

四本柱—糖尿病腎病變 治療的新展望

台北市立聯合醫院忠孝院區 新陳代謝暨內分泌科 廖國盟

前言

根據美國腎臟資料系統年報(USRDS)，台灣末期腎病變(end stage renal disease)的盛行率，直到2018年，都還是全世界第一¹。而在健保的花費上，末期腎病變在這幾年一直是健保花費最高的疾病，2019花費達533億。洗腎人口達9.2萬人。而在台灣末期腎病變，糖尿病腎病變(DKD: diabetic kidney disease)大概佔末期腎病變的一半¹。所以在台灣糖尿病腎病變是非常重要的疾病，造成醫療系統巨大的負擔。過去對於糖尿病腎病變的防治，主要還是著重在危險因子的控制，如血壓、血糖控制好、低鹽低蛋白飲食、戒菸等策略。然而過去10-20年，糖尿病的三高防治雖然得到大幅的進步，糖尿病腎病變的發生率仍然沒有下降的趨勢。因此有效的延緩糖尿病腎病變惡化的藥物，可能是緩解腎病負擔的重要關鍵。

過去有效治療糖尿病腎病變的藥物，除了RAS (renin-angiotensin aldosterone system) blockade之外^{5,6}，欠缺有實證支持的治療。然而近年來SGLT-2i (sodium glucose cotransporter-2 inhibitor)一系列的臨床試驗結果，證實SGLT-2i在糖尿病腎病變病患，可以減少腎功能的惡化及末期腎病變的發生^{13,14,15}。使得SGLT-2i 和RAS blockade，成為糖尿病腎病變治療最重要的兩大利器。緊接而來的就是nsMRA (non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist) 的橫空出世，Finerenone在FIDELITY program 展現了顯著的腎臟保護作用。在糖尿病變的病人，除了預防心衰竭、減

少心血管疾病，更可以延緩腎病變的進展，減少洗腎和腎因死亡。自此，腎臟保護的三本柱於焉成形¹⁷。

就在大家以為告一段落時，GLP-1 RA (Glucagon like peptide 1 receptor agonist)卻又發表了石破天驚的訊息。Semaglutide在FLOW study大獲成功，試驗提早結束，可以減少24%腎臟硬終點，這是第一個GLP-1 RA在腎臟保護成功的試驗。所以我們已經邁向糖尿病腎病變治療的豐收時代，開始有機會可以真正延緩糖尿病腎病變的惡化。

RAS blockade

到底第二型糖尿病患的RAS表現狀況為何？過去的研究發現一個有趣的現象：第二型糖尿病患從血液中濃度來看，renin、aldosterone濃度是偏低的，但是在腎臟組織來看，是RAS過度活化。這個現象，稱之為diabetic paradox²。也就是因為這個現象，如果要用RAS blockade來保護腎臟，要用到達到腎臟組織穿透的劑量，也就是所謂的最大可耐受劑量(maximal tolerated dose)，才能夠達到最好的腎臟保護的作用。這個劑量，通常是血壓劑量的2-4倍^{5,6,22}。但是我們大多數的醫師，臨床上使用RAS blockade來保護腎臟，使用的劑量常常是不夠的。

因為腎臟局部的RAS活化，所以腎絲球的出球小動脈是收縮的。因為TGF (tubuloglomerular feedback)，所以入球小動脈是擴張。在這兩個效應之下，使得腎絲球內壓

(intraglomerular pressure)上升。這可能是糖尿病早期腎絲球高過濾狀態(hyperfiltration)的關鍵。因為腎絲球內壓過大，容易造成腎元的損壞。另外研究發現，有一個蛋白質nephrin，是控制腎絲球血管內皮通透性的重要關鍵³。但是Angiotensin II會減少nephrin濃度，使得血管內皮孔洞擴大，造成白蛋白尿的增加，更進一步破壞腎臟功能。而Angiotensin II和aldosterone，本身都有很強的致發炎、致纖維化(proinflammatory、profibrotic)的能力。這些生理學證據都是佐證RAS活化對白蛋白尿增加、腎臟功能惡化是扮演重要角色的。而RAS blockade減少RAS活化、擴張出球小動脈、保存nephrin、抗發炎、及抗纖維化，對於減少白蛋白尿、延緩腎功能惡化，確實有其生理的基礎。

