

慢性腎臟病治療的新本柱 - 類昇糖素胜肽 -1 受體促進劑的臨床應用

吳尚翰 凌采絜 張育誌

國立成功大學醫學院附設醫院內科部

摘要

慢性腎臟病為全球性重大健康議題，具高盛行率且造成顯著社會經濟負擔。近數十年來，腎臟保護之治療策略已有顯著進展，從傳統之血管收縮素轉化酶抑制劑及血管收縮素受體阻斷劑，發展至創新藥物治療，包括鈉-葡萄糖協同轉運蛋白-2抑制劑及非類固醇礦物皮質激素受體拮抗劑。類昇糖素胜肽-1受體促進劑(GLP-1 RAs)於多項大型心血管結果試驗中已展現出其顯著之腎臟保護效能。尤為重要的是，近期完成之FLOW研究提供明確證據，確認Semaglutide對糖尿病腎病變具腎臟相關事件的保護作用。此外，SELECT試驗亦提供證據顯示其潛在療效可能延伸至非糖尿病慢性腎臟病族群，從而擴展此類藥物之臨床應用範疇。GLP-1 RAs之腎臟保護機制仍未完全闡明，目前證據顯示，此等有益效應可能透過多重途徑影響，包括抗發炎過程、減緩纖維化進程及改善代謝症候群成分。此多模式機制可能解釋其在多樣性慢性腎臟病病因中所觀察到之療效。在藥物安全性方面，GLP-1 RAs主要相關之不良反應為腸胃道症狀。此等不良反應一般表現為輕度至中度嚴重程度，且隨藥物持續使用，其強度傾向隨時間遞減。此種良好耐受性特徵，結合其可驗證之腎臟保護效能，使GLP-1 RAs成為CKD患者全面治療管理中之重要選項，特別是針對合併代謝性疾患之患者。

關鍵詞：慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)
類昇糖素胜肽 -1 受體促進劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist)
腎臟保護藥物 (renoprotective agents)

前言

世界上有高達 7 億的人口罹患慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD)，若再加上急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI) 以及腎臟衰竭 (kidney failure，例如接受規則透析或是腎臟移植)，可影響超過 10% 的世界人口，造成龐大的社會負擔¹。近幾年的腎臟保護藥物蓬勃

發展，較早期 2000 年代血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB) 的隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)，說明其具有降低蛋白尿以及延緩腎功能惡化的效果^{2,3}，但在隨機對照試驗及統合分析 (meta-analysis) 中，血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi) 及 ARB 無法顯著降低糖尿病腎病變病患的全死因死亡率

(all-cause mortality)⁴⁻⁶。2020 年代的幾個大型 RCT 也證實了第二型鈉-葡萄糖共同運輸蛋白抑制劑 (sodium-glucose co-transporters 2 inhibitor, SGLT 2i) 的腎臟保護效果⁷⁻⁹，在 meta-analysis 中，無論是否有糖尿病，SGLT 2i 相較於安慰劑 (placebo) 可以降低 37% 複合腎臟預後指標 (composite kidney outcome，包含腎絲球濾過率 [estimated Glomerular filtration rate, eGFR] 下降 $\geq 50\%$ 、末期腎臟病 [end-stage kidney disease, ESKD]、eGFR < 15 或 $< 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 及腎因性死亡 [death of kidney failure]) (relative risk [RR] 0.63, 95% confidence interval [CI] 0.58-0.69)，降低 14% 心因性死亡 (cardiovascular death) (RR 0.86, 95% CI 0.81-0.92)，但無法顯著降低非心因性死亡 (non-cardiovascular death) (RR 0.94, 95% CI 0.88-1.02)¹⁰。Finerenone 為新一代的非類固醇類 (non-steroidal) 礦物質皮質激素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)，也具有腎臟保護效果，能降低 23% composite kidney outcome (包含 ESKD、eGFR $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、eGFR 下降 $\geq 57\%$ 及 renal death) (hazard ratio [HR] 0.77, 95% CI, 0.67-0.88, $p=0.0002$)，但無法顯著改善糖尿病腎病變患者的 all-cause mortality (HR 0.89, 95% CI 0.79-1.00)¹¹⁻¹³。

類昇糖素胜肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一種腸泌素 (incretin)，由腸胃道的神經內分泌 (neuroendocrine) 的 L 細胞受到食物的刺激所分泌。GLP-1 能刺激胰島 β 細胞，促進葡萄糖依賴性 (glucose-dependent) 的胰島素分泌，因此擁有較低的低血糖風險¹⁴。此外，GLP-1 會抑制胰島 α 細胞的昇糖素 (glucagon) 分泌，協助血糖的調控；促進胰島 δ 細胞的體抑素 (somatostatin) 分泌，抑制胃排空；亦會作用在下視丘，抑制食慾，增加飽足感¹⁵。類昇糖素胜肽 -1 受體促進劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA)，除了對於血糖的控制，近年有 meta-analysis 分析一些大型的心臟血管結果試驗 (cardiovascular outcome trial, CVOT) 證實其心臟血管保護作用¹⁶⁻²³，除了可以降低 14% 主要不良心血管事件 (major adverse

cardiac event, MACE) (HR 0.86, 95% CI 0.80-0.93, $p<0.0001$)²⁴，後續的分析也發現其具降低白蛋白尿的效果，而開啟了後續探討改善腎臟相關預後的研究。

