

第二型糖尿病人使用 SGLT2 抑制劑與糖尿病腎病變之 回溯性世代研究

蔡加睿 陳永年 陳榮福

高雄長庚醫院 內分泌暨新陳代謝科

摘 要

糖尿病腎病變(Diabetic kidney disease, DKD)在台灣是造成病人需要接受透析治療的首要病因，2019年台灣新發透析患者主診斷為糖尿病的比率高達47.9%。目前許多大型隨機分配的臨床試驗皆顯示第二型糖尿病人使用SGLT2抑制劑可以減緩病人白蛋白尿的進展，降低末期腎病變(End stage renal disease, ESRD)的發生或是腎病事件相關的死亡風險。真實世界關於糖尿病患使用SGLT2抑制劑是否可以減少腎功能惡化或末期腎病變的發生研究並不多，因此本研究回溯性調查從2015年1月1日至2021年12月31日有參加糖尿病照護網的病人，經nested case-control study，以年齡、性別和慢性共病症做配對，依有/無使用SGLT2抑制劑1:2比例納入分析，共2455位病人(分別為848位1607位)。比較腎臟試驗終點的指標，包括持續減少 $\geq 40\%$ 起始腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)和末期腎病變($GFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$)。經校正起始糖化血色素(Glycated Hemoglobin, HbA1c)及其他影響腎臟功能的可能干擾因子，使用SGLT2抑制劑可以減緩病人慢性腎病變(chronic kidney disease, CKD)的進展，風險比(hazard ratio, HR) 0.59，95%信賴區間(95% CI) 0.45-0.77；依據起始腎功能的不同， $GFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 和 $GFR 15-44 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的病人風險比HR分別為0.66 (95% CI, 0.50-0.88)和0.44 (95% CI, 0.21-0.91)。在進展到末期腎病變的風險指標，全部研究群體HR 0.20 (95% CI, 0.1-0.39)； $GFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 和 $GFR 15-44 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的病人風險比HR分別為0.20 (95% CI, 0.07-0.54)和0.35 (95% CI, 0.13-0.96)。我們的研究發現第二型糖尿病人使用SGLT2抑制劑可以延緩病人的慢性腎病變惡化及降低末期腎病變的風險，在起始腎功能較差的病人族群($GFR 15-44 \text{ mL/min/1.73m}^2$)使用SGLT2抑制劑改善腎功能惡化的助益更加明顯。

關鍵詞：糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD)
末期腎病變 (End stage renal disease, ESRD)
SGLT2 抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2 Inhibitors)

前言

糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD) 是複雜難治的疾患，根據 2020 年美國腎臟資料系統 (USRDS) 年報¹，台灣在末期腎病變 (End stage renal disease, ESRD) 的發生率 (523 人 / 百萬人口 / 年) 在全世界排名第二，僅次於墨西哥 (594 人 / 百萬人口 / 年)。2021 年台灣腎病年報² 指出透析發生人數從 2015 年 11,184 人，增加至 2019 年 12,475 人；透析發生率也從 2000 年每百萬人口 331 人，增加至 2019 年每百萬人口 529 人。而且 2019 年新發透析患者主診斷為糖尿病的比率高達 47.9%。根據台灣中央健康保健署的資料³，2019 年健保支出的第一名是慢性腎臟疾病，費用高達 533.16 億元；其次為糖尿病 309.6 億元，因此及早發現糖尿病腎病變，及預防病人進展到末期腎病變，甚或需要透析治療就顯得十分關鍵與重要。

SGLT2 抑制劑的機轉在抑制位於近曲小管鈉-葡萄糖共同轉運蛋白的第二型受器⁴，增加葡萄糖從尿液排出，減少葡萄糖再吸收回體內，同時入球小動脈收縮，減少腎絲球壓力。這個藥物機轉不受到胰島素影響，也不容易造成低血糖⁴。目前美國食品藥物管理局核可的 SGLT2 抑制劑有 canagliflozin、empagliflozin、dapagliflozin 及 ertugliflozin，目前在台灣都已上市。在 2016 年發表的 EMPA-REG OUTCOME TRIAL⁵ 關於糖尿病人腎臟病變預後的研究，empagliflozin 的使用相較於對照組能減少腎病變的發生或惡化的風險達 39%，在 2019 年發表的 CREDENCE (canagliflozin) 研究⁶，針對有第二期或第三期慢性腎病變 (chronic kidney disease, CKD) 合併蛋白尿的糖尿病人，結果顯示 canagliflozin 組的腎臟風險 (透析治療、肌酐酸上升兩倍、腎因性死亡) 比對照組下降了 34%。在 2020 年發表的 DAPA-CKD 研究⁷ 顯示，在已有慢性腎臟病的病人，不管病人是否有糖尿病，dapagliflozin 相較於對照組可以降低腎臟風險 (持續腎絲球過濾率, glomerular filtration rate, GFR, 降 >50%、透析、腎因性死

