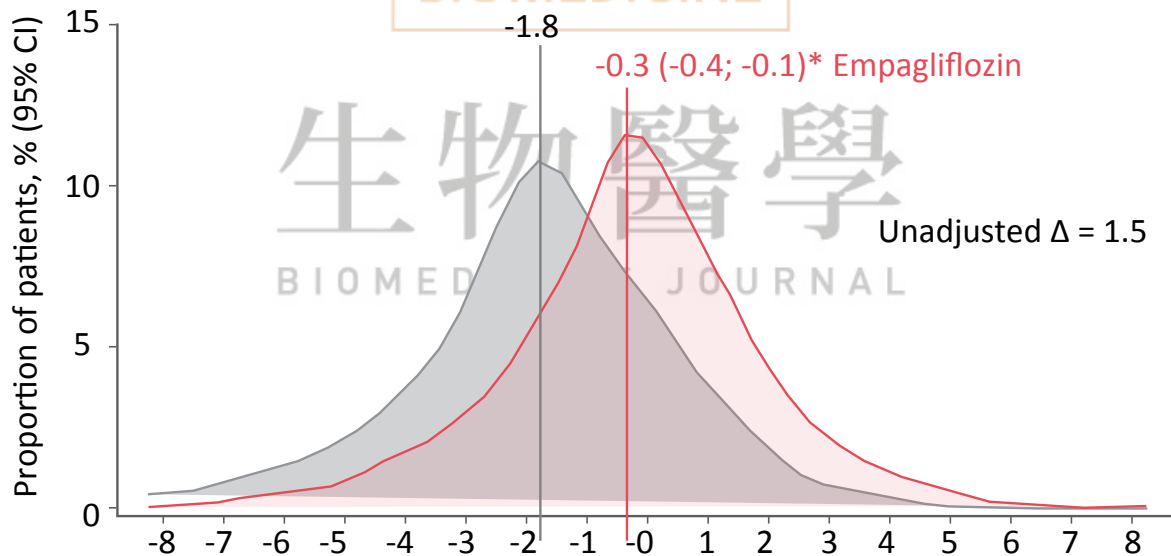


SGLT2 抑制劑對腎臟機能保護新進展

生物醫學編輯部¹

在 2016 年，EMPA-REG2 試驗結果顯示 empagliflozin 具有顯著減緩病患估算腎絲球過濾率 (estimated Glomerular filtration rate, eGFR) 下降之效果¹，隨後 CANVAS 試驗亦提出與 EMPA-REG 十分相似的受試者 eGFR 變化趨勢，這為糖尿病治療帶來極大的震撼，大家都十分好奇 2 型鈉 - 葡萄糖共同輸送器抑制劑 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i) 藥物的腎臟保護效果作用機轉為何，以及 SGLT2i 是對所有病患都有類似的效果，抑或僅對腎功能快速惡化的族群有效？

為了解答上述問題，EMPA-REG 試驗團隊再次分析全體受試者自基準點至追蹤期間的腎功能變化 (以斜率表示，數值越高者惡化越嚴重)，並比較安慰劑組與 empagliflozin 組的圖形差異，結果顯示整體曲線都向右方移動 (圖一)，顯示 empagliflozin 治療對所有病患都有效，且治療組病患的 eGFR 變化斜率平均數很接近 0，代表惡化情形微小；此外，兩組腎功能斜率變化多於 -5 和 -3.5 的受試者比例差距都達到統計顯著意義 (安慰劑組與治療組腎功能變化斜率多於 -5 之受試者比例分別為 8.9% vs