ARB(angiotensin II receptor blocker)在糖尿病腎病變的研究，從無白蛋白尿、微量蛋白尿、到巨量蛋白尿，有非常完整的研究。如ROADMAP研究證實Olmesartan可以減少無蛋白尿患者進入微量蛋白尿⁴。IRMA-2研究證實Irbesartan可以減少微量蛋白尿進展到巨量蛋白尿⁵。但是這兩個研究，對於腎臟的硬終點都是沒有達到保護效果的。也就是說，能夠減少蛋白尿這個軟終點，不一定能代表延緩腎功能惡化。

等到RENAAL⁶及IDNT⁷研究，在2001年於NEJM同時發表，確認在巨量蛋白尿的病案中，Losartan及Irbesartan可以保護腎臟的硬終點：也就是所謂的3d(doubling of creatinine,

ESKD, renal death)各達16%及20%，這才最終確立ARB在糖尿病腎病變治療的地位。但是我們也必須知道，這個統計顯著差距，最主要的貢獻是來自doubling of creatinine對於ESKD，ARB是無法呈現穩定的保護的。對於renal death，更是沒有看到有下降的趨勢。但是這已經是過去10-20年來延緩糖尿病腎病變最重要的藥物治療了。

然而，使用ARB來保護糖尿病腎病變，還是有一些侷限的。這些侷限包括：(1)ARB保護糖尿病腎病變，是從巨觀蛋白尿患者才有足夠的證據的。至於針對無蛋白尿或微量蛋白尿患者，目前證據不足^{5,6,7}；(2)若要有腎臟保護的作用，ARB需要用到最大可耐受劑量(maximal tolerated dose)，而非一般降血壓劑量²²；(3)但是用到高劑量的ARB時，高血鉀、急性腎損傷的風險會增加²³。所以這些侷限，不可避免地減少了ARB在臨床上真正保護腎臟的效果。

另外的問題是，如果對RAS系統進行雙重抑制，會不會更有效呢？ONTARGET研究發現：同時使用Ramipril及Telmisartan相較於單用Ramipril，並沒有額外的好處⁸。而ALTITUDE研究也顯示：在RAS blockade的基礎下，加上Aliskiren(direct renal inhibitor)，也沒有辦法呈現更進一步保護作用⁹。而且雙重抑制，對於高血鉀及急性腎損傷的風險都有增高的疑慮。所以顯然是建議的。

SGLT-2i

從IDNT，RENAAL之後，也進行很多糖

尿病腎病變腎臟保護的研究。這些研究如前述的ROADMAP、ONTARGET、ALTITUDE，都宣告失敗了。從2001年到2019這18年間，除了ARB，我們沒有其他的藥物可以阻擋糖尿病腎病變的進展。糖尿病腎病變，是照顧糖尿病患醫師最大的挑戰。而這個困境終於在SGLT-2i上市之後初露曙光。我們知道SGLT-2i因應美國FDA的要求，上市後需做CVOT (cardiovascular outcome trial)以驗證心血管的安全性。這就是大家熟知的 EMPA-REG¹⁰、CANVAS¹¹、及 DECLARE¹²三大研究。這三個研究本來是要看心血管安全性的，沒想到腎臟的硬終點居然呈現令人驚喜的結果：Empagliflozin、Canagliflozin、及Dapagliflozin對於腎臟硬終點的保護都超過40%以上。當然這裡硬終點的定義還是有些不同的。EMPA-REG採用的是傳統的定義，也就是doubling of creatinine、ESKD、和renal death。但是在CANVAS及DECLARE研究，因為研究個案的腎功能比較好，所以使用40% reduction of GFR、ESKD、和renal death。那問題來了，我們可以透過這三個研究就宣稱SGLT-2i有腎臟保護的作用嗎？答案是不行的，最重要的關鍵是這三個研究是CVOTs，目的是要評估心血管安全性。而腎臟硬終點是secondary endpoint。從臨床試驗的原則來說，secondary endpoint是不能當結論的。只能做為hypothesis generating。也就是說，如果要驗證SGLT-2i對糖尿病腎病變是否有好處，我們還需要以腎臟為primary endpoint的臨床試驗才