亡) 達 44%，也可以減低病人心衰竭住院風險 29%。在 2022 年 11 月發表的 EMPA-KIDNEY 研究⁸ 也因為使用 empagliflozin 相較於對照組對於腎臟風險有明顯下降而提早結束。考慮病人腎功能不佳 ($GFR < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 的話，SGLT2 抑制劑的降糖效果有限，目前建議在腎功能 ($GFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 的病人才使用 SGLT2 抑制劑⁵⁻⁷。因為 SGLT2 抑制劑有其他多元的效果，如降低蛋白尿、抗發炎、降低氧化壓力等，對於慢性腎病變的病人使用 SGLT2 抑制劑仍有好處，在 EMPA-REG 研究⁹，仍有 8% 高腎病變風險的病人持續使用 empagliflozin，甚至在 CREDENCE 研究⁶ 持續使用 canagliflozin 到進行透析治療前。此外 DAPA-CKD 及 EMPA-Kidney 研究中，病人最低的腎臟功能收案標準到 $GFR = 25$ 及 $20 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ，也提供證據證實 SGLT2 抑制劑對於較嚴重的第四期慢性腎病變的病人使用上的安全性及仍有降低腎臟風險的效果。

目前 SGLT2 抑制劑相關的大型隨機分配的臨床試驗 EMPA-REG¹⁰、CANVAS¹¹、DECLARE-TIMI58¹² 其中亞洲族群佔的比例比較低，分別為 21.6%、12.4%、13.4%，另外這三個研究納入分析的族群先前皆有心血管病史的比例分別為 100%、65.6%、40.6%，根據臺灣糖尿病年鑑的資料，在 2014 年的統計資料，第二型糖尿病人有心血管疾病病史約 24%。根據長庚醫學資料庫 (Chang Gung Research Database) 的一篇研究¹³ 也指出，有使用 SGLT2 抑制劑的 12,164 位病人，符合前述研究收錄 / 排除標準分別只有 18.7%、57.3%、50.4%。因此前述大型隨機分配的臨床試驗顯示使用 SGLT2 抑制劑可以降低腎臟風險的結論，可能也需要真實世界的研究資料做驗證，而且目前在較嚴重的慢性腎病變 ($GFR 15-44 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 病人使用 SGLT2 抑制劑是否能降低腎臟風險更是缺乏相關研究。故本研究旨在探討某醫學中心對於第二型糖尿病人有 / 無使用 SGLT2 抑制劑是否能夠降低慢性腎病變的惡化及發生末期腎病變的風險。