圖一 .EMPA-REG 兩組受試者腎功能惡化斜率比較

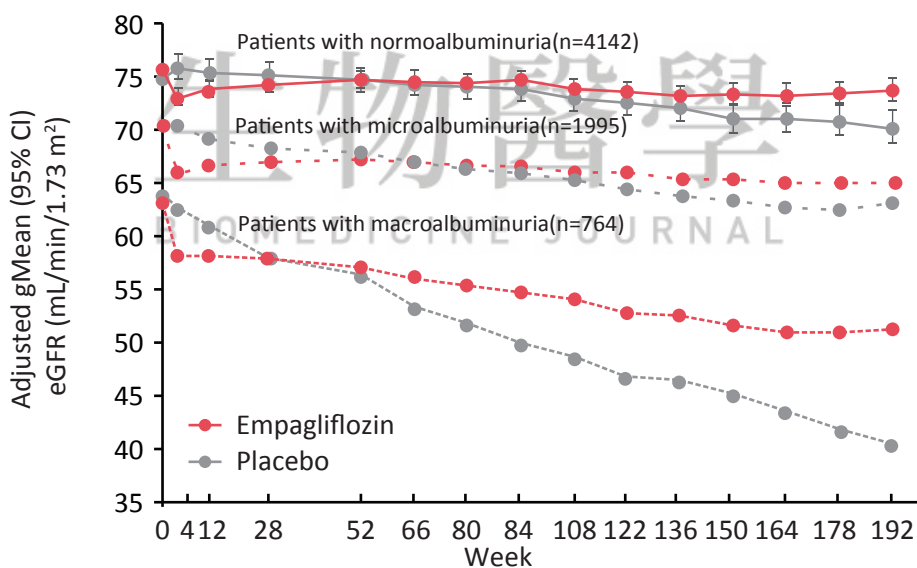
通訊作者：生物醫學編輯部
 電話：02-2778-7711
 地址：106 台北市大安區忠孝東路三段 249-1 號 10 樓

3.2%，斜率變化多於 -3.5 的受試者比例分別為 20.6% vs 8.8%)²。針對與基準點相比腎功能下降幅度為 30%、40%、50% 及 $\geq 57\%$ 的受試者族群進行的風險比分析也呈現所有族群皆顯著傾向 empagliflozin，腎功能下降越多者傾向 empagliflozin 的趨勢也更加明顯³。

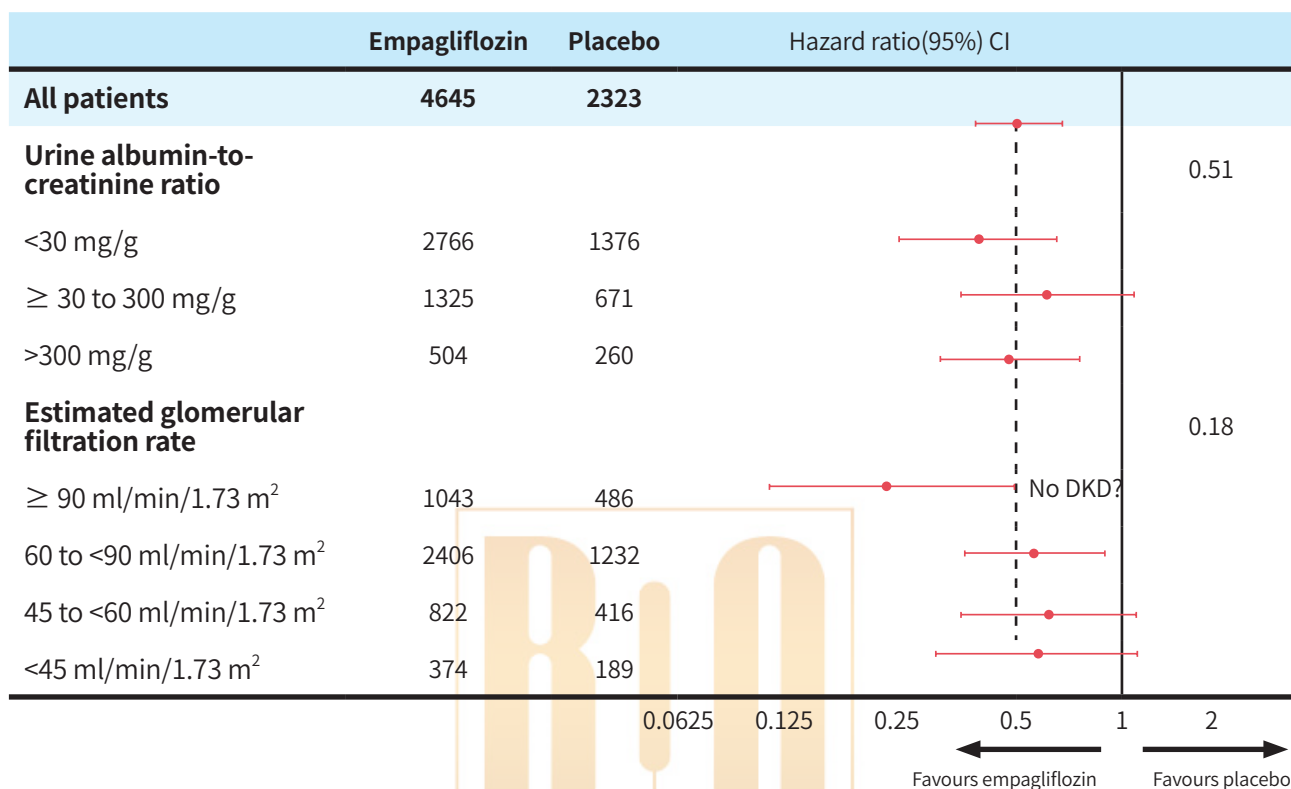
在確認合併腎臟疾病的糖尿病患者可獲益於 empagliflozin 後，下一個問題就是 empagliflozin 對於未患有糖尿病腎臟疾病的人是否同樣具保護作用？從 EMPA-REG 試驗的次族群分析看來，接受 empagliflozin 治療的正常蛋白尿 (normoalbuminuria)、微量白蛋白尿 (microalbuminuria) 和巨量白蛋白尿 (macroalbuminuria) 病患的長期腎功能表現都比安慰劑組佳，尤以 macroalbuminuria 族群的治療組與安慰劑組間腎功能差距最明顯 (圖二)，但即便有使用 empagliflozin，長期觀察顯示病患的腎功能依舊會逐年衰退⁴，或許 empagliflozin 的效果是能讓受試族群的腎功能衰退速度減緩至與一般人因年齡導致之腎功能