能確定。

第一個SGLT-2i的renal outcome trial就是2019發表的CREDESCENCE trial¹³。研究結果顯示：Canagliflozin成功的減少了腎臟硬終點達34%、減少ESKD達32%。治療組每年下降1.85 ml/min/1.73m²、對照組每年下降4.69 ml/min/1.73m²。GFR下降的速度減緩達60%。以CREDESCENCE收案的病人，平均GFR56 cc/min/1.73m²，Canagliflozin可以延緩12.95年進入洗腎。CREDESCENCE研究的成功，也正式開啟SGLT-2i保護糖尿病腎病變的時代。Canagliflozin也於2020年9月得到FDA核准，取得糖尿病巨量蛋白尿可以保護腎臟的適應症，並於2021年3月取得TFDA適應症。

第二個SGLT-2i renal outcome trial: DAPA-CKD，則是於2020年發表¹⁴。相對於CREDESCENCE，DAPA-CKD首次將對象擴展至非糖尿病患。而且收治個案GFR的下限拉到25 ml/min/1.73m²。結果研究證實：Dapagliflozin成功的減少腎臟硬終點達44%、下降ESKD達36%。最重要的是下降all cause mortality達31%。這是第一個renal trial可以統計顯著下降總死亡率，意義非凡，所以美國FDA也給予快速通關。於2021年5月，Dapagliflozin取得糖尿病及非糖尿病患的慢性腎臟病患者，可以保護腎臟的適應症

第三個SGLT-2i renal outcome trial: EMPA-KIDNEY 則是於2022年發表¹⁵。相對於CREDESCENCE、DAPA-CKD，EMPA-KIDNEY首次將對象擴展至非糖尿病及非巨量蛋白尿

患者。而且收治個案GFR的下限拉到20 ml/min/1.73m²。結果研究證實：Empagliflozin 成功的減少腎臟硬終點達29%、下降 ESKD 達33%。這是第一個renal trial可以統計顯著下降慢性腎臟病非巨量蛋白尿患者腎臟硬終點及末期腎病變，所以美國FDA也給予快速於2023年1月通過Empagliflozin取得保護慢性腎臟病的適應症。SGLT-2i在臨床試驗的巨大成功，也使得2023 KDIGO guideline將SGLT-2i列為治療CKD首選。這也正式開啟雙元護腎的時代。

至於SGLT-2i 透過何種機轉來保護腎臟，相關的論文太多，本文無法詳述。大致上可以簡化成三大機轉：(1)透過TGF，使得afferent arteriole收縮，下降腎絲球內壓；(2)減少腎臟缺氧、調控HIF (Hypoxia inducible factor)、增加紅血球生成素，及改善腎性貧血；(3)減少氧化壓力，抗發炎的作用。當然過去認為透過TGF下降腎絲球內壓是最主要的效應，但是當GFR下降到45 ml/min/1.73m²以下，調控TGF減少腎絲球內壓的效應就不明顯了²⁴。而這時候，減少腎臟缺氧及抗發炎所佔的比例可能會加重了。

關於SGLT-2i對腎臟的保護，其實還是有一些未解的疑團，需要更多研究才能回答。首先我們必須知道，這些研究都必須使用maximal tolerated dose的RAS blockade至少4周以上。所以這些SGLT-2i腎臟保護的效應，是在已經使用RAS blockade的基礎下的成果。至於如果沒有使用過 RAS blockade，SGLT-2i是否有同樣的好處，至少目前這兩個研究是無法