材料與方法

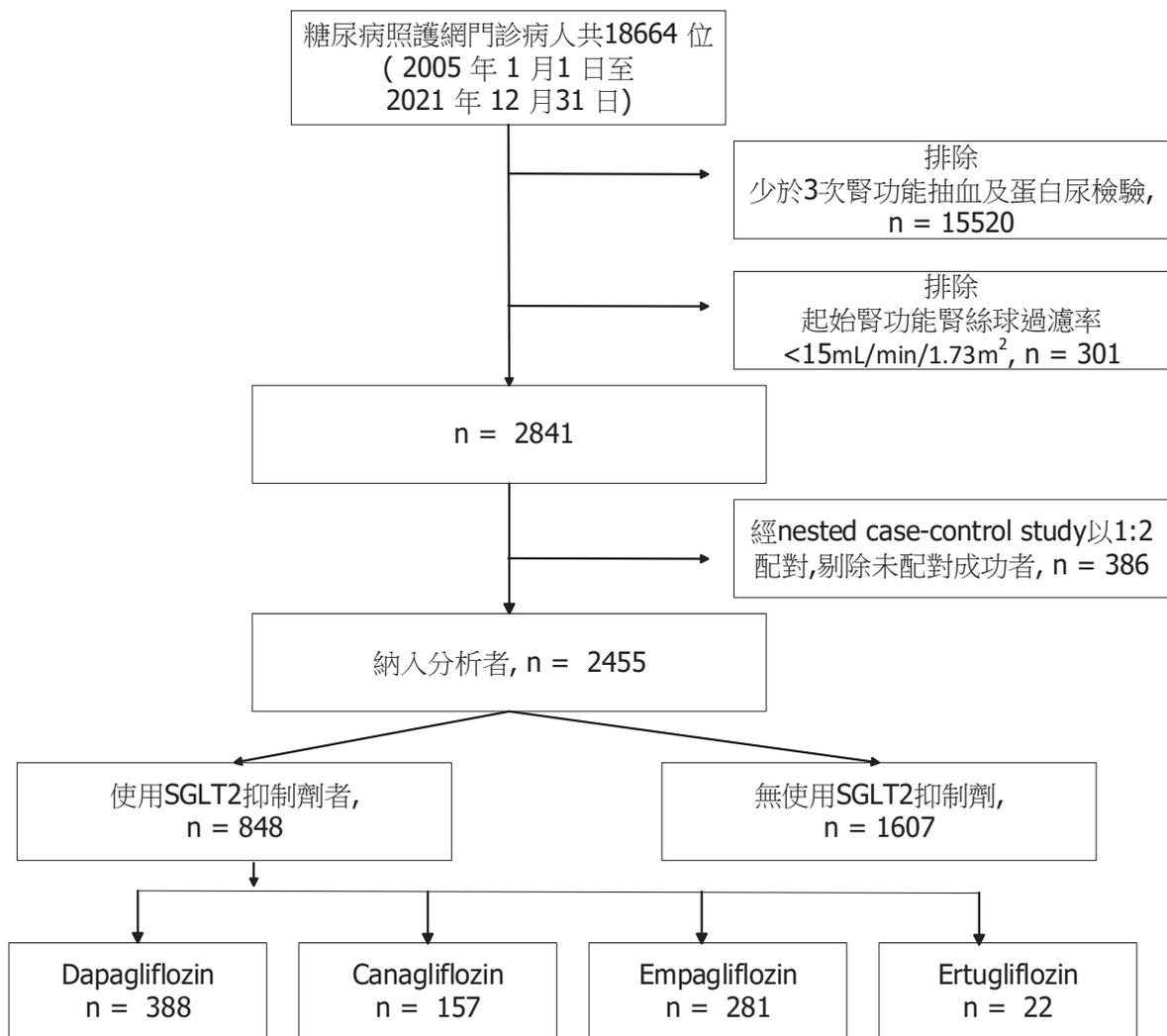
一、研究對象及方法

本研究採電子病歷回溯性調查，研究計劃經由醫學中心人體試驗委員會審核同意後執行（編號：201801055B0C504）。在某南部醫學中心，以電子病歷搜尋糖尿病照護網門診病人，從 2005 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日至少持續三年以上糖尿病照護網的完整門診追蹤，共 18,664 位第二型糖尿病病人，排除掉少於三次腎功能抽血及蛋白尿檢驗的病人 15,520 位，及兩次間隔一個月的起始腎功能腎絲球過濾率 $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 病人 301 位，依照有 / 無使用 SGLT2 抑制劑經 nested case-control study，以年齡、性別及慢性病 Charlson Comorbidity

Index 作配對條件，以 1:2 配對進行分析個案總共 2455 位，收案流程圖見圖一，個案的抽血檢驗資料（糖化血色素 HbA1c、腎絲球過濾率 GFR）以收案時間的第一年的平均值為起始基準值。

二、研究工具及資料處理與分析

本研究病人使用 SGLT2 抑制劑的定義：門診回診至少有使用過三次含以上的 SGLT2 抑制劑（canagliflozin、empagliflozin、dapagliflozin 及 ertugliflozin），以追蹤時間最後使用的 SGLT2 抑制劑列為使用藥物。定義慢性腎臟病的惡化為相較於收案第一年的平均腎絲球過濾率 GFR 降低 $\geq 40\%$ 或持續末期腎病變（ $\text{GFR} < 15\text{ mL}/$



圖一：糖尿病人收案流程圖。

min/1.73m²) 兩次抽血間隔一個月以上。使用高血壓藥物的定義至少需門診回診至少有拿過藥三次或以上。利尿劑藥物包含：furosemide、spironolactone、thiazide 三類。

統計軟體使用 SPSS 25.0 版進行資料分析，研究配對軟體使用 NCSS 12 版，描述性統計以比例、百分比、平均數及標準差呈現。推論性統計之類別變項以百分比表示，並使用卡方檢定判定是否達統計學差異；連續變項，依 SGLT2 抑制劑使用有 / 無結果分二組使用 t-test 檢定。使用 Kaplan-Meier 存活曲線分析收案時間內發生慢性腎臟病的惡化或末期腎病變，比較不同類別自變項 (如有 / 無使用 SGLT2 抑制劑) 在存活曲線差異為對數秩檢定 (log-rank test)，當校正病人起始 HbA1c 抽血數據等則用 Cox regression (Cox 迴歸分析)，本研究設定 p 值 <0.05 為統計上具顯著差異。

結 果

一、第二型糖尿病人基本資料

從 2015 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日至少有持續三年以上糖尿病照護網的完整門診追蹤第二型糖尿病人納入分析有 2455 位，如表一，使用 SGLT2 抑制劑有 848 位 (佔 34.5%)，起始平均年齡為 61.0 歲 (SD=9.7)，性別以男性居多 (n=502；佔 59.2%)。無使用 SGLT2 抑制劑者有 1607 位 (佔 65.5%)，平均年齡 61.7 歲 (SD=10.3)，男性比例較高，佔 55.8%。表一的兩組病人在 ACEi、ARB 用藥、起始 HbA1c 及蛋白尿達統計上顯著差異。有 / 無使用 SGLT2 抑制劑者在年齡、性別、身高和體重無明顯差異。檢驗數據上，使用 SGLT2 抑制劑者的 HbA1c 較高 (7.7 vs 7.3mg/dL, p<0.001)，起始腎絲球過濾率較差 (78.6 vs 80.8 mL/min/1.73m²,

表一：有 / 無使用 SGLT2 抑制劑的第二型糖尿病人基本資料 (N = 2455)

變項	使用 SGLT2 抑制劑 (n = 848)	無 SGLT2 抑制劑 (n = 1607)	P 值
年齡 (歲, mean ± SD)	61.0(9.7)	61.7(10.3)	0.109
性別			0.101
男 n (%)	502(59.2%)	896(55.8%)	
女 n (%)	346(40.8%)	711(44.2%)	
身高 (公分, mean ± SD)	160.6(8.5)	160.3(10.2)	0.588
體重 (公斤, mean ± SD)	69.7(14.5)	69.0(13.8)	0.220
Charlson comorbidity index (mean ± SD)	2.0(1.7)	2.0(1.7)	0.943
ACEi 用藥 (有, n%) ¹	36(4.2%)	101(6.3%)	0.036*
ARB 用藥 (有, n%) ²	612(72.2%)	965(60.0%)	<0.001**
利尿劑 (有, n%)	144(17%)	244(15.2%)	0.246
HbA1c (% , mean ± SD)	7.7(1.1)	7.3(1.0)	<0.001**
腎絲球過濾率 GFR (mean ± SD)	78.6(24.7)	80.8(27.0)	0.044*
蛋白尿 uACR (median (IQR))	30.8(100.5)	15.5(53.1)	<0.001***†
慢性腎臟病, n(%)			0.141
GFR ≥ 45mL/min1.73m ²	791(93.3%)	1472(91.6%)	
GFR15-44mL/min1.73m ²	57(6.7%)	135(8.4%)	