衰退速度一致。況且不論基準點腎功能情形如何，EMPA-REG 受試者在綜合腎臟指標 (血清肌酸酐 [creatinine] 值倍增、開始透析或因腎臟疾病死亡) 的風險分析中都較傾向 empagliflozin (圖三)¹，證實 empagliflozin 對於腎功能檢測數值仍屬正常的病患一樣具有保護作用。

然而，empagliflozin 減緩腎功能下降的作用機轉究竟為何？從 STENO-2 試驗觀察超過 4 年才看出糖尿病控制對腎臟有保護效果⁵，可推知糖尿病治療藥物的非直接作用如降低血糖、降低血壓、減重、降低尿酸等效果無法在短時間內改善腎功能惡化情況，empagliflozin 應該還有其他更直接的作用方式，如透過抑制 SGLT2 使腎小管內鈉離子和葡萄糖濃度上升，產生腎小管腎絲球回饋 (tubuloglomerular feedback) 造成入球小動脈收縮，進而降低腎絲球內壓⁶，但此理論雖在動物實驗和第一型糖尿病的研究中獲得證實，是否能完全應用於第二型糖尿病仍有待觀察；另一方面也有理論提出糖尿病患的腎小管細胞會因 SGLT2 不斷的再



圖二 .EMPA-REG 試驗次族群分析：依蛋白尿情況分類之 eGFR 變化比較



圖三 .EMPA-REG 試驗腎臟綜合指標次族群風險分析

吸收而缺氧，抑制 SGLT2 即可改善缺氧問題，或許也是 empagliflozin 保護腎功能的機轉之一。EMPA-REG 試驗則發現使用 empagliflozin 的 microalbuminuria 病患在追蹤期間之 eGFR 比接受最後一次藥物治療時高，代表藥物確實會在短期內影響腎臟血液動力學⁷，且似乎還可降低後續長時間的急性腎損傷 (acute kidney injury) 和急性腎衰竭 (acute renal failure) 發生率，對病患長遠存活表現應具有實質意義。