GLP-1 RA 糖尿病腎病變的臨床實證

GLP-1 RA 糖尿病腎病變的臨床實證一開始多源自於 CVOT。較早期 Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) 試驗的 secondary analysis 發現，Lixisenatide 對具有糖尿病及心血管疾病的巨量白蛋白尿 (macroalbuminuria, $> 300 \text{ mg/g}$) 病人族群，進行治療 104 週後，UACR (urinary albumin-to-creatinine ratio) 顯著下降 39% (95% CI -68.53--9.84, $p=0.0070$)，且相較於 placebo 也顯著減少新發生的 macroalbuminuria 風險 (HR 0.808, 95% CI 0.660-0.991, $p=0.0404$)，但對於 eGFR 的下降並無達到顯著改善²⁵。相似的情形也發生在其他 GLP-1 RA 的 CVOT：在 Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) 的 secondary analysis，Liraglutide 雖能減少 composite kidney outcome (表一) 的發生 (HR 0.78, 95% CI, 0.67-0.92, $p=0.003$)，但其效應大多來自降低新發生 macroalbuminuria 的風險 (HR 0.74, 95% CI, 0.60-0.91, $p=0.004$)，而其他腎臟指標，如血清肌酸酐濃度的加倍 (doubling of serum creatinine level)、腎臟替代療法 (renal-replacement therapy, RRT) 及 renal death，皆無顯著的改善²⁶；在 Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) 及 A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER-6) 兩個試驗的事後分析 (post hoc analysis)，Semaglutide 較 placebo 可以顯著改善白蛋白尿 (change from baseline in log-transformed UACR) (treatment ratio 0.74, 95% CI 0.67-0.81, $p<0.001$)，減緩整個研究期間年度 eGFR 斜率 (overall annual eGFR slope) 的下降 (estimated treatment difference [ETD] 0.59 mL/min/1.73 m²,

表一：類昇糖素肽類-1 受體促進劑心血管事件臨床試驗在腎臟預後事件設定之異同比較

研究名稱	LEADER	EXSCEL	REWIND	AMPLITUDE-O
藥物	Liraglutide 每日 1.8 mg 皮下注射 對照安慰劑	Exenatide 每週 2mg 皮下注射 對照安慰劑	Dulaglutide 每週 1.5 mg 皮下注射 對照安慰劑	Efpaglenatide 每週 4 mg 或 6mg 皮下注射 對照安慰劑
研究族群	第二型糖尿病且同時具有心血管 疾病或危險因子	第二型糖尿病	第二型糖尿病且同時具有心血管 疾病或危險因子	第二型糖尿病且同時具有心血管 疾病或危險因子
收案條件	成人第二型糖尿病 糖化血色素 (HbA1c) ≥ 7% 年紀 ≥ 50 歲且具有心臟血管疾病 或 年紀 ≥ 60 歲且具有心臟血管疾病 危險因子	成人第二型糖尿病 HbA1c 6.5%-10% 70% 病人曾有心臟血管事件 30% 病人未曾有心臟血管事件	成人第二型糖尿病 HbA1c ≤ 9.5% BMI ≥ 23 kg/m ² 年紀 ≥ 50 歲且具血管疾病 或 年紀 ≥ 55 歲且具有心臟血管疾病 或 年紀 ≥ 60 歲且具有心臟血管疾病 危險因子	成人第二型糖尿病 HbA1c ≥ 7% 年紀 ≥ 18 歲且具有心臟血管疾病 或 男性 ≥ 50 歲, 女性 ≥ 55 歲, 且具 有腎臟疾病 (eGFR 25-59.9 mL/ min/1.73m ²) 及心臟血管疾病危險 因子
重要排除條件	曾使用 GLP-1 RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist)、 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors、pramlintide 或速效胰島 素、收案前的 14 天內曾發生心臟 血管或腦血管事件	曾使用 GLP-1 RA、末期腎臟病、 eGFR < 30 mL/min/1.73 m ² 、收案之 前 12 個月內有兩次 (含) 以上之 嚴重低血糖事件	eGFR < 15 mL/min/1.73 m ² 、收案之前一年內曾有嚴重低血 糖事件、收案前的 2 個月內曾發 生心臟血管或腦血管事件	eGFR < 25 mL/min/1.73 m ² 、收案之 前 3 個月內曾使用 GLP-1 RA 或 DPP4 inhibitors
收案人數	9340	14752	9901	4076
追蹤時間中位數	3.8 年	3.2 年	5.4 年	1.81 年
重要次要療效指標 (secondary outcome) 之腎臟複合型療效指 標 (Composite kidney outcome)	1. 新發生的巨量白蛋白尿 (macroalbuminuria) 2. 血清肌酸酐濃度加倍且 eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m ² 3. 進入腎臟替代療法 (renal- replacement therapy) 4. 腎因性死亡	1. 新發生的巨量白蛋白尿 2. eGFR 下降 40% 3. 進入腎臟替代療法 4. 腎因性死亡	1. 新發生的巨量白蛋白尿 2. eGFR 下降 30% 3. 進入腎臟替代療法	新發生的巨量白蛋白尿 且 1. UACR 上升 ≥ 30% 2. eGFR 下降 ≥ 40% 3. 進入腎臟替代療法 4. eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²
腎臟複合型療效指標 風險比 (Hazard Ratio)	0.78 (95% CI, 0.67-0.92)	0.85 (95% CI 0.73-0.98)	0.85 (95% CI 0.77-0.93)	0.68 (95% CI 0.57-0.79)