* 係指 p 值 <0.05 (統計上有顯著差異) ; ** 係指 p 值 <0.001 (統計上有顯著差異) 。

† 轉換為自然對數後以獨立樣本 t 檢定計算。

*1. 血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) 。

*2. 血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 。

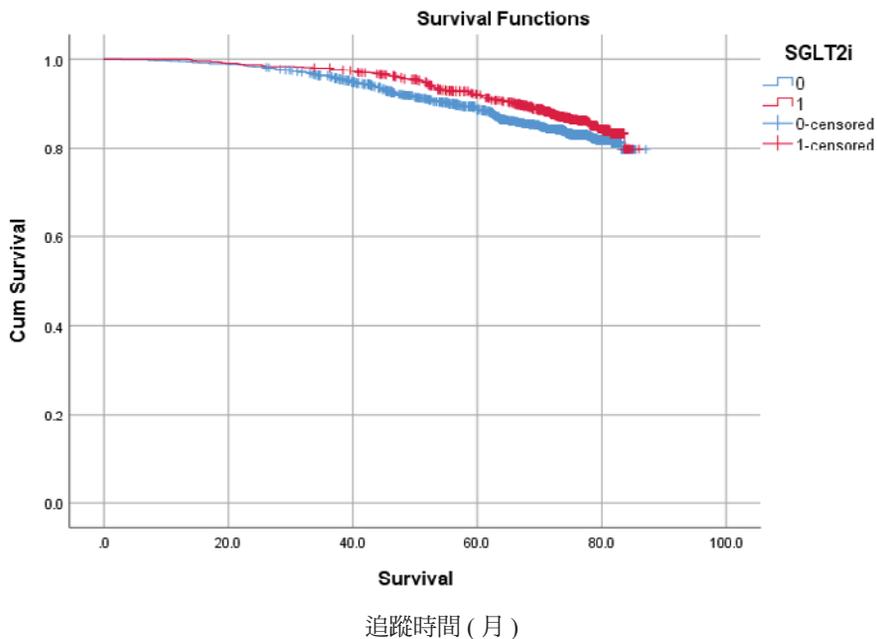
$p=0.044$ ），而且蛋白尿較嚴重 (30.8 vs 15.5 mg/g, $p<0.001$)。

二、第二型糖尿病人有 / 無使用 SGLT2 抑制劑對於慢性腎臟病是否惡化及發生末期腎病變之 Kaplan-Meier 存活曲線分析

在圖二，列出第二型糖尿病人有 / 無使用 SGLT2 抑制劑，在慢性腎臟病的惡化：起始腎絲球過濾率 GFR 降低 $\geq 40\%$ 及末期腎病變 ($GFR<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 的 Kaplan-Meier 存活曲線。圖二之一顯示全部研究群體有使用 SGLT2 抑制劑者的存活曲線跟沒用藥者有顯著差距，對數秩檢定 (log-rank test) = 4.161, $p=0.041$ 。圖二之二分析起始腎絲球過濾率 $GFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的病人，使用 SGLT2 抑制劑者則無明顯統計差異，對數秩檢定 = 0.241, $p=0.624$ 。圖二之二可發現對於起始腎絲球過濾率 $GFR 15-44 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的病人，使用 SGLT2 抑制劑者可延緩慢性腎臟病的惡化，兩者曲線有

明顯差異，對數秩檢定 = 12.843, $p<0.001$ 。圖三列出慢性腎臟病惡化危險比 (Hazard Ratio, HR) 的森林圖 (forest plot)，全部研究群體使用 SGLT2 抑制劑未校正前的 HR 及 95% 信賴區間為 0.87 (95% CI, 0.68-1.10)，在 Model1 校正病人起始 HbA1c 及有 / 無使用 ACEi 及 ARB 後為 0.67 (95% CI, 0.52-0.86)，在 Model2 校正病人起始 HbA1c、ACEi、ARB 使用及蛋白尿數值後為 0.59 (95% CI, 0.45-0.77，依據起始腎功能的不同， $GFR \geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的病人校正後危險比 HR：0.66 (95% CI, 0.50-0.88)； $GFR 15-44 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 危險比 0.44 (95% CI, 0.21-0.91)，皆有統計學上差異明顯可降低病人腎功能惡化風險。

在圖四列出第二型糖尿病人有 / 無使用 SGLT2 抑制劑，發生末期腎臟病變 ($GFR<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 的 Kaplan-Meier 存活曲線。圖四之一顯示全部研究群體在有 / 無使用 SGLT2 抑制劑者的存活曲線有明顯差異，對數秩檢

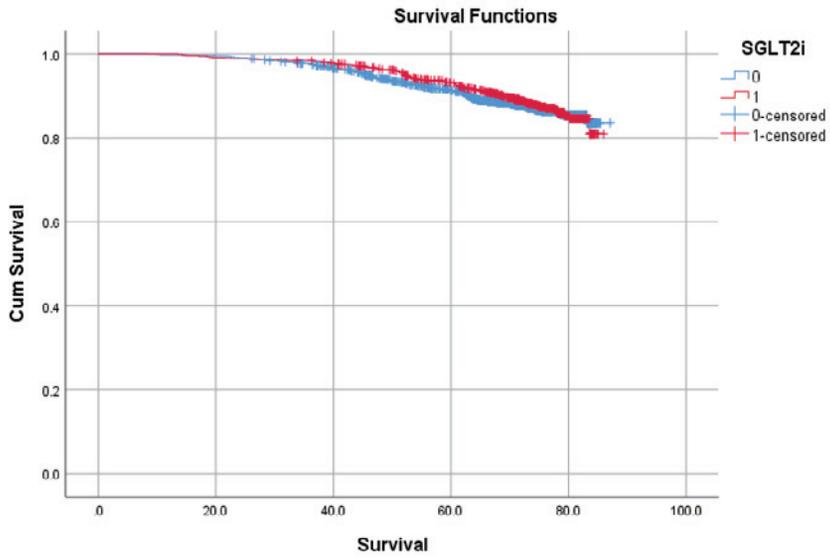


暴露風險人數	追蹤時間 (月)					
使用 SGLT2 抑制劑	848	840	817	715	100	0
無 SGLT2 抑制劑	1607	1590	1473	1178	129	0