回答的。

另外過去的研究顯示，RAS blockade保護腎臟的作用，只有在病人有白蛋白尿，尤其是巨量蛋白尿才有足夠的證據。因為白蛋白尿代表是全身的RAS系統活化、血管內皮受傷，所以在這個階段使用RAS blockade保護腎臟有其學理的依據。可惜的是如果是在無白蛋白尿的階段，目前RAS blockade保護腎臟的證據不足。而SGLT-2i在非巨量白蛋白尿階段，是否也有腎臟保護的效果呢？CREDESCENCE 和DAPA-CKD trial，都是以巨量蛋白尿病患為參與對象。所以要回答A1(normoalbuminuria)、A2(microalbuminuria) 階段是否有效，只能由EMPA-KIDNEY來回答。而在EMPA-KIDNEY的次分析中，我們可以發現：在A1及 A2這兩個次分組中，Empagliflozin 相對於對照組，對於GFR slope下降的減少，都有顯著的保護作用。A1、A2階段，相對於對照組，雖然GFR slope下降絕對差距不及A3階段，但是相對差距卻是大於A3階段。另外Lancet曾發表一篇meta-analysis，涵蓋EMPA-REG、CANVAS、DECLARE、及CREDESCENCE等4大研究¹⁶。結果該研究次分析發現：在不同的白蛋白尿狀態，SGLT-2i均有腎臟保護作用。這在學理上也是說得通的。因為SGLT-2i 的護腎作用，其實不完全透過蛋白尿的下降。CANVAS曾做過一個 mediation analysis，結果發現白蛋白尿的下降只能解釋 25% Canagliflozin的腎臟保護作用，更多的因素可能跟改善腎性貧血有關。所以這也支持了

SGLT-2i的腎臟保護，在不同階段的白蛋白尿都可能存在。

Non-steroidal MRA

糖尿病腎病變的致病機轉非常複雜。大致是可以分成血行動力學因素（包括全升高血壓及腎絲球高壓）、代謝因素（高血糖）、及發炎及纖維化等三大機轉。RAS blockade及SGLT-2i主要處理血行動力學及代謝因素，但是對於最終的發炎及纖維化，牽涉到MR(Mineralocorticoid receptor)系統的活化，過去一直缺乏有效的工具。傳統的steroidal MRA，如Spironolactone、Eplerenone，雖然可以對抗MR活化，但是可能伴隨的高血鉀，卻大大侷限了這類藥物在DKD的運用。這個問題隨著第三代MRA Finerenone的研發，得到有效的解決。Finerenone是屬於non-steroidal MRA。因為構型上的改變，導致高血鉀發生的比例大幅下降；但是抗發炎、抗纖維化的能力大幅加強、所以有機會應用在糖尿病腎病變的防治。

2020年FIDELIO-DKD試驗結果發現Finerenone用於第二型糖尿病合併慢性腎臟病人可降低腎衰竭、eGFR持續減少40%以上以及因腎臟原因致死之綜合事件。2021年FIGARO-DKD試驗顯示，第二型糖尿病合併慢性腎臟病病人，加上Finerenone，可顯著降低心血管綜合事件發生，尤其可特別降低因心衰竭住院的機會。而將此兩個重要的研究整合分析，就是所謂的FIDELITY program¹⁷。結果發現，Finerenone可以減少23%腎臟硬終點

(doubling, dialysis, and renal death)和14%心血管綜合事件。這是第一個MRA呈現在DKD病人心腎保護的證據，所以美國FDA於2021年7月核准Finerenone治療第二型糖尿病相關的慢性腎臟病病人，用於減緩腎功能衰退、腎衰竭的發生、心血管疾病導致的死亡、非致命性心肌梗塞與因心衰竭住院風險。而這也正式開啟了三元護腎的新時代。

然而Finerenone的使用，目前在指引中的角色為何？2023 KDIGO guideline，對於血糖控制，第一線建議使用SGLT-2i；而對於血壓的控制，第一線建議RAS blockade，第二線則建議使用nsMRA，也就是Finerenone。為何排在RAS blockade之後？是因為Finerenone護腎效果不及RAS blockade嗎？其實是因為FIDELITY program的研究設計中，納入的個案必須在已經使用最大耐受劑量的RAS blockade。所以研究成果展現Finerenone對腎臟的保護，也是建立在已經使用RAS blockade的基礎上。無法外推至沒有使用RAS blockade的病人身上。所以在指引中的位置自然在RAS blockade之後。這並不是意味著Finerenone保護腎臟的能力比較弱。

