糖尿病腎病變之挑戰與治療的新契機

廖國盟

摘要：台灣末期腎病變(end-stage renal disease, ESRD)盛行率高居全球之冠，其中糖尿病腎病變(diabetic kidney disease, DKD)約佔半數，對醫療體系造成巨大負擔。過去 20 年，治療核心長期侷限於 RAS 阻斷劑(renin–angiotensin system blockers, RAS blockade)。近年來，糖尿病腎病變的治療，迎來突破性進展。首先，SGLT-2 抑制劑(sodium–glucose cotransporter 2, SGLT-2i)透過管球回饋機轉降低腎絲球內壓，並展現抗發炎與改善腎臟缺氧之效果，在多項大型試驗中，顯著降低腎臟硬終點風險。其次，新型非類固醇鹽皮質激素受體拮抗劑(nsMRA)Finerenone 針對發炎與纖維化機轉，補足了血行動力學之外的治療路徑。最新發表的 FLOW 研究則證實 GLP-1 RA(Semaglutide)在腎臟保護上的實證地位，使其與前三者共同建構出「護腎四本柱」。臨床證據顯示，這 4 類藥物在生理機轉上具備加成效果(additive effect)。例如，SGLT-2i 可降低併用 RAS 阻斷劑或 MRA 時引發的高血鉀風險，提升治療耐受性。目前 DKD 的治療趨勢已從單一用藥轉向早期合併治療 。臨床醫師應落實指引，積極運用多元武器，以期更有效地延緩腎功能惡化，降低洗腎率並延長病人壽命 。

關鍵詞：糖尿病腎病變(DKD)，RAS 阻斷劑，SGLT-2 抑制劑，finerenone(nsMRA)，semaglutide (GLP-1 RA)，護腎四本柱

(台灣醫學 Formosan J Med 2026;30:845-52)　DOI:10.6320/FJM.202611_30(6).0011

前 言

至 2018 年台灣末期腎病變(end-stage renal disease, ESRD)的盛行率截至仍居全球首位[1]。在台灣，約有一半的 ESRD 病例源自糖尿病腎病變[1]，因此糖尿病腎病變已成為國內極為重要的公共衛生議題，並對醫療體系造成沉重負擔。過去 10 至 20 年間，儘管糖尿病「三高」之控制策略已有顯著進展，糖尿病腎病變的發生率，卻未呈現明顯下降趨勢。由此可見，發展能有效延緩糖尿病腎病變進展之治療藥物，為降低腎病負擔的關鍵課題。

過去在糖尿病腎病變的治療上，除腎素-血管張力素系統阻斷劑 (renin–angiotensin system blockade, RAS blockade)具備實證支持外，其餘治療選項長期缺乏高品質臨床證據。然而，近年來一系列 SGLT-2 抑制劑(SGLT-2i)之大型臨床試驗結果顯示，SGLT-2i 可顯著降低糖尿病腎病變病人腎功能惡化，及末期腎病變之發生風險。

隨後，非類固醇類礦物皮質素受體拮抗劑(non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, nsMRA)finerenone 於 FIDELITY program 中展現明確之腎臟保護效果。另方面，GLP-1 受體促效劑 semaglutide 於 FLOW study 中可使心腎硬終點降低 24%。上述證據顯示，糖尿病腎病變治療已進入新的里程碑階段，臨床上終於具備多項可真正延緩疾病進展之藥物選擇。

本文將針對目前被視為糖尿病腎病變「護腎四大支柱」之治療策略——包括 RAS blockade、SGLT-2i、nsMRA 及 GLP-1 受體促效劑——進行腎臟保護實證之回顧與整理。