對數秩檢定 (log-rank test) = 4.161, p 值 0.041

圖二之一：慢性腎臟病是否惡化之 Kaplan-Meier 存活曲線 (全部研究群體)。

(起始腎絲球過濾率 $GFR \geq 45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)

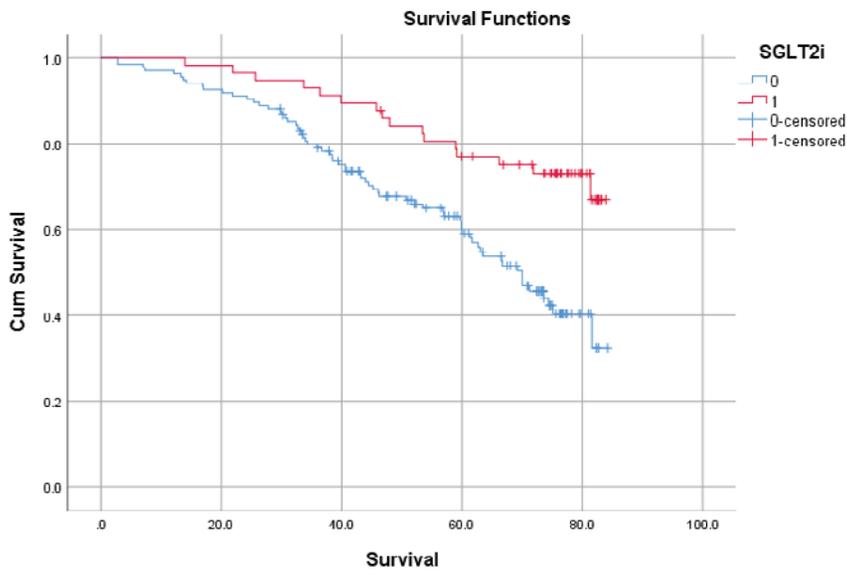


追蹤時間 (月)

暴露風險人數						
使用 SGLT2 抑制劑	791	784	766	470	92	0
無 SGLT2 抑制劑	1472	1465	1381	730	125	0

對數秩檢定 (log-rank test)=0.241, p 值 0.624

(起始腎絲球過濾率 $GFR 15-44\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)

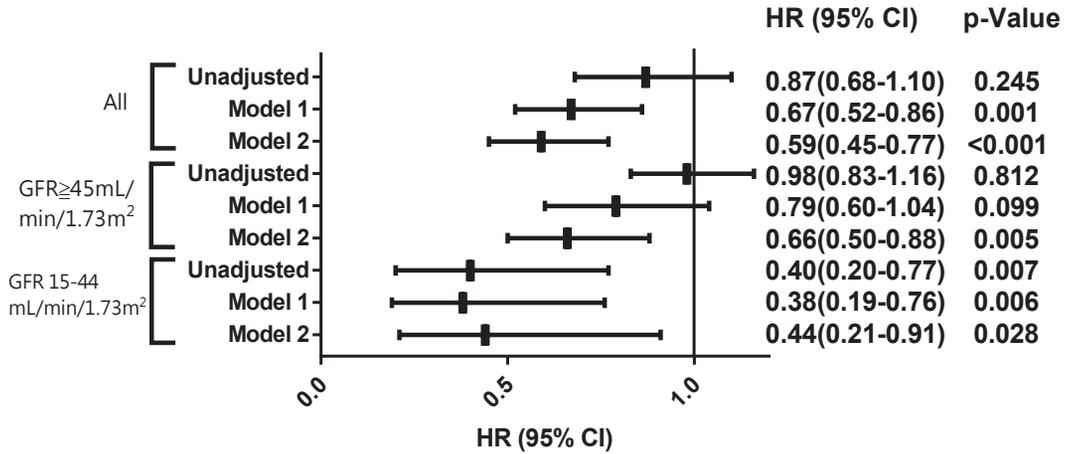


追蹤時間 (月)