95% CI 0.29-0.89, $p < 0.0001$)，但在 104 週時，相較基礎期平均 eGFR 下降 (mean eGFR decrease from baseline) 並無顯著改善 (ETD 0.56 mL/min/1.73 m², 95% CI -0.12-1.24, $p = 0.1046$)²⁷；在 Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) 的 secondary analysis，Exenatide 可以顯著降低 15% 的 composite kidney outcome (HR 0.85, 95% CI 0.73-0.98, $p = 0.027$)，但無法顯著造成與對照組 eGFR 的差異 (least squares mean difference [LSMD] +0.21 mL/min/1.73 m², 95% CI -0.27-0.70, $p = 0.39$)²⁸；在 Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) 試驗的 secondary analysis，Dulaglutide 可以改善 15% 的 composite kidney outcome (HR 0.85, 95% CI 0.77-0.93, $p = 0.0004$)，其腎保護效果亦多來自於降低新發生的 macroalbuminuria (HR 0.77, 95% CI 0.68-0.87, $p < 0.0001$)，而對於病人進入 renal-replacement therapy (HR 0.75, 95% CI 0.39-1.44, $p = 0.39$)、持續的 eGFR 下降 (sustained decline in eGFR of 30% or more) (HR 0.89, 95% CI 0.78-1.01, $p = 0.066$) 及平均 eGFR (mean eGFR) (LSMD +0.42 mL/min/1.73 m², 95% CI -0.11-0.96, $p = 0.12$)，皆無法達到統計上顯著的差別²⁹；在 Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes (AMPLITUDE-O) 試驗中的次要指標 (secondary outcomes)，Efpeglenatide 可以降低 32% 的 composite kidney outcome (HR 0.68, 95% CI 0.57-0.79, $p < 0.001$)，其效應亦多來自於 UACR 的改善，然對於 mean eGFR 也有顯著較高的差異 (LSMD +0.87 mL/min/1.73 m², 95% CI 0.27-1.51)²³。一篇 2024 年的 meta-analysis 收錄了 13 個 GLP-1 RA 的 CVOT，總共包含了 83,258 個病人，研究顯示 GLP-1 RA 可以顯著改善 24% 的 composite kidney outcome (OR 0.76, 95% CI 0.67-0.85, $p < 0.001$)，顯著降低 13% 的 all-cause mortality (OR 0.87, 95% CI 0.82-0.93, $p < 0.001$)³⁰。然而也有 meta-analysis 指出，GLP-1 RA 雖然能顯著改善 composite kidney outcome，但對於減緩腎功能的惡化 (worsening of kidney function，包含血清肌酸酐濃度的加倍

或 eGFR 下降 $\geq 40\%$)，卻無法帶來顯著的改善 (HR 0.86, 95% CI 0.72-1.02, $p = 0.089$)²⁴。

A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW) 的發表為糖尿病腎病變治療帶來新的曙光。FLOW 試驗有別於之前 GLP-1 RA 在糖尿病病人的臨床試驗，是第一個以腎臟相關預後事件為主要療效指標 (primary outcome) 的大型 RCT (表二)³¹。FLOW 試驗收錄了 3,533 位第二型糖尿病合併糖尿病腎病變，且已接受最高耐受劑量 ACEi 或 ARB 的受試者，而 SGLT 2i 的使用是被允許的。病患被平均隨機雙盲分配每週給予 1mg 皮下注射的 Semaglutide 或是安慰劑，試驗的 primary outcome 為 composite kidney outcome，包含了腎臟衰竭 (kidney failure，其中包括進入長期 RRT 或 eGFR 持續 (≥ 28 天) < 15 mL/min/1.73 m²)；eGFR 較基準值持續 (≥ 28 天) 下降 50%；以及腎因或心因性死亡。試驗的幾個重要的 secondary outcomes 包含了 eGFR 下降的斜率；MACE (包括非致死性心肌梗塞、非致死性腦中風、心因性死亡)；以及 all-cause mortality。試驗時間預計為期 5 年，但由於效果卓越，於期中分析 (interim analysis) 提早結束試驗，追蹤的中位數為 3.4 年。試驗結果顯示，Semaglutide 相較於安慰劑，可以顯著降低 24% 的 composite kidney outcome (HR 0.76, 95% CI 0.66-0.88, $p = 0.0003$)；即使排除心因性死亡，亦能顯著降低 21% 的腎臟特異性指標 (kidney-specific endpoint) (HR 0.79, 95% CI, 0.66-0.94)；其他 secondary outcomes 的部分，Semaglutide 可以顯著降低 18% 的 MACE (HR 0.82, 95% CI 0.68-0.98, $p = 0.029$)；顯著降低 20% 的 all-cause mortality (HR 0.80, 95% CI 0.67-0.95, $p = 0.01$)；顯著減緩年度 eGFR 下降的斜率 (between-group difference, 1.16 mL/min/1.73 m², 95% CI 0.86-1.47, $p < 0.001$)³²。此外，根據一篇基於 FLOW 試驗的事前規劃分析 (pre-specified analysis)，無論病人是否有使用 SGLT 2i，Semaglutide 對於腎臟保護的效果都是一致的³³。

隨著口服 GLP-1 RA 的問世，為糖尿病治

表二：Semaglutide 針對腎臟相關預後事件臨床試驗 (FLOW, SELECT and REMODEL) 比較表

研究名稱	FLOW	SELECT	REMODEL
藥物	Semaglutide 每週 1mg 皮下注射 對照安慰劑	Semaglutide 每週 2.4mg 皮下注射 對照安慰劑	Semaglutide 每週 1mg 皮下注射 對照安慰劑
研究族群	第二型糖尿病腎病變	過重或肥胖，且曾患有心臟血管疾病	第二型糖尿病腎病變
收案條件	成人第二型糖尿病 糖化血色素 (HbA1c) ≤ 10% eGFR 50-75 mL/min/1.73 m ² 且 UACR 300-5000 mg/g 或 eGFR 20-50 mL/min/1.73 m ² 且 UACR 100-5000 mg/g	年齡 ≥ 45 歲 BMI ≥ 27 mg/kg ² 曾患有心肌梗塞、腦中風或周邊動脈疾病	成人第二型糖尿病 糖化血色素 (HbA1c) ≤ 9% eGFR 30-75 mL/min/1.73 m ² 且 UACR 20-5000 mg/g
重要排除條件	成人型多囊性腎病變、自體免疫腎病變、遺傳性腎疾病	糖尿病、末期腎疾病	成人型多囊性腎病變、自體免疫腎病變、遺傳性腎疾病
收案人數	3,533	17,604	106
追蹤時間中位數	3.4 年 (因期中分析而提早結束)	3.3 年	預計 52 週
主要療效指標 (primary outcome)	腎臟複合型療效指標 腎臟衰竭 (kidney failure)，其中包括進入長期 RRT 或 eGFR <15 mL/min/1.73 m ² eGFR 下降 ≥ 50% 腎因或心因性死亡	主要不良心血管事件 (MACE) 非致死性心肌梗塞 非致死性腦中風 心因性死亡	磁共振影 (MRI-based) 的腎臟指標 包含了腎臟氧合 (kidney oxygenation)、灌流 (perfusion) 及發炎 (inflammation)
主要療效指標風險比 (Hazard Ratio)	0.76 (95% CI 0.66-0.88)	0.80 (95% CI 0.72-0.90)	待公布
重要次要療效指標 (secondary outcome)	主要不良心血管事件 (MACE) 非致死性心肌梗塞 非致死性腦中風 心因性死亡 所有原因之死亡 (all-cause mortality)	腎臟複合型療效指標 腎臟衰竭 (kidney failure)，其中包括進入長期 RRT 或 eGFR <15 mL/min/1.73 m ² eGFR 下降 ≥ 50% 腎因性死亡 新發生的 macroalbuminuria	腎臟切片： 腎臟內 mRNA 的表現及 GBM 的厚度 UACR 的改變 eGFR 的改變 其他 MRI-based 的腎臟指標
次要療效指標風險比 (Hazard Ratio)	MACE: 0.82 (95% CI 0.68-0.98) All-cause mortality: 0.80, (95% CI 0.67-0.95)	腎臟複合型療效指標： 0.78 (95% CI 0.63-0.96)	待公布