RAS Blockade

過去研究發現一項特殊現象：在第 2 型糖尿病人中，從全身循環的角度觀察，其血中 renin 與

台北市立聯合醫院忠孝院區新陳代謝暨內分泌科

通訊作者聯絡處:廖國盟，台北市立聯合醫院忠孝院區新陳代謝暨內分泌科，臺北市南港區同德路 87 號。

Email:kuomeng@gmail.com

aldosterone 濃度多呈偏低狀態，然而於腎臟組織局部卻可見腎素－血管張力素系統(renin–angiotensin system, RAS)過度活化。此一全身抑制但局部亢進的現象被稱為 diabetic paradox[2]。基於此病理生理特性，若欲藉由 RAS blockade 發揮最佳腎臟保護效果，須使用足以達到腎臟組織有效濃度的劑量，通常需為單純降血壓劑量之 2-4 倍[3,4]。

由於腎臟局部 RAS 活化，腎絲球出球小動脈呈現收縮狀態，導致腎絲球內壓(intraglomerular pressure)上升，進而造成糖尿病早期腎絲球高過濾狀態(hyperfiltration)。過高的腎絲球內壓，被認為是造成腎元損傷的重要機制之一。此外，研究亦顯示 nephrin 為調控腎絲球過濾屏障通透性的重要蛋白質[5]，而 angiotensin II 可降低 nephrin 表現，使血管內皮孔洞擴大，導致白蛋白尿增加，進一步加速腎臟功能惡化。上述生理學證據皆支持，RAS 活化在白蛋白尿形成與腎功能惡化中扮演關鍵角色，而 RAS blockade 藉由抑制 RAS 活性、擴張出球小動脈、維持 nephrin 表現，並具有抗發炎及抗纖維化作用，因而能降低白蛋白尿，並延緩腎功能惡化，具備明確之病理生理基礎。

在 angiotensin II receptor blocker(ARB)於糖尿病腎病變的臨床研究方面，其證據涵蓋無白蛋白尿、微量白蛋白尿及巨量白蛋白尿各階段。ROADMAP 研究證實，olmesartan 可降低無白蛋白尿病人進展為微量白蛋白尿之風險[6]；IRMA-2 研究則顯示 irbesartan 可減少微量白蛋白尿進展為巨量白蛋白尿[7]。然而，上述兩項研究對腎臟硬終點並未呈現出顯著保護效果，顯示蛋白尿此一軟終點的改善，未必能直接延緩腎功能惡化。

直到 2001 年發表於 New England Journal of Medicine 的 RENAAL[3]與 IDNT[4] 兩項研究，方確認在巨量白蛋白尿病人中，losartan 與 irbesartan 可分別使腎臟硬終點風險降低 16% 與 20%，進而奠定 ARB 於糖尿病腎病變治療中的地位。然而需注意的是，其統計上顯著之差異主要來自於血清 creatinine 倍增(doubling of creatinine)的減少；對於末期腎病變(ESKD)之保護效果並不穩定，對腎臟相關死亡(renal death)亦未見明確下降趨勢。儘管如此，RAS blockade 仍為過去 10 至 20 年間，延緩糖尿病腎病變進展之最重要藥物治療策略。

另一個臨床關注的議題為，對 RAS 系統進行雙重抑制是否可帶來額外益處。ONTARGET 研究顯示，同時使用 ramipril 與 telmisartan 相較於單用 ramipril，並未提供額外腎臟保護效果[8]；ALTITUDE 研究亦證實，在既有 RAS blockade 基礎上加用 aliskiren，無法進一步改善腎臟預後[9]。相反地，雙重抑制策略反而增加高血鉀及急性腎損傷之風險，因此目前臨床並不建議採用此治療方式。

SGLT-2i

自 IDNT 與 RENAAL 發表後，陸續有多項針對糖尿病腎病變之腎臟保護治療研究進行，但多數結果皆告失敗。自 2001 年至 2019 年長達 18 年間，除 ARB 外，尚無其他藥物能有效阻止糖尿病腎病變之進展。此一治療瓶頸，直至 SGLT-2 抑制劑(SGLT-2i)問世後方出現突破契機。