暴露風險人數						
使用 SGLT2 抑制劑	57	56	50	30	9	0
無 SGLT2 抑制劑	135	125	93	53	4	0

對數秩檢定 (log-rank test)=12.843, p 值 <0.001

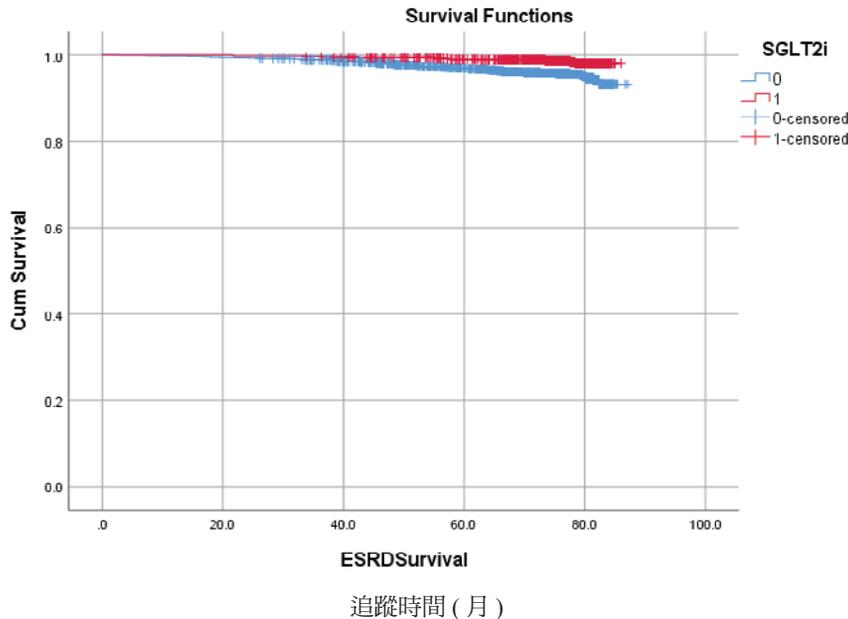
圖二之二：慢性腎臟病是否惡化之 Kaplan-Meier 存活曲線。



變項	使用 SGLT2 抑制劑 (n/N)	無 SGLT2 抑制劑 (n/N)
全部研究群體	116/848	248/1607
GFR ≥ 45mL/min/1.73m ²	100/791	181/1472
GFR15-44mL/min/1.73m ²	16/57	67/135

- *1. Model 1 (模式 1)：經 Cox regression (Cox 迴歸分析) 校正：HbA1c、血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) 使用有 / 無、血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 使用有 / 無。
- *2. Model 2 (模式 2)：經 Cox regression (Cox 迴歸分析) 校正：HbA1c、血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) 使用有 / 無、血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 使用有 / 無、取自然對數之蛋白尿數值 uACR(Urine Albumin-Creatinine Ratio)。

圖三：慢性腎臟病惡化危險比 (Hazard Ratio, HR) 的森林圖 (forest plot)：依照不同起始腎絲球過濾率統計模型校正。

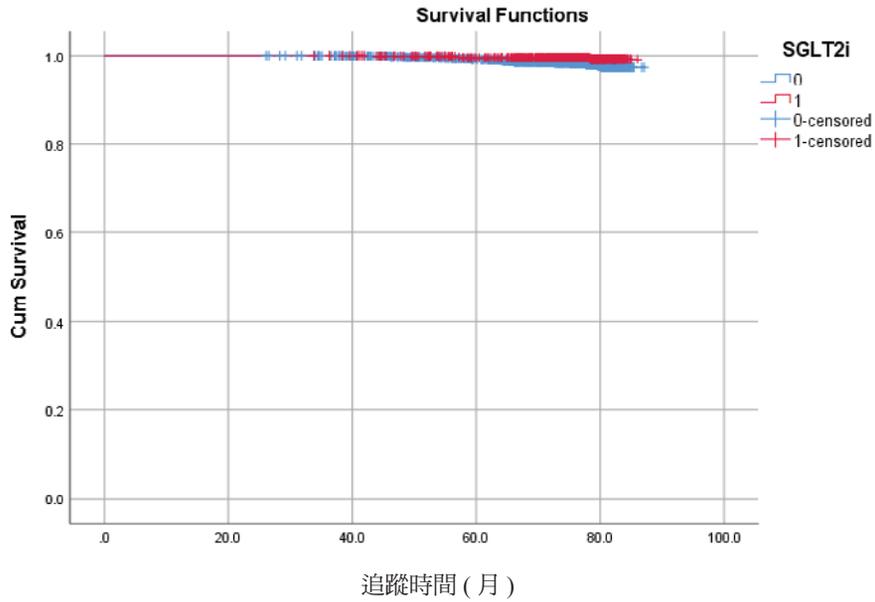


暴露風險人數	追蹤時間 (月)					
使用 SGLT2 抑制劑	848	848	836	541	113	0
無 SGLT2 抑制劑	1607	1598	1530	920	150	0

對數秩檢定 (log-rank test)=15.590, p 值 <0.001**

圖四之一：發生末期腎臟病變 (End-stage renal disease, ESRD) 之 Kaplan-Meier 存活曲線 (全部研究群體)。

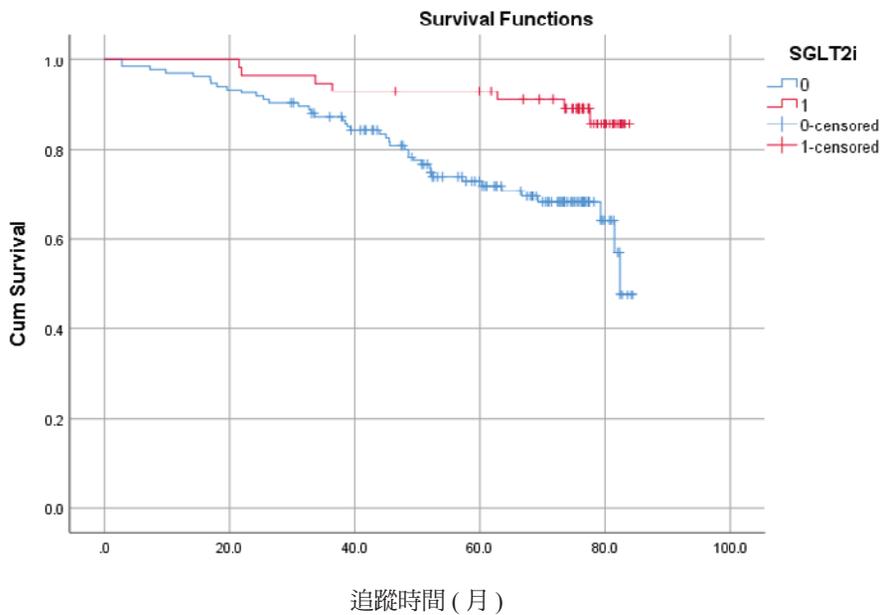
(起始腎絲球過濾率 GFR \geq 45mL/min/1.73m²)