SGLT-2i、RAS blockade、Finerenone的交互作用

由前面的回顧，我們知道SGLT-2i和RAS blockade是目前糖尿病腎病變的兩大利器。KDIGO guideline均列為治療首選。但是當兩者一起使用，是加成(additive)作用還是拮抗作用(antagonistic)？從生理學上或臨床試驗上，

有沒有證據可以佐證？這是我們接下來要回顧的主題。

先從生理上看，RAS blockade擴張 efferent arteriole，下降腎絲球內壓，但是會導致renin upregulation。renin會增加，而renin增加會擴張afferent arteriole，這樣就會抵消掉RAS blockade的好處。而SGLT-2i可以讓afferent arteriole收縮，剛好可以協助RAS blockade。另一方面SGLT-2i雖然可以讓afferent arteriole收縮，但是畢竟有利尿的效果，所以會造成RAS活化。而RAS活化，會造成efferent arteriole收縮，這樣一來，又會抵消掉SGLT-2i的好處。所以如果再加上RAS blockade，剛好可以拮抗活化的RAS，兩者作用相輔相成。

剛剛所談的是生理上可能的互補。但是有沒有臨床的實證資料來佐證呢？在Lancet的meta-analysis中可以發現¹⁶：有使用RAS blockade，SGLT-2i保護腎臟硬終點的HR是0.58。而在未使用RAS blockade組，SGLT-2i保護腎臟硬終點的HR是0.71。意思是說，SGLT-2i在使用RAS blockade基礎下，腎臟保護較好。但是即使未使用RAS blockade，單用也是有腎臟保護的作用。這也某個程度可以佐證兩者的至少加成(additive)作用。

另外，根據PIMA Indian 研究：如果一個糖尿病患有巨量蛋白尿，每年GFR衰退的速度是10 ml/min/1.73m²。如果給予RAS blockade，GFR衰退的速度，大約可以降到5 ml/min/1.73m² per year以下。所以我們看CREDESCENCE研究結果：對照組99%使用RAS

blockade，而GFR下降的速度是4.59 ml/min/1.73m² per year。DAPA-CKD 對照組97%使用RAS blockade，GFR下降的速度是3.59 ml/min/1.73m² per year。大致上都符合RAS blockade的效果。但是如果在RAS blockade基礎再加上Canagliflozin 或 Dapagliflozin，GFR下降的速度就變成1.85 和1.67 ml/min/1.73m² per year。GFR 每年下降速度從10到5 ml/min/1.73m²以下是RAS blockade的功勞，GFR 每年下降速度從5到2 ml/min/1.73m²以下是SGLT-2i的貢獻。再次佐證RAS blockade及SGLT-2i雙元護腎的威力。

另外Finerenone 和SGLT-2i 的腎臟保護效果，彼此是加成或是拮抗？這也是大家非常關注的議題。FIDELITY program 曾做過次分析，發現不管是SGLT-2i 使用組(user)或是SGLT-2i 非使用組(non-user)，Finerenone 保護心腎的效果並無統計顯著差異²⁵。意思是SGLT-2i 和 Finereone 的護心腎效果，至少是加成的，不會有拮抗作用。更重要的是過去的研究發現SGLT-2i 可以減少高血鉀的發生。而高血鉀症是RAS blockade 和Finerenone 無法up-titration的最大障礙。所以SGLT-2i 的使用顯然對RAS blockade及Finerenone 是有幫忙的。如果在RAS blockade、SGLT-2i 的基礎之下再使用Finerenone，每年的GFR下降的速度可以再減少1.3 ml/min/1.73m²。這樣糖尿病腎病變的GFR下降，就可以控制到1 ml/min/1.73m² per year以內。這樣跟人自然老化腎臟惡化的速度就不會有太大的差距了。