SGLT-2i 的三項大型心血管安全性試驗(cardiovascular outcome trials, CVOT)，包括 EMPA-REG[10]、CANVAS[11] 及 DECLARE[12]，原本以評估心血管安全性為主要目的，然而其腎臟硬終點，卻呈現出乎意料的顯著效果：empagliflozin、canagliflozin 與 dapagliflozin 對腎臟硬終點的風險降低幅度皆超過 40%。然而，這些腎臟結果皆屬於次要終點(secondary endpoint)，僅能作為假說生成(hypothesis generating)之依據，尚不足以直接證實 SGLT-2i 具備明確的腎臟保護效果。因此，仍需以腎臟為主要終點(primary endpoint)的臨床試驗加以驗證。

首項以腎臟為主要終點之 SGLT-2i 臨床試驗為 2019 年發表的 CREDENCE trial[13]。研究結果顯示，canagliflozin 可使腎臟硬終點風險降低 34%，並使末期腎病變(ESKD)發生率降低 32%。在腎功能下降速度方面，治療組每年 eGFR 下降 1.85 ml/min/1.73 m²，而對照組則為每年下降 4.69 ml/min/1.73 m²，顯示腎功能惡化速率減緩約 60%。CREDENCE 試驗的成功，正式開啟 SGLT-2i 作為糖尿病腎病變腎臟保護治療的新時代。

第二項 SGLT-2i 腎臟結果試驗為 2020 年發

表的 DAPA-CKD trial[14]。相較於 CREDENCE，DAPA-CKD 首次將研究對象擴展至非糖尿病人，且納入之 eGFR 下限降至 25 ml/min/1.73 m²。研究結果顯示，dapagliflozin 可使腎臟硬終點風險降低 44%，ESKD 風險降低 36%，更重要的是可使全因死亡率(all-cause mortality)下降 31%。

第三項 SGLT-2i 腎臟結果試驗為 2022 年發表的 EMPA-KIDNEY trial[15]。與 CREDENCE 及 DAPA-CKD 相比，EMPA-KIDNEY 首度將研究對象擴展至非糖尿病且非巨量白蛋白尿病人，並將 eGFR 納入下限進一步降至 20 ml/min/1.73 m²。研究結果顯示，empagliflozin 可使腎臟硬終點風險降低 29%。此為首項在慢性腎臟病非巨量白蛋白尿族群中，證實 SGLT-2i 可降低腎臟硬終點及末期腎病變風險之臨床試驗。

關於 SGLT-2i 之腎臟保護機轉，可概括為三大面向：(一)經由 tubuloglomerular feedback(TGF)機轉，使入球小動脈收縮，進而降低腎絲球內壓；(二)改善腎臟缺氧狀態，調控 hypoxia-inducible factor(HIF)，增加紅血球生成素生成，並改善腎性貧血；(三)減少氧化壓力及發炎反應。過去普遍認為透過 TGF 降低腎絲球內壓為其主要機轉，但當 eGFR 下降至 45 ml/min/1.73 m² 以下時，此效應即不再明顯[16]，此時改善腎臟缺氧與抗發炎作用之相對重要性可能隨之增加。

既往研究顯示，RAS blockade 對腎臟之保護效果主要存在於具有白蛋白尿，尤其是巨量白蛋白尿之病人；在無白蛋白尿階段，其腎臟保護證據相對不足。相較之下，SGLT-2i 在無白蛋白尿病人，是否具備腎臟保護效果，則可由 EMPA-KIDNEY 試驗提供關鍵答案。該試驗之次分析顯示，在 A1 與 A2 亞組中，empagliflozin 相較於對照組，皆可顯著減緩 eGFR 斜率下降。雖然其 eGFR 下降之絕對差距小於 A3 族群，但其相對差距反而大於 A3 族群。

此外，《Lancet》曾發表一項統合分析研究[17]，其次分析結果顯示，在不同白蛋白尿分期中，SGLT-2i 皆具有腎臟保護效果。此結果亦具合理的病理生理基礎，因為 SGLT-2i 的護腎作用，並非完全透過降低蛋白尿所達成。CANVAS 試驗之 mediation analysis 指出，白蛋白尿下降僅能解釋 canagliflozin 約 25% 的腎臟保護效果，其餘效果可能與改善腎性貧血等機轉相關。此結果進一步支持 SGLT-2i 於不同白蛋白尿階段，皆可能具有腎臟保護作用。

