉀幫浦耗能排出，致使近端小管缺氧，會轉

換 Fibroblasts 轉變成 myofibroblast，減少 Fibroblasts 原本製造 EPO 的量，因此在糖尿病腎病變的病人身上觀察到，貧血會發生的比腎臟功能衰退的速度還快，同時也在研究中發現相較於 HbA1c，減少心因性死亡的風險與血紅素的變化較為相關¹²⁻¹³。

腎臟除了 SGLT-1、SGLT-2 等回收鈉的通道外，NHE3 也是高比例回收鈉的通道之一，而 SGLT-2 抑制劑同時也拮抗 NHE3 的作用，減少代償效應可能造成的反面效果，增加腎小管腎絲球回饋 (Tubuloglomerular feedback)。與傳統利尿劑相比，其組織間液量不會上升，可減少組織間水腫問題，且因機轉減少 RAAS 活化，降低交感神經活性，較少反射性的心跳增加、腎前氮血症 (pre-renal azotemia) 的問題¹⁴。

肆、SGLT-2 抑制劑之臨床試驗數據

對於糖尿病腎病變的病人，或者是針對藥品可能有的腎臟保護效果，在臨床數據的判讀上，會針對三個部分：血中肌酸酐 (Creatine) 濃度變為兩倍的時間、至需要洗腎的時間、死亡，其他則包含各種腎臟病變的相關指標。從過去的臨床試驗中，例如 EMPA-REG、CANVAS，發現不同的 SGLT-2 抑制劑與安慰劑相比，皆可下降約 40 % 的腎臟疾病風險¹⁵⁻¹⁸。若病人尚未出現蛋白尿，SGLT-2 抑制劑的使用有停止腎臟病變發生的可能，若已經有蛋白尿的症狀，則有降低 eGFR 下降速度的效果。一般慢性腎臟病的病人，每年 eGFR 約降低 10 mL/min，有使用 RAAS 抑制劑約降低 5 mL/min¹⁹。臨床研究中發現使用 Canagliflozin 治療後每年約降低 1.85

mL/min，可延緩達到洗腎標準的時間，同類的藥品 Empagliflozin 也有相同的效果 (HR 0.51, 95% CI [0.31-0.81], p=0.010)，若根據病人的腎功能進行次群組分析，發現 eGFR 的變化並未顯著影響藥品的保護效果^{17, 19, 20}。同時，若在使用 ACEI、ARB 的基礎下，由於其機轉可拮抗使用 SGLT-2 抑制劑可能發生的回饋作用，相較於單用 SGLT-2 抑制劑，其對於心臟、腎臟的保護效果顯著增加，此為未來控制糖尿病腎病變的治療趨勢。若針對已有慢性腎臟疾病的病人使用 empagliflozin，發現其發生心臟相關疾病，如心衰竭住院、心因性死亡、死亡率等的風險降低^{16, 19}。

伍、總結

SGLT-2 抑制劑與過去降血糖藥品不同的機轉，以及其心臟、腎臟保護效果，為糖尿病腎病變的病人帶來全新的治療方向與可能性，無論有無發生蛋白尿，皆有一定的保護效果，尤其發生巨觀蛋白尿的病人保護效果尤佳。若病人尚未發生蛋白尿，也有減緩、停止其發展至慢性腎臟疾病的效果，未來也有做為預防糖尿病病人惡化至腎臟病變的潛力。

參考文獻

1. Vora JP, et al. Comprehensive Clinical Nephrology. (2000)
2. Adler AI, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003 Jan;63(1):225-32.
3. Liyanage T, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015 May 16;385(9981):1975-82.
4. Gheith O, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol.* 2015 Oct 9;5(1):49-56.
5. Gregg EW, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):286-7.
6. Alicic RZ, et al. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7;12(12):2032-2045.
7. Chang PY, et al. Simultaneous control of glycemic, blood pressure, and lipid significantly reduce the risk of renal progression in diabetes patients. *Eur J Intern Med.* 2016 Dec;36:87-92.
8. Zoungas S, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun;5(6):431-437.
9. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):861-9.
10. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):851-60.
11. Inzucchi SE, et al. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation.* 2018 Oct 23;138(17):1904-1907.
12. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol.* 2018 May;71(5):471-476.
13. Inzucchi SE, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018 Feb;41(2):356-363.
14. Verma S, et al. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018 Oct;61(10):2108-2117.
15. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
16. Wanner Ch, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1801-2.
17. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
18. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.
19. Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31-39.
20. Perkovic V, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295 -2306.