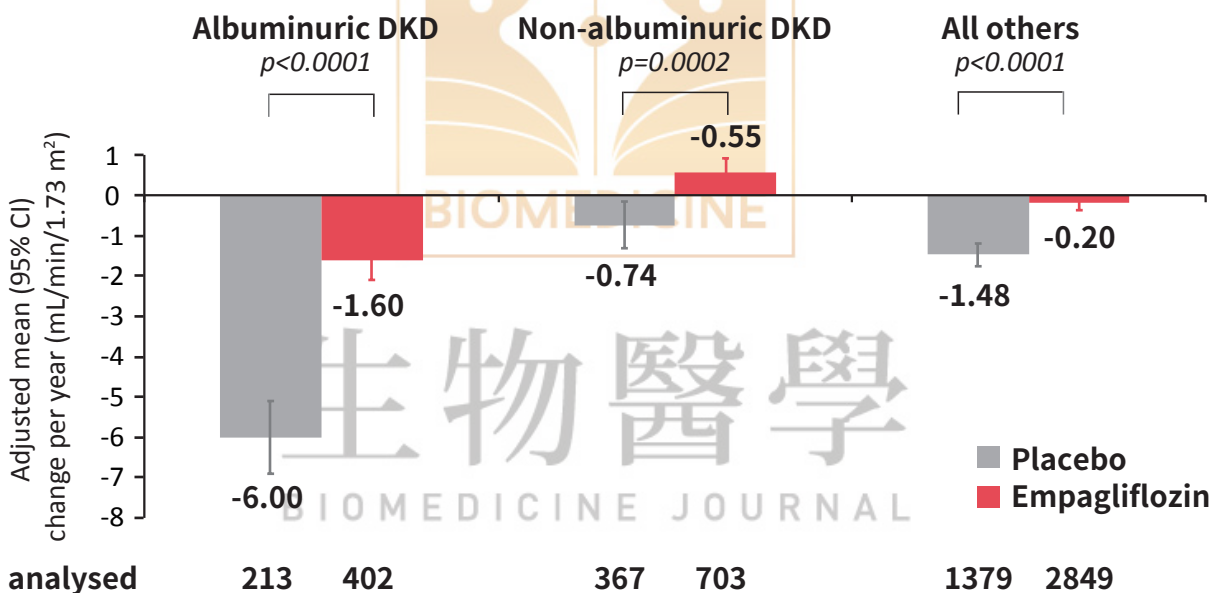
過往我們認為糖尿病腎病變的主要表現是顯著蛋白尿 (overt albuminuria, 尿蛋白 > 300 mg/g)，然而近年觀察發現此趨勢開始轉變，沒有顯著蛋白尿的病患逐漸增加⁸，可惜目前尚缺乏對此族群的研究^{9,10}，有些臨床試驗仍將此類病患排除在外。為探討此現象，專家群進行了一項事後分析研究，從糖尿病腎病變表

現型的角度分析 EMPA-REG 試驗受試者接受 empagliflozin 治療的效果，此研究將受試者依據 eGFR 和蛋白尿程度區分為白蛋白尿性糖尿病腎疾病 (albuminuric diabetic kidney disease, DKD)、非白蛋白尿性 (non-albuminuric) DKD 和其他 (表一)，從數字就能看出 non-albuminuric DKD 人數相當多，而這些病人的特色在於年齡稍大、女性較多、eGFR 較低、具心血管風險因子 (冠狀動脈疾病、繞道手術、心肌梗塞) 比例較高，不過合併糖尿病視網膜病變、神經病變的比例稍低，顯示其症狀表現與傳統糖尿病患略有不同，但在用藥上 non-albuminuric DKD 病人使用各類降血壓藥物的比例都較高，或許暗示其血管問題較多。

心血管和腎臟指標的次族群分析結果則指出非蛋白尿性 DKD 族群在多項心血管和腎臟

			Albuminuria category, description and range (mg/g)				
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased		
			<30	30-300	>300	Albuminuric DKDUACR >300 mg/g = with overt albuminuria	
eGFR category, description and range (ml/min/1.73 m ²)	Normal or high	≥ 90	All others n=4893		Albuminuric DKD n=769	11% of patients in EMPA-REG OUTCOME® met these criteria	
	Mildly decreased	60-89					
	Mildly to moderately decreased	45-59	Non-albuminuric DKD n=1290			Non-albuminuric DKDeGFR <60 ml/min/1.73 m ² and UACR ≤ 300 mg/g = without overt albuminuria	
	Moderately to severely decreased	30-44					
	Severely decreased	15-29				18% of patients in EMPA-REG OUTCOME® met these criteria	
	Kidney failure	<15					