Non-Steroidal MRA

糖尿病腎病變之致病機轉相當複雜，概括而言可分為三大類：(一)血行動力學因素，包括全身性高血壓與腎絲球內高壓；(二)代謝因素，以高血糖為主；以及(三)發炎與纖維化相關機轉。RAS blockade 與 SGLT-2 抑制劑主要介入前兩項機轉，即血行動力學與代謝異常；然而，疾病進展至後期所涉及之慢性發炎與腎臟纖維化，則與礦物皮質素受體(mineralocorticoid receptor, MR)系統之活化密切相關。

傳統類固醇型 MR 受體拮抗劑(steroidal MRA)，如 spironolactone 與 eplerenone，雖可有效抑制 MR 活化，但其伴隨之高血鉀風險顯著限制了在糖尿病腎病變病人中的臨床應用。Finerenone 則屬於非類固醇型 MR 受體拮抗劑(non-steroidal MRA, nsMRA)，其分子結構之改變使其在減少高血鉀發生率的同時，仍能保有甚至增強抗發炎與抗纖維化作用，因此具有應用於糖尿病腎病變防治之潛力。

2020 年發表之 FIDELIO-DKD 試驗顯示，finerenone 用於第 2 型糖尿病合併慢性腎臟病人者，可顯著降低腎衰竭、eGFR 持續下降超過 40% 以及因腎臟原因死亡所構成之腎臟複合終點事件。隨後於 2021 年發表之 FIGARO-DKD 試驗進一步證實，在第 2 型糖尿病合併慢性腎臟病人者中，finerenone 可顯著降低心血管複合事件之發生率，且對於因心衰竭住院之風險降低尤為明顯。

將上述兩項關鍵研究進行整合分析，即為 FIDELITY program[18]。其結果顯示，finerenone 可使腎臟硬終點事件風險降低 23%，並使心血管複合事件風險降低 14%。此為首度有 MR 受體拮抗劑在糖尿病腎病變病人中，同時證實具備心臟與腎臟雙重保護效果之臨床證據，亦象徵糖尿病腎病變治療由雙重護腎邁向「三元護腎」新時代。

SGLT-2i、RAS Blockade、Finerenone 的交互作用

綜合前述證據可知，SGLT-2 抑制劑(SGLT-2i)與腎素－血管張力素系統阻斷劑(RAS blockade)為目前治療糖尿病腎病變之兩大核心策略，並同列於 KDIGO 指南建議之第一線治療。然而，當兩者合併使用時，其作用究竟為加成(additive)或拮抗(antagonistic)，則為臨床上重要且值得探討之議題。

從病理生理機轉來看，RAS blockade 可藉由擴張出球小動脈(efferent arteriole)以降低腎絲球內壓，然而其同時會導致 renin 上調，而 renin 增加可使入球小動脈(afferent arteriole)擴張，進而部分抵銷 RAS blockade 對降低腎絲球內壓之效果。相對地，SGLT-2i 可經由 tubuloglomerular feedback 使入球小動脈收縮，正可補足 RAS blockade 之不足。另一方面，SGLT-2i 雖可使入球小動脈收縮，但其利尿效果可能誘發 RAS 活化，而 RAS 活化將導致出球小動脈收縮，從而削弱 SGLT-2i 對降低腎絲球內壓之益處。若同時合併使用 RAS blockade，則可抑制此一代償性 RAS 活化，使兩者在腎絲球血行動力學層面呈現互補作用。

上述生理推論亦獲得臨床數據支持。Lancet 發表之統合分析研究顯示[17]，在使用 RAS blockade 的族群中，SGLT-2i 對腎臟硬終點之風險比(hazard ratio, HR)為 0.58；而在未使用 RAS blockade 的族群中，其 HR 為 0.71。此結果顯示，在 RAS blockade 基礎上加用 SGLT-2i，可獲得較佳之腎臟保護效果。然而，即使未合併 RAS blockade，單獨使用 SGLT-2i 仍具有顯著腎臟保護作用，顯示兩者至少具有加成效果，而非彼此拮抗。