療帶來了革命性的改變。口服 semaglutide 採用吸收促進劑 sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)aminocaprylate] (SNAC) 技術，使藥物得以抵抗蛋白水解酶並跨越胃腸道屏障，實現在胃部的快速吸收。其獨特的藥物動力學特性表現為服藥後血中藥物濃度快速上升，但清除過程相對緩慢，使藥物能在體內維持較長時間的穩定血中濃度。此特徵有效彌補了口服給藥生體可用率偏低 (0.8%) 及個體間吸收差異較大的固有限制，即使在藥物吸收效率波動時，仍能確保治療效果的持續性和穩定性³⁴。新型小分子非肽類 GLP-1 RA orforglipron 展現出更優越的口服特性，其口服生物利用度達 40%，半衰期為 25-68 小時，支持每日一次給藥。更重要的是，orforglipron 不受食物影響，患者服用時無需特定飲食條件，進一步提升了治療便利性³⁵。

儘管口服 GLP-1 RA 具有優異的藥物動力學特性，其與傳統皮下注射製劑在臨床器官保護效果上的差異仍受到關注。一項 2025 年發表的統合分析整合了包括 SOUL 研究（評估口服 semaglutide 心血管預後）和 FLOW 研究（評估皮下注射 semaglutide 腎臟預後）在內的多個大型試驗數據。結果顯示，皮下注射製劑與口服製劑在降低主要不良心血管事件 (MACE)（HR 0.85 vs 0.85，異質性 $p=0.984$ ）、心衰住院 (HR 0.86 vs 0.86，異質性 $p=0.969$)、複合腎臟事件 (HR 0.83 vs 0.86，異質性 $p=0.785$) 以及全因死亡率 (HR 0.88 vs 0.72，異質性 $p=0.486$) 等方面並未觀察到有統計學意義的異質性³⁶。這一結果提示口服 GLP-1 受體促進劑在器官保護方面具有與注射劑型相似的潛力。A Study of Orforglipron (LY3502970) in Adult Participants With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise Alone (ACHIEVE-1) 試驗進一步評估了 orforglipron 的療效和安全性，該研究納入單純以飲食和運動控制但血糖控制不佳的第二型糖尿病成人患者，評估每日一次口服 orforglipron 三種劑量（3 mg、12 mg 和 36 mg）的治療效果。結果顯示，在 40 週時，三種劑量相較於安慰劑皆可顯著降低糖化血色素 (ETD 分別為 -0.83%，95%

CI -1.10--0.56；-1.06%，95% CI -1.33--0.79；-1.07%，95% CI -1.33--0.81， $p<0.001$)³⁷。口服 GLP-1 RA 為不願或不便接受注射治療的患者提供了更便捷的治療選擇，有助於提高治療依從性。然而，仍需要更多以腎臟預後為主要終點的大型隨機對照試驗來進一步證實其在腎臟保護方面的長期療效。

GLP-1 RA 非糖尿病腎病變的臨床實證

儘管上述研究證實了 GLP-1 RA 對糖尿病腎病變的保護效果，但此發現的臨床意義仍有其限制性。根據 2023 年台灣腎病年報，台灣接受透析治療的患者中，超過一半為非糖尿病腎病變³⁸，突顯了探討 GLP-1 RA 在非糖尿病族群中是否同樣具腎臟保護效果的重要性。目前唯一評估 GLP-1 RA 在非糖尿病患者腎臟預後的大型隨機對照試驗為 SELECT 研究^{39,40}。該研究收錄 17,604 位年齡 45 歲以上、BMI ≥ 27 kg/m² 且具心血管疾病史（心肌梗塞、腦中風或症狀性周邊動脈疾病）的非糖尿病患者，隨機分配接受每週 2.4mg 皮下注射 semaglutide 或安慰劑治療。SELECT 研究的主要終點為主要不良心血管事件 (MACE)，結果顯示 semaglutide 相較安慰劑可顯著降低 20% 的 MACE 發生率 (HR 0.80, 95% CI 0.72-0.90, $p<0.001$)。在腎臟預後方面，支持性次要終點包括複合腎臟預後指標（腎因性死亡、長期腎臟替代療法、eGFR 持續 <15 mL/min/1.73 m²、eGFR 較基準值持續下降 50% 及新發巨量白蛋白尿）。雖然 semaglutide 組的風險比為 0.78 (95% CI 0.63-0.96)，提示潛在的腎臟保護效果，但由於該研究採用階層式檢定程序 (hierarchical testing)，此終點並未達預設的統計學優效性標準 (superiority criteria)。另根據 SELECT 研究的次要分析 (secondary analysis)⁴¹，semaglutide 的腎臟保護效果主要源於降低新發巨量白蛋白尿 (HR 0.80, 95% CI 0.64-1.00, $p=0.05$)，此模式與其他心血管預後試驗結果相似。在 104 週追蹤期間，semaglutide 組相較於安慰劑組顯示出較佳的腎功能保護：eGFR 下降幅度較小 (-0.86 vs -1.61 mL/min/1.73 m², ETD 0.75 mL/min/1.73 m², 95% CI 0.43-1.06,