暴露風險人數						
使用 SGLT2 抑制劑	791	790	783	510	105	0
無 SGLT2 抑制劑	1472	1472	1426	852	143	0

對數秩檢定 (log-rank test)=5.628, p 值 0.018

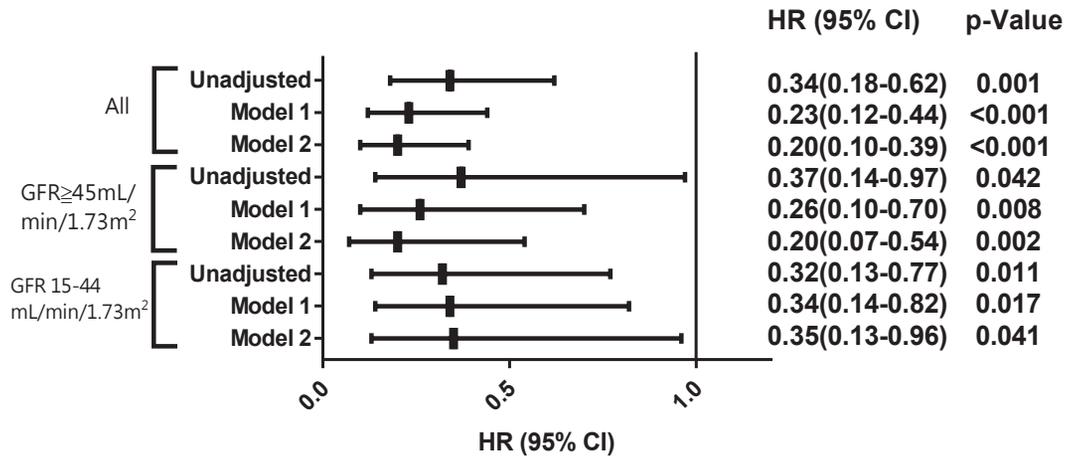
(起始腎絲球過濾率 GFR 15-44mL/min/1.73m²)



暴露風險人數						
使用 SGLT2 抑制劑	57	57	52	36	9	0
無 SGLT2 抑制劑	135	126	104	59	10	0

對數秩檢定 (log-rank test)= 10.335, p 值 <0.001**

圖四之二：發生末期腎臟病變 (End-stage renal disease, ESRD) 之 Kaplan-Meier 存活曲線。



變項	使用 SGLT2 抑制劑 (n/N)	無 SGLT2 抑制劑 (n/N)
全部研究群體	12/848	66/1607
GFR ≥ 45 mL/min/1.73m ²	5/791	25/1472
GFR 15-44 mL/min/1.73m ²	7/57	41/135

*1. Model1 (模式 1)：經 Cox regression (Cox 迴歸分析) 校正：HbA1c、血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) 使用有 / 無、血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 使用有 / 無。

*2. Model2 (模式 2)：經 Cox regression (Cox 迴歸分析) 校正：HbA1c、血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) 使用有 / 無、血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 使用有 / 無、取自然對數之蛋白尿數值 uACR(Urine Albumin-Creatinine Ratio)。

圖五：發生末期腎臟病變 (End-stage renal disease, ESRD) 危險比 (Hazard Ratio, HR) 的森林圖 (forest plot)：依照不同起始腎絲球過濾率統計模型校正。

定 (log-rank test)=15.590, $p<0.001$ 。圖四之二中 GFR ≥ 45 mL/min/1.73m² 的病人，使用 SGLT2 抑制劑者有明顯統計差異，對數秩檢定 = 5.628, $p=0.018$ 。圖四之二 GFR 15-44 mL/min/1.73m² 的病人，使用 SGLT2 抑制劑者明顯可延緩末期腎病變，對數秩檢定 = 10.335, $p<0.001$ 。

圖五列出末期腎臟病變危險比的森林圖，全部研究群體使用 SGLT2 抑制劑未校正前的 HR 為 0.34 (95% CI 0.18-0.62)，在 Model1 校正病人起始 HbA1c、有無使用 ACEi、ARB 後的 HR 為 0.23 (95% CI, 0.12-0.44)，在 Model2 校正病人起始 HbA1c、ACEi、ARB 使用及蛋白尿數值後 HR 為 0.20 (95% CI, 0.10-0.39)，依據起始腎功能的不同，GFR ≥ 45 mL/min/1.73m² 的病人校正後危險比 HR 為 0.20 (95% CI, 0.07-0.54)；GFR 15-44 mL/min/1.73m² 危險比 HR: 0.35 (0.13-0.96)，皆有統計學差異明顯可降低病人末期腎臟病變惡化風險。