另一項臨床關注的議題為 finerenone 與 SGLT-2i 之間的交互作用。FIDELITY program 之次分析結果顯示，在 SGLT-2i 使用者與非使用者之間，finerenone 對心腎保護效果並無統計上顯著差異[19]，顯示 SGLT-2i 與 finerenone 的心腎保護效益至少為加成，而非互相抵銷。更重要的是，既往研究指出 SGLT-2i 可降低高血鉀之發生率，而高血鉀正是限制 RAS blockade 與 finerenone 劑量上調(up-titration)的主要障礙，因此 SGLT-2i 的使用在臨床上可能有助於提升 RAS blockade 與 finerenone 之治療可行性。

直接驗證 SGLT-2i 與 finerenone 併用安全性與療效的研究為 CONFIDENCE trial[20]。該試驗針對第 2 型糖尿病合併慢性腎臟病人者，評估 finerenone 與 empagliflozin 併用之效果。研究結果顯示，治療 6 個月後，雙藥併用組可使蛋白尿降低 52%，顯著高於單用 finerenone(32%)或單用 empagliflozin(29%)。此結果證實，兩種作用機轉不同之藥物在降低蛋白尿方面，具有明顯加成效益，而非互相抵銷。

在安全性方面，雙藥併用組之高血鉀發生率與單用 finerenone 組相近(甚至略低約 18%)，且未觀察到非預期之安全性風險，顯示 SGLT-2i 可能具有部分抵銷 MRA 所引發高血鉀風險之生理作用。CONFIDENCE trial 的結果，進一步確立了 finerenone 與 SGLT-2i 合併使用，在糖尿病腎病變病人中的安全性與有效性

GLP-1 RA

近年來，GLP-1 受體促效劑(GLP-1 receptor agonist, GLP-1 RA)在心血管保護方面之效果備受關注。然而，在慢性腎臟病進展(CKD progression)之預防上，長期以來缺乏以腎臟硬終點為主要指標之明確實證，其最穩定之證據僅限於新發巨量蛋白尿(new-onset macroalbuminuria)之降低。至於以腎絲球過濾率為基礎之腎功能惡化(GFR-based outcome)，多僅見於特定亞族群，例如 LEADER trial[21] 、 SUSTAIN-6 trial[22] 及 PIONEER-6 trial[23]中，僅在 eGFR 30–59 ml/min/1.73 m² 區間可觀察到 GLP-1 RA 對減緩腎功能惡化之效果。

根據針對 GLP-1 RA 腎臟終點之統合分析結果顯示[24]，若將新發巨量蛋白尿納入腎臟複合終點，GLP-1 RA 約可提供 18% 的風險降低效果；然而，若排除新發巨量蛋白尿後，則無法呈現統計上顯著之腎臟保護效果。因此，既有指引對於 GLP-1 RA 在腎臟保護上的定位，多偏向輔助角色。

一項基於 SUSTAIN-6 與 PIONEER-6 之事後合併分析(post-hoc pooled analysis)顯示[25]，

semaglutide 相較於對照組，其 eGFR 年下降斜率之差異達 0.59 ml/min/1.73 m²(95% confidence interval: 0.29–0.89)，具有統計顯著性，其中差異最大之族群為 eGFR 30–59 ml/min/1.73 m²，兩組間差距可達 1.06 ml/min/1.73 m²。

此為首次顯示 GLP-1 RA 可能對腎臟硬終點具有潛在改善效果之研究。然而，由於此結果屬於事後分析，尚不足以作為確定性結論，真正的證據仍須仰賴以腎臟為主要終點之前瞻性臨床試驗。