$p < 0.001$)、UACR 上升幅度較低 (log-transformed ETD -10.7%, 95% CI -13.2--8.2, $p < 0.001$)，且整體 eGFR 斜率下降更為平緩 (ETD +0.39 mL/min/1.73 m², 95% CI 0.30-0.48, $p < 0.001$)。需要注意的是，SELECT 研究本質上為心血管預後試驗，其主要評估終點聚焦於心血管事件而非腎臟相關指標。此研究設計特性可能影響其結果在慢性腎臟病患者族群中的適用性和外推性。因此，仍需要更多以腎臟事件為主要療效指標、專門針對非糖尿病慢性腎臟病患者的隨機對照試驗，以進一步驗證 semaglutide 或其他 GLP-1 RA 在非糖尿病腎病變中的腎臟保護效果。

2025 年的一篇 meta-analysis 收錄了 GLP-1 RA 有關於心血管及腎臟預後的大型 RCT，其中也包含較早期的 CVOT，以及後來的 SELECT 與 FLOW 等試驗。這篇 meta-analysis 指出，在收錄的 67,769 位第二型糖尿病患者上，GLP-1 RA 相較於安慰劑，可以顯著降低 18% 的 composite kidney outcome (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.93, $I^2 = 26.41\%$)，顯著降低 16% 的 kidney failure (HR 0.84, 95% CI 0.72-0.99, $I^2 = 0\%$)、13% 的 MACE (HR 0.87, 95% CI 0.81-0.93, $I^2 = 49.75\%$)、12% 的 all-cause mortality (HR 0.88, 95% CI 0.83-0.93, $I^2 = 0\%$)。若將 SELECT 試驗的 17,604 位非糖尿病病患加入統計其效果也是類似：GLP-1 RA 相較於安慰劑，可以顯著降低 19% 的 composite kidney outcome (HR 0.81, 95% CI 0.72-0.92, $I^2 = 23.11\%$)，顯著降低 16% 的 kidney failure (HR 0.84, 95% CI 0.72-0.98, $I^2 = 0\%$)、14% 的 MACE (HR 0.86, 95% CI 0.80-0.92, $I^2 = 48.9\%$)、13% 的 all-cause mortality (HR 0.87, 95% CI 0.82-0.91, $I^2 = 0\%$)，且在這兩組病人 (SELECT 試驗以及糖尿病病人試驗) 之間的異質性並不顯著 ($p_{\text{heterogeneity}} > 0.05$)⁴²。總體來說，從 SELECT 試驗可以窺見，GLP-1 RA 在非糖尿病但有共病症 (如過重及心血管疾病) 之病人上，或許也存在一定的腎臟保護效果，然因其本質為一 CVOT，收錄的病人並非以腎病變為主，primary outcome 亦非為腎臟預後事件

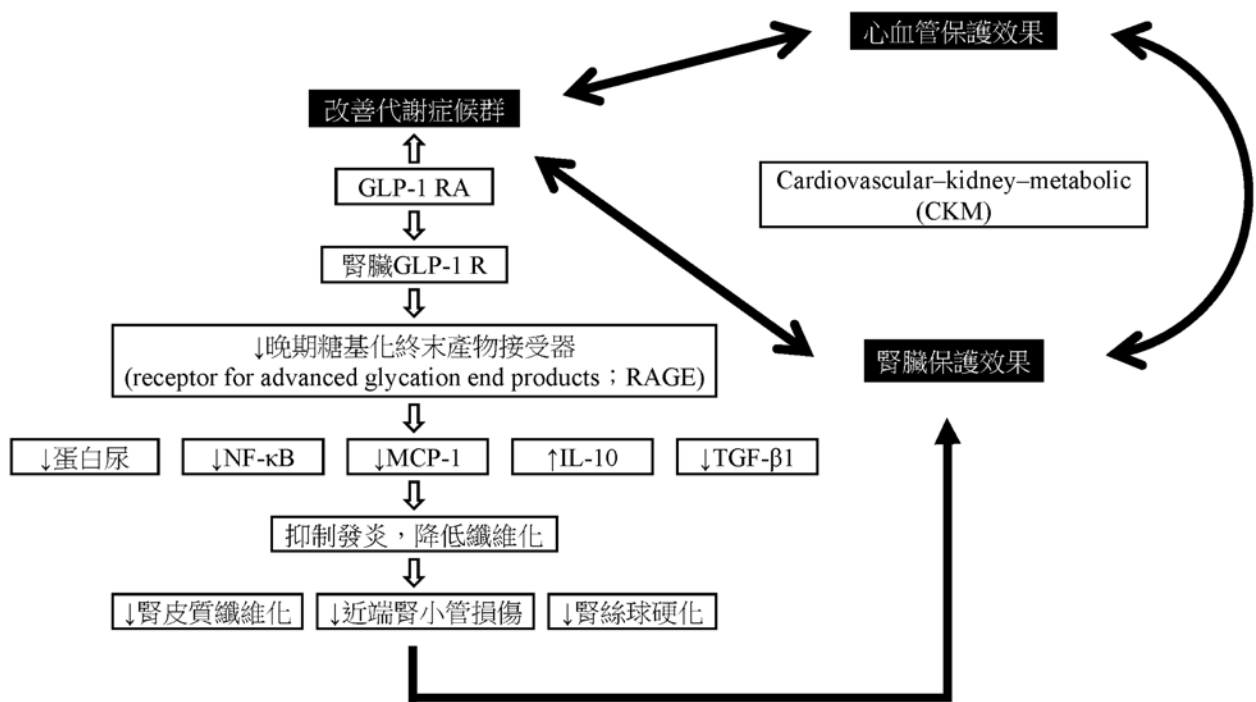
(kidney event)，因此未來仍有待後續專門針對腎臟相關預後事件設計的臨床試驗來證明在非糖尿病的慢性腎臟病患者的療效⁴¹。