討 論

我們的研究發現第二型糖尿病人使用 SGLT2 抑制劑能夠降低病人腎臟功能惡化風險，在較嚴重的慢性腎病變患者 (eGFR 15-44 mL/min/1.73 m²) 顯著降低了 CKD 進展和發展為 ESRD 的風險。在我們的研究分析中，CKD 早期 (eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²) 的病人使用 SGLT2 抑制劑，對於慢性腎臟病惡化指標：GFR 降低 ≥ 40% 及延緩 ESRD 的效果似乎較不明顯。未校正前的 HR 為 0.98 (95% CI, 0.83-1.16)，但是校正完干擾因子後 HR 為 0.66 (95% CI, 0.50-0.88)，有統計學上明顯差異。

在延緩 ESRD 的腎臟試驗硬終點，全部研究群體使用 SGLT2 抑制劑可看到明顯降低 ESRD 風險 HR: 0.20 (95% CI, 0.10-0.39)，不管腎臟功能起始的好壞 (eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²、eGFR 15-44 mL/min/1.73 m²)，使用 SGLT2 抑制劑都可看到明顯降低 ESRD 風險

(HR: 0.20 和 0.35)。

本研究腎功能較差的病人 (eGFR 15–44 mL/min/1.73 m²) 僅占了所有使用 SGLT2 抑制劑病人的 6.7%，但是發現這群病人使用 SGLT2 抑制劑後更可以降低腎臟惡化風險，因此未來較嚴重的慢性腎病變病人更應該提升 SGLT2 抑制劑的使用率，方能大幅降低這群病人發生 ESRD 的風險。

糖尿病腎病變的治療¹⁴，包括：血糖、高血壓治療、血脂控制、飲食控制、減重手術、戒菸等。嚴格控制血糖在第二型糖尿病病人身上必須小心低血糖的風險，使用 SGLT2 抑制劑的好處是不會受到胰島素影響，也不容易造成低血糖，高血壓藥物治療方面，第一線使用 RAAS 抑制劑 (Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, RAAS Inhibitors)，因為會使出球小動脈擴張，降低腎絲球中的壓力，不但可以控制高血壓，也可以改善蛋白尿。本研究大部分使用 SGLT2 抑制劑的病人已使用 RAAS (76.2%)。

本研究的研究對象僅侷限於某一南部醫學中心，收案的第二型糖尿病人數及藥物使用方式可能影響到統計分析的完整性，希望未來可擴大糖尿病人使用 SGLT2 抑制劑比例及更長的追蹤時間，以提昇研究結果推論之準確性。

結 論

糖尿病是目前最常引發末期腎病變的原因，我們的研究發現第二型糖尿病病人使用 SGLT2 抑制劑可以延緩病人慢性腎病變惡化及末期腎病變的風險，在起始腎功能較差的病人族群 (GFR 15-44 mL/min/1.73m²) 使用 SGLT2 抑制劑改善腎功能惡化的助益更加明顯。

誌 謝

感謝高雄長庚紀念醫院生物統計中心研究助理：林峻勝、簡欣怡、林芷芸等提供之統計諮詢服務及研究收案所有病人，使本研究得以順利完成。本研究承蒙高雄長庚醫院研究計畫 [案號：CFRPG8H0101] 支持完成。

贊助 (financial disclosure)

本研究並無涉及任何營利組織之財務贊助。

利益衝突 (conflict of interest)

本研究及作者群並無涉及任何利益衝突關係。

參考文獻

1. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020.
2. 黃尚志、許志成。2021 台灣腎病年報。一版。台北：國家衛生研究院，2022。
3. 衛生福利部中央健康保險署。109 年全民健康保險統計。
4. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5(2):355-66.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34.
6. 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.
7. 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.
8. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11(6):749-61.
9. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(10):1433-44.
10. 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.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
13. Shao SC, Lin YH, Chang KC, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular event protections: how applicable are clinical trials and observational studies to real-world patients? *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7(1):e000742.

14. 楊翼寧、陳銳溢、王憲奕、鄭高珍。糖尿病腎病變的診斷與治療。內科學誌 2018;29(4):240-9。

A Retrospective Cohort Study of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetic Patients

Jia-Ruei Tsai, Yung-Nien Chen, and Jung-Fu Chen

*Division of Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and
Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan*

Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of dialysis in Taiwan. In 2019, 47.9% of incident end-stage renal disease (ESRD) patients have pre-existing DKD. Many large randomized clinical trials have shown that the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes can reduce the risk of albuminuria, the occurrence of ESRD, or the risk of renal death. Nonetheless, real-world data for the use of SGLT2is on DKD progression and the development of ESRD remains scarce. Therefore, this study retrospectively investigated patients participated in diabetes care network from January 1, 2015 to December 31, 2021. A total of 2455 patients were enrolled; 848 were on SGLT2is. The renal outcome measures were CKD progression: $\geq 40\%$ decreased from baseline glomerular filtration rate (GFR), ESRD (GFR < 15 mL/min/1.73m²). After adjusting for possible cofounders, the use of SGLT2is can reduce the progression of chronic kidney disease in patients, hazard ratio (HR) of 0.59 (95% confidence interval [95% CI], 0.45-0.77). The HR for GFR ≥ 45 mL/min/1.73m² and 15-44 mL/min/1.73m² was 0.66 (95% CI, 0.50-0.88) and 0.44 (95% CI, 0.21-0.91), respectively. From our study, the use of SGLT2is in patients with type 2 diabetes can improve the progression of chronic kidney disease (CKD) and the risk of ESRD. The benefit of SGLT2is is more pronounced in moderate to advanced CKD patients. (J Intern Med Taiwan 2023; 34: 39-49)