GLP-1 RA

近年來 GLP-1 RA 在心血管的保護廣受矚目。根據2024 ADA guideline，如果病患有ASCVD或是multiple risk factors，均應優先考慮將 GLP-1 RA 或是SGLT-2i 納入治療的策略中。尤其是stroke prevention，目前證據更偏向優先使用GLP-1RA。可惜的是，在CKD progression預防上，GLP-1RA 一直欠缺硬終點保護的實證。最穩定的證據也只是新發巨量蛋白尿的減少(new onset macroalbuminuria)。至於腎功能惡化(GFR based)的減少，也多半僅限於特殊條件，如LEADER trial¹⁸、SUSTAIN-6 trial¹⁹、PIONEER-6 trial²⁰，只有在GFR 30-59 ml/min/1.73m² 的區間可以發現GLP-1 RA有減緩GFR惡化的證據。根據GLP-1RA 對於腎臟終點的統合分析²¹發現：如果將新發巨量蛋白尿納入腎臟終點，則 GLP-1RA 大概有18%保護的效果。但是如果扣掉新發巨量蛋白尿，則GLP-1RA無法呈現統計顯著的保護效果。所以對於GLP-1 RA的腎臟保護，目前指引偏向於輔助的角色。多半在SGLT-2i 使用之後線。然而，Semaglutide應該是目前所有的GLP-1RA 中控糖、降體重效果最好的藥物。而之前SUSTAIN-6研究中，也呈現出MACE可達26%統計顯著意義的下降。但是Semaglutide對腎臟的硬終點是否也有同樣的幫忙呢？一篇根據SUSTAIN-6及PIONEER-6的post-hoc pooled analysis²²發現：Semaglutide 相對於對照組，每年GFR下降的斜率，差距達0.59 ml/min per 1.73 m² (95% confidence

interval 0.29; 0.89)，達到統計顯著。而最大的差距組別為30-59 ml/min per 1.73 m²，差距可達1.06 ml/min per 1.73 m²。首次呈現GLP-1 RA 在腎臟硬終點改善的實證。但是這畢竟是事後分析，不能作為確定的結論。真正的結論要等待Semaglutide的腎臟硬終點研究FLOW trial的結果。

最近非常令人振奮的消息出現了。FLOW trial因為達到療效終點的特定條件，於2023年10月提前終止。而於2024年3月5日，官方發布正式消息：Semaglutide可以減少腎臟硬終點達24%，成為第一個可以保護腎臟的GLP-1 RA。當然，詳細的數據可能會後續發布。而隨著證據逐漸發布，治療指引可能也會隨之改變。但是這個重磅消息，開啟糖尿病腎病變治療的四本柱時代序幕，令人振奮。

結論

糖尿病腎病變以往是所有照顧糖尿病的醫療工作者最大的挑戰。以往看著病人一步一步腎功能惡化，幾乎束手無策。然而隨著SGLT-2i、Finerenone問世，跟RAS blockade一起三元護腎，我們看到了延緩腎功能惡化的契機。另外，Semaglutide在FLOW trial 的成功，則開啟四本柱時代序幕。然而臨床上，治療惰性(inertial)仍舊存在。在台灣很多已經有白蛋白尿的病人，都還沒有接受到這幾類保護腎臟藥物的治療。等於讓病人暴露在不必要的腎臟風險中。這是我們醫療人員的失職，病人也沒有得到最佳照顧。如何將指引確實落實到臨床實務，應該是我們醫療人員的責任。

參考文獻

1. US Renal Data System: USRDS 2020 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2020
2. Hsueh WA, Wyne K: Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(4): 224-37.
3. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, et al: Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(14): 7962-7.
4. Menne J, Ritz E, Ruilope LM, et al: The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(2): e000810.
5. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870-8.
6. 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.
7. 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.
8. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1547-59.
9. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. ALTITUDE Investigators. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2204-13.
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 DR, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(21): 2099.
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. 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.
14. Hiddo JLH, Bergur VS, Ricardo CR, et al:

- Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436-46.
15. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-27.
16. 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.
17. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al: Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6): 474-84.
18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-22.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-44.
20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841-51.
21. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al: Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139(17): 2022-31.
21. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI, et al: Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int* 2023; 103(4): 772-81.
22. Weir MR: Angiotensin II receptor blockers: the importance of dose in cardiovascular and renal risk reduction. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6(6): 315-23.
23. Weir M, Rolfe M: Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(3): 531-48.
24. Nishiyama A, Kitada K: Possible renoprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Front Med* 2023; 10: 1115413.
25. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al: Finerenone in Patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care* 2022; 45(12): 2991-8. 