GLP-1 RA 的腎臟保護機轉

糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD) 由多種因素共同造成，包含了代謝的改變，免疫及發炎的失調，以及其他共病症 (如，高血壓、肥胖等)。這些免疫、發炎等異常，會反應在糖尿病腎病變的病理特徵上：包含了腎絲球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 增厚、足細胞喪失 (podocyte loss) 與足突消失 (foot process effacement)、內皮細胞腫脹 (endothelial swelling) 與孔洞消失 (loss of fenestrations)、間質細胞和基質的擴張 (mesangial expansion)、腎絲球硬化 (glomerulosclerosis)、內皮下蛋白質沉積 (subendothelial protein deposits)、小動脈玻璃樣變性 (arteriolar hyalinosis) 及腎小管間質發炎和纖維化 (tubulointerstitial inflammation and fibrosis)^{43,44}。GLP-1 受體廣泛表現於腎絲球的足細胞 (podocyte)、間質細胞 (mesangial cell) 及近端腎小管 (proximal tubule cell)，然其腎臟保護機轉尚不甚明瞭，目前多認為與其控制血糖、排鈉利尿作用 (natriuresis)，以及對於腎臟之抗發炎及抗纖維化有關^{43,45-48}，GLP-1RA 對腎臟保護的相關作用機轉如圖一所示。

血糖控制

高血糖會導致腎絲球處於超濾狀態 (glomerular hyperfiltration)、造成腎臟的發炎反應，及增加氧化壓力 (oxidative stress)。Glomerular hyperfiltration 會造成腎元 (nephron) 的損傷，進而導致 DKD 的惡化。良好的血糖控制得以改善 hyperfiltration、降低促發炎 (pro-inflammatory) 物質 (例如，糖化終產物 [advanced glycation end-products, AGEs] 的產生、以及減少 NADPH oxidase 的活性而降低氧化壓力)。GLP-1 RA 能夠協助控制血糖及改善代謝症候群^{43,49}。然而，在 Dulaglutide 臨床



圖一：GLP-1 受體促進劑 (GLP-1 RA) 對腎臟保護的相關作用機轉。GLP-1 受體促進劑會作用在腎臟的 GLP-1 受器 (GLP-1 R) 上，減少受器晚期糖基化終末產物接受器 (receptor for advanced glycation end products ; RAGE) 的表現，進而抑制發炎，降低纖維化，以達到腎臟保護的效果。此外，GLP-1 RA 亦可以改善代謝症候群，藉由 Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) 的效應，達到心血管及腎臟的保護效果。

試驗 (AWARD-7) 的觀察中，Dulaglutide 對於 eGFR 改善的效應無法單獨以控制血糖或是體重下降解釋^{50,51}。

排鈉利尿作用

有別於 SGLT 2i 透過改善腎小管腎絲球回饋機制 (tubuloglomerular feedback, TGF) 達到腎臟保護的效果，在動物實驗中 GLP-1 會造成入球小動脈擴張 (afferent arteriole vasodilation) 進而造成 GFR 的上升及 natriuresis，也會降低腎臟的 TGF^{52,53}。此外，在糖尿病且過重的病人給予 Exenatide，短時間 (340 分鐘) 內，雖然有 natriuresis 的作用，但不會改變腎臟的血液動力學或是 eGFR，因此 GLP-1 RA 腎臟保護效果的主因是否與 natriuresis 或 TGF 的調控相關尚未有定論^{46,48,54,55}。

抗發炎及抗纖維化作用

氧化壓力及發炎反應在 DKD 中扮演了關

鍵的角色^{56,57}。在糖尿病小鼠實驗中，給予 Liraglutide，會降低腎臟的糖基化終末產物接受器 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 表現量、減少腎皮質中的發炎調控因子 Nuclear factor-κB (NF-κB) DNA 結合活性及 Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 的表現量及增加腎皮質抗發炎物質 Interleukin-10 (IL-10) 的產生。在組織學方面，Liraglutide 會降低腎絲球硬化指數 (glomerulosclerotic index, GSI)、降低 GBM 的厚度、逆轉因糖尿病減少的 foot process，降低腎絲球中纖維連接蛋白 fibronectin 的沉積，降低腎臟皮質的轉化生長因子 -β1 (activated transforming growth factor-β1, TGF-β1) 以及降低尿蛋白 (urinary albumin excretion rate, UAER)。此外研究顯示在糖尿病腎病變中，NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) 介導的發炎和 pyroptosis 與足細胞損傷呈正相關。在糖尿病腎病變小鼠模式的腎臟中，Liraglutide 的介入能顯著抑制腎臟中 NLRP3、

IL-1 β 、cleaved GSDMD 和 cleaved caspase-1 等炎症和 pyroptosis 相關蛋白的表達，進而達到保護足細胞並延緩糖尿病腎病變進展的效果⁵⁸。高血糖會減弱 mesangial cell 的 Wnt/ β -catenin 信號傳導，導致細胞外基質蛋白過度累積，引發腎臟損傷和腎小球纖維化。Liraglutide 能通過增強或恢復受損的 Wnt/ β -catenin 訊息傳導，造成相關訊息通路相關蛋白表現量顯著增加。增強的 Wnt/ β -catenin 訊息傳導直接抑制 mesangial cell 在高血糖刺激下的細胞外基質蛋白生成，從而減少其在腎小球中的異常累積⁵⁹。在非糖尿病腎損傷的小鼠實驗中，Liraglutide 也具有相似的效果，在腎臟次全切除 (subtotal nephrectomy) 的小鼠上，Liraglutide 可以顯著下降 UAER、UACR、尿液中的腎損傷分子 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 及 GSI。且其效果是獨立於體重、糖化血色素 (HbA1c) 及收縮壓等因素。總而言之，如 Liraglutide 類的 GLP-1 RA 在小鼠實驗上，無論是否有糖尿病，皆能達到降低尿蛋白、減緩腎臟損傷及減緩纖維化等作用⁶⁰。