Semaglutide 之腎臟硬終點試驗 FLOW trial [26]共納入 3,533 位第 2 型糖尿病合併慢性腎臟病人者，其最終結果證實 GLP-1 RA 具備顯著之腎臟保護效果。與安慰劑相比，semaglutide 可使主要腎臟疾病事件(包括腎衰竭、腎功能顯著下降或因腎臟／心血管原因死亡)之風險降低 24%(hazard ratio=0.76；p =0.0003)。在腎絲球過濾率變化斜率方面，semaglutide 組別亦顯示明顯優勢，其 eGFR 年下降速度較安慰劑組減緩 1.16 ml/min/1.73 m²，證實其對腎臟過濾功能具有直接保護作用。除腎臟效益外，semaglutide 亦可降低主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)風險 18%，並降低全因死亡率 20%。

關於 semaglutide 之腎臟保護機轉，目前一般認為可分為間接與直接兩大類。間接機轉係透過其降血糖、降血壓及減重作用，而高血糖、高血壓與肥胖本身，即為糖尿病腎病變之重要危險因子，因此可經由改善代謝與血行動力學狀態，而減緩腎臟惡化。直接機轉則包括其抗發炎作用、增加 sodium–hydrogen exchanger 3(NHE3)介導之排鈉效應、改善腎臟灌流(perfusion)，以及減少腎臟異位脂肪(ectopic fat)堆積等途徑，以達到腎臟保護效果[27]。

至於間接作用與直接作用何者較為重要，SUSTAIN-6 試驗之 mediation analysis[28]提供了重要線索。該分析顯示，semaglutide 之腎臟保護效果中，透過體重變化所中介之比例為 0%，透過收縮壓(SBP)中介之比例為 22%，透過糖化血色素(HbA1c)中介之比例為 26%，各項比例均不高，顯示 semaglutide 對腎臟之保護可能主要來自其直接腎臟作用機轉，而非單純經由代謝改善所致。

結 論

綜合目前臨床試驗(表一)與病理生理證據，糖尿病腎病變之治療已由過去以單一藥物為主的策略，正式邁入多重機轉並行之整合治療時代。腎素－血管張力素系統阻斷劑(RAS blockade)、SGLT-2 抑制劑(SGLT-2i)、非類固醇型礦物皮質素受體拮抗劑(nsMRA)以及 GLP-1 受體促效劑(GLP-1 RA)，可分別對應糖尿病腎病變之血行動力學失衡、代謝異常、慢性發炎與纖維化，以及心腎共病風險等不同致病機轉，形成互補且具加成效益之「護腎四大支柱」。(表二)

RAS blockade 透過擴張出球小動脈，以降低腎絲球內壓，為最早被證實可延緩腎功能惡化之治療策略；SGLT-2i 則藉由調控 tubuloglomerular feedback、改善腎臟缺氧與抑制發炎反應，進一步在不同白蛋白尿階段，均展現穩定之腎臟保護效果。nsMRA(如 finerenone)則針對礦物皮質素受體介導之發炎與纖維化途徑發揮作用，補足 RAS blockade 與 SGLT-2i 在抗纖維化層面的不足。至於 GLP-1 RA，過去雖以心血管保護為主要定位，但近期以腎臟為主要終點之臨床試驗結果顯示，其除可透過改善代謝因子間接保護腎臟外，亦可能具有直接抗發炎、改善腎臟灌流與減少腎臟異位脂肪堆積之作用。

更重要的是，現有臨床證據顯示，這 4 類藥物之間並非互相拮抗，而多呈現加成或互補效果。SGLT-2i 可部分抵銷 RAS blockade 與 nsMRA 所導致之高血鉀風險，有助於治療劑量之優化；而 nsMRA 與 GLP-1 RA 亦可進一步強化對心腎複合終點之保護效果。此種多層次、多機轉的治療模式，代表糖尿病腎病變已由「延緩進展」，逐步邁向「實質改變疾病自然史」的可能。