表一 .EMPA-REG 試驗糖尿病腎病變受試者表現型

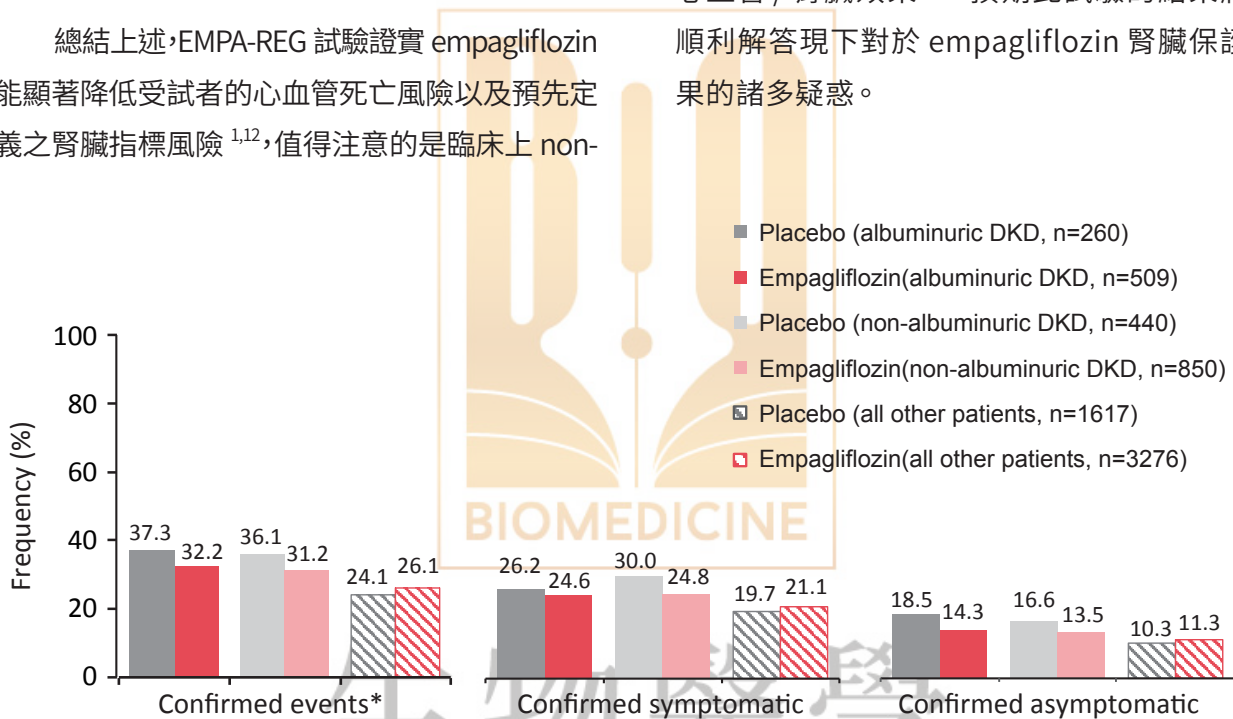


圖四 .EMPA-REG 試驗 eGFR 變化情形比較 (依 DKD 表現型分類)

指標風險分析時仍傾向 empagliflozin¹¹，且所有接受 empagliflozin 治療之病患在治療期間內 eGFR 年度變化都顯著優於安慰劑組，non-albuminuric DKD 族群的腎功能甚至還略有改善 (圖四)；另一方面，不論是否合併蛋白尿，使用 empagliflozin 的 DKD 受試者皆未出現明顯較多的泌尿道感染、腎臟體積縮小、腎功能惡化等副作用，empagliflozin 亦未使任何族群有明顯較高的低血糖事件發生率 (圖五)。

總結上述，EMPA-REG 試驗證實 empagliflozin 能顯著降低受試者的心血管死亡風險以及預先定義之腎臟指標風險^{1,12}，值得注意的是臨床上 non-

albuminuric DKD 發生比例逐漸攀升，EMPA-REG 相關事後分析研究則更進一步釐清 empagliflozin 對於不同臨床表現型之 DKD/ 無 DKD 病患都具有腎臟保護功能，亦即不論病患是否出現蛋白尿，皆不影響療效。令人雀躍的是目前還有一項進行中的臨床試驗 EMPA-KIDNEY 將會廣泛納入第一、二型糖尿病患、未合併糖尿病以及無蛋白尿的慢性腎臟疾病 (chronic kidney disease, CKD) 病患，以探討 empagliflozin 對整體 CKD 病患的心血管 / 腎臟效果¹³，預期此試驗的結果將可順利解答現下對於 empagliflozin 腎臟保護效果的諸多疑惑。



圖五 .EMPA-REG 試驗低血糖事件發生率比較 (依 DKD 表現型分類)

參考文獻

1. Christoph Wanner et al. N Engl J Med 2016;375:323
2. Thomas MC et al. American Society of Nephrology ASN, New Orleans 2017. TH-OR035
3. Wanner C et al. ASN, 2016; Chicago.
4. Cherney D et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:610
5. Oellgaard J et al. Kidney International 2017;91:982
6. Thomas MC. Ther Adv Endocrinol Metab 2014;5:53-61
7. Cherney et al. Lancet Diabetes Endocrinology (2017)
8. Afkarian M et al. JAMA 2016;316:602
9. Lewis EJ et al. N Engl J Med 2001;345:851
10. Brenner BM et al. N Engl J Med 2001;345:861
11. Unpublished data
12. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117
13. ClinicalTrials.gov. NCT03594110. (accessed September 2018)