至於人體腎臟是否有相同的機轉，可以期待近期收案完成的第三期 (phase 3b) 臨床試驗—A Research Study to Find Out How Semaglutide Works in the Kidneys Compared to Placebo, in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (REMODEL, NCT04865770) 的發表。REMODEL 是一個多國、多中心的 RCT，預計追蹤 52 週，收錄的病人族群為成人的第二型糖尿病，eGFR 介於 30-75 mL/min/1.73 m²，UACR 介於 20-5000 mg/g，且已使用最大耐受劑量的 ACEi 或 ARB。病患隨機雙盲分配給予每週 1mg 皮下注射的 Semaglutide 或是安慰劑，特別的是，試驗的 primary outcome 為基於磁振造影 (MRI-based) 的腎臟指標，包含了腎臟氧合 (kidney oxygenation)、灌注 (perfusion) 及發炎 (inflammation)；而 secondary outcome 會從 33 人的巢式世代 (nested cohort) 進行腎臟切片，以探究腎臟內 mRNA 的表現及 GBM 的厚度等。其他重要的 secondary outcome 包含了 UACR、eGFR 以及其他 MRI-based 的腎臟指標等 (表

二)。REMODEL 試驗已於 2024 年 11 月收案完成，預計近期將公布試驗結果，讓我們可以更全面性的了解 GLP-1 RA 對於腎臟保護的機轉^{61,62}。

GLP-1 RA 的副作用

GLP-1 RA 最常見腸胃方面的副作用，尤其是噁心 (25-60%) 及嘔吐 (5-15%)，通常這些副作用都是輕等到中等程度，會隨時間而減少，且因為腸胃不適而停藥的比率很低 (5-10%)。也因為 GLP-1 RA 是以 glucose-dependent 的方式促進胰島素分泌，因此低血糖的風險較低⁶³。2024 年的一篇 meta-analysis 收錄了 8 個 GLP-1 RA 的 CVOT，共 60,008 個病人。研究發現，GLP-1 RA 相較於安慰劑，並不會顯著增加胰臟炎 (RR 0.99, 95% CI 0.73-1.35, $p=0.972$)、胰臟癌 (RR 0.98, 95% CI 0.56-1.70, $p=0.936$)、嚴重低血糖 (RR 0.93, 95% CI 0.76-1.15, $p=0.501$)、腎臟或泌尿道嚴重不良反應 (serious adverse events, SAE) (RR 0.94, 95% CI 0.82-1.07, $p=0.339$) 或腫瘤新生 (neoplasms) (RR 1.02, 95% CI 0.95-1.09, $p=0.547$) 的風險；相反地，GLP-1 RA 會顯著增加腸胃道的副作用 (RR 1.95, 95% CI 1.23-3.06, $p=0.004$)，但若以腸胃道 SAE 而言，GLP-1 RA 與安慰劑是相似的 (RR 1.09, 95% CI 0.92-1.28, $p=0.318$)⁶⁴。

目前大多數評估 GLP-1 RA 的臨床研究著重於短期療效觀察，突顯了長期追蹤研究的迫切需求，以全面評估其安全性與有效性。此證據缺口限制了臨床醫師在選擇降血糖藥物時的決策依據，亟需更多長期研究數據支持臨床實踐。一篇回溯式世代研究 (retrospective cohort study) 探討 GLP-1 RA 長期療效，研究收錄 12,123 組肥胖但沒有糖尿病的病人，研究追蹤了 5 年，結果顯示接受 GLP-1 RA 相較於無接受血糖藥物控制的病人，並不會顯著增加甲狀腺疾病、低血糖、乳酸酸中毒、胰臟炎、肝損傷、消化不良 (dyspepsia) 或泌尿道感染等風險⁶⁵。然而，使用 GLP-1 RA 長期的安全性，仍需要更多長期的觀察性研究來證實。

總結與未來展望

GLP-1 RA 的臨床試驗如雨後春筍般湧出，其在慢性腎臟病照護上與 ACEi/ARB、SGLT 2i、non-steroidal MRA 共同成為新四本柱，近期亦有研究指出其在糖尿病病人急性腎臟病 (acute kidney disease) 或是狼瘡性腎炎 (lupus nephritis) 可能也有所幫助^{66,67}。GLP-1 RA 除了調控血糖、減少整體心血管事件風險及減少死亡率，在延緩慢性腎臟病惡化的證據力及地位都越來越明確。此外，越來越多研究指出，GLP-1 RA 也可以協助控制體重，改善代謝症候群以及代謝相關性脂肪肝病 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)⁶⁸。總體來說，GLP-1 RA 是目前炙手可熱的新星，透過改善心腎代謝 (cardiovascular-kidney-metabolic, CKM) 症候群，進而改善病人的各項預後^{69,70}。

贊助與利益衝突

作者聲明本著作無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

參考文獻

- Francis A, Harhay MN, Ong A, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol* 2024;20(7):473-85.
- 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.
- 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.
- 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.
- Natale P, Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Stripoli GF. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;4(4):Cd006257.
- Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67(5):728-41.
- 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.
- Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400(10365):1788-801.
- 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.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24):2252-63.
- 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.
- Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes care* 2011;34(Suppl_2):S264-71.
- Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9(1):234.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.
- 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.
- 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.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(13):1228-39.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10157):1519-29.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30.
- 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.
- Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N*

- Engl J Med 2021;385(10):896-907.
24. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, 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 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(10):653-62.
25. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):859-69.
26. Mann JF, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(9):839-48.
27. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZ, 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.
28. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide study of cardiovascular event lowering (EXSC-EL). *Diabetes* 2018;67(Supplement_1):522-P.
29. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):131-8.
30. Rivera FB, Cruz LLA, Magalong JV, et al. Cardiovascular and renal outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonists among patients with and without type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Prev Cardiol* 2024;18:100679.
31. Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(9):2041-51.
32. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391(2):109-21.
33. Mann JF, Rossing P, Bakris G, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024;30(10):2849-56.
34. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med* 2018;10(467):eaar7047.
35. Ma X, Liu R, Pratt EJ, Benson CT, Bhattachar SN, Sloop KW. Effect of Food Consumption on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Once-Daily Orally Administered Orforglipron (LY3502970), a Non-peptide GLP-1 Receptor Agonist. *Diabetes Ther* 2024;15(4):819-32.
36. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes Care* 2025;48(5):846-59.
37. Rosenstock J, Hsia S, Nevarez Ruiz L, et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025.
38. Chao CT, Lin MY, Hsu CC, et al. Summary of the 2023 Annual Report on Kidney Disease in Taiwan. *Acta Nephrol* 2023;37(4):173-81.
39. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389(24):2221-32.
40. Taal MW, Selby NM. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: New Evidence of Kidney and Cardiovascular Protection From the FLOW and SELECT Trials. *Am J Kidney Dis* 2025;85(1):115-8.
41. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med* 2024;30(7):2058-66.
42. Badve SV, Bilal A, Lee MM, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13(1):15-28.
43. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(4):227-44.
44. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory mechanisms as new biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(2):181-91.
45. Alicic RZ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Mechanisms and clinical applications of incretin therapies for diabetes and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2023;32(4):377-85.
46. Lee B, Holstein-Rathlou N-H, Sosnovtseva O, Sørensen CM. Renoprotective effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors—is hemodynamics the key point? *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;325(1):C243-56.
47. Trevella P, Ekinci EI, MacIsaac RJ. Potential kidney protective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Nephrology(Carlton)* 2024;29(8):457-69.
48. Nardone M, Yau K, Kugathasan L, et al. Upcoming drug targets for kidney protective effects in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40(Supplement_1):i47-58.
49. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1023-39.
50. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(8):605-17.
51. Cherney DZI, Verma S, Parker JD. Dulaglutide and renal protection in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(8):588-90.
52. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301(2):F355-63.
53. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, et al. Activation of

- GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(8):F867-77.
54. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016;59(7):1412-21.
 55. Alicic RZ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Combination therapy: an upcoming paradigm to improve kidney and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40(Supplement_1):i3-17.
 56. Kashihara N, Haruna Y, Kondeti VK, Kanwar YS. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem* 2010;17(34):4256-69.
 57. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: is there a role for oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 2018;116:50-63.
 58. Shi S, Chen X, Yu W, Ke X, Ma T. Protective effect of GLP-1 analog liraglutide on podocytes in mice with diabetic nephropathy. *Endocr Connect* 2023;12(10):e230284.
 59. Huang L, Lin T, Shi M, Chen X, Wu P. Liraglutide suppresses production of extracellular matrix proteins and ameliorates renal injury of diabetic nephropathy by enhancing Wnt/beta-catenin signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;319(3):F458-68.
 60. Sourris KC, Ding Y, Maxwell SS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation. *Kidney Int* 2024;105(1):132-49.
 61. Bjornstad P, Cherney D, Lawson J, et al. MO399: remodel: a mechanistic trial evaluating the effects of Semaglutide on the kidneys in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(Supplement_3):gfac070. 13.
 62. Cherney D, Bjornstad P, Chacko MM, et al. Trial Design and Baseline Characteristics from REMODEL: A Mechanistic Study of Semaglutide vs. Placebo in People with Type 2 Diabetes and CKD: TH-PO1061. *J Am Soc Nephrol* 2024;35(10S):10.1681.
 63. Brown E, Heerspink HJ, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet* 2021;398(10296):262-76.
 64. Pozzi A, Cirelli C, Rea F, et al. ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH GLP1-RECEPTOR AGONISTS TREATMENT IN DIABETIC PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK: A META-ANALYSIS. *Eur Heart J Suppl* 2024;26(Supplement_2):iii15-6.
 65. Huang YN, Liao WL, Huang JY, et al. Long-term safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in individuals with obesity and without type 2 diabetes: A global retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2024;26(11):5222-32.
 66. Pan HC, Chen JY, Chen HY, et al. GLP-1 receptor agonists' impact on cardio-renal outcomes and mortality in T2D with acute kidney disease. *Nat Commun* 2024;15(1):5912.
 67. Palmer A TI. Risk of End-Stage Renal Disease Among Patients with Lupus Nephritis on GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Cohort Study *Arthritis Rheumatol* 2024;76.
 68. Goldney J, Davies MJ. GLP1 agonists: current and future landscape of clinical trials for patients with metabolic dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024;21(10):664-6.
 69. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol* 2024;49(2):102344.
 70. Abasheva D, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. GLP-1 receptor agonists in patients with chronic kidney disease and either overweight or obesity. *Clin Kidney J* 2024;17(Supplement_2):19-35.

Novel Therapeutic Pillar in Chronic Kidney Disease Management: Clinical Applications of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists

Shang-Han Wu, Tsai-Chieh Ling, Yu-Tzu Chang

*Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.*

Chronic kidney disease (CKD) represents a significant global health concern with high prevalence and substantial socioeconomic burden. The therapeutic landscape for renoprotection has evolved considerably over recent decades, progressing from conventional approaches utilizing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers to innovative pharmacological agents, including sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have demonstrated considerable renoprotective efficacy across multiple large-scale cardiovascular outcome trials. Of particular significance, the recently completed FLOW study provided definitive evidence confirming semaglutide's protective effects specifically in diabetic nephropathy. Additionally, the SELECT trial has generated evidence suggesting potential efficacy extending to non-diabetic CKD populations, thus broadening the therapeutic applications of this drug class. The mechanisms underlying the renoprotective effects of GLP-1 RAs remain incompletely characterized. Current evidence suggests these beneficial outcomes may be mediated through multiple pathways, including anti-inflammatory processes, attenuation of fibrotic cascades, and amelioration of metabolic syndrome components. This multi-modal mechanism may explain the efficacy observed across diverse CKD etiologies. Regarding the safety profile, GLP-1 RAs are predominantly associated with gastrointestinal adverse effects. These adverse reactions are generally characterized by mild to moderate severity and tend to diminish in intensity over time with continued administration of the medication. This favorable tolerance profile, coupled with demonstrable renoprotective efficacy, positions GLP-1 RAs as valuable therapeutic options in the comprehensive management of patients with CKD, particularly those with concomitant metabolic disorders.