總結而言，RAS blockade、SGLT-2i、nsMRA 與 GLP-1 RA 構成目前糖尿病腎病變治療之 4 大核心支柱，分別從血行動力學、代謝調控、發炎與纖維化抑制，以及心腎整體風險降低等面向共同介入疾病進程。未來治療策略的重點，將不再僅限於單一藥物選擇，而是根據病程階段與共病狀態，進行個人化且分層的多重藥物組合治療，以期最大幅度延緩腎功能惡化，並降低末期腎病變與心血管事

表一：糖尿病腎病變重要隨機對照試驗之腎臟結果比較

試驗名稱	樣本數	族群	主要腎臟終點 HR	95% CI	*p* 值	ESKD 下降幅度
RENAAL	1513	T2DM + A3	0.84	0.72-0.98	0.02	28%
CREDENCE	4401	DKD	0.66	0.53-0.81	<0.001	32%
DAPA-CKD	4304	CKD±DM	0.56	0.45-0.68	<0.001	36%
EMPA-KIDNEY	6609	CKD	0.71	0.62-0.81	<0.001	—
FIDELITY	>13000	T2DM+CKD	0.77	0.67-0.88	0.001	—
FLOW	3533	T2DM+CKD	0.76	0.66-0.88	0.0003	—

縮寫：T2DM，第 2 型糖尿病；CKD，慢性腎臟病；ESKD，末期腎病變；HR，風險比。

表二：「護腎四本柱」之機轉與臨床效果整合比較

治療類別	代表藥物	主要作用機轉	腎臟終點 HR	95% CI	*p* 值
RAS 阻斷劑	Losartan	擴張出球小動脈	0.84	0.72-0.98	0.02
SGLT-2 抑制劑	Canagliflozin	TGF 調節	0.66	0.53-0.81	<0.001
非類固醇 MRA	Finerenone	抗纖維化	0.77	0.67-0.88	0.001
GLP-1 RA	Semaglutide	抗發炎/代謝調節	0.76	0.66-0.88	0.0003

件的發生風險。

聲 明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

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 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;13:224-37.
3. 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;345:861-9.
4. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-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;345:870-8.
5. 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;96:7962-7.
6. 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:e000810.
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: 851-60.
8. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204-13.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:2099-108.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380: 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; 380:2295-306.
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.
15. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2023;388:117-27.
16. Nishiyama A, Kitada K. Possible renoprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors. Front Med (Lausanne) 2023;10:1115413.
17. 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;7:845-54.
18. 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;43:474-84.
19. 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: 2991-8.
20. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2025;393:533-43.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
23. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;381:841-51.
24. 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;139:2022-31.
25. 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: 772-81.
26. 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;391:109-21.
27. Tuttle KR, Bjornstad P, Pruijm M, et al. Mechanistic effects of semaglutide on kidney disease in type 2 diabetes: The REMODEL trial. J Am Soc Nephrol 2025;36(10 Suppl):FR-OR089
28. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: Exploratory mediation analysis. Diabetes Obes Metab 2021;23:2058-66.

Challenges and Emerging Therapeutic Strategies for Diabetic Kidney Disease

Kuo-Meng Liao

Abstract: Taiwan has one of the highest prevalence rates of end-stage renal disease (ESRD) worldwide, with diabetic kidney disease (DKD) accounting for nearly half of all cases and imposing a substantial healthcare burden. For more than two decades, renin–angiotensin system (RAS) blockade has remained the cornerstone of DKD management. Recently, however, major therapeutic advances have expanded treatment options and reshaped current clinical paradigms. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2i) lower intraglomerular pressure through restoration of tubuloglomerular feedback and provide additional renoprotective effects via anti-inflammatory actions and improvement of renal hypoxia. Large randomized controlled trials have consistently demonstrated significant reductions in hard renal outcomes with SGLT-2i therapy. In parallel, the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (nsMRA) finerenone targets inflammatory and fibrotic pathways, thereby complementing hemodynamic-based therapies. Furthermore, the recently reported FLOW trial has provided robust evidence supporting the renoprotective role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), particularly semaglutide. Collectively, these four drug classes—RAS blockade, SGLT-2i, nsMRA, and GLP-1 RA—exert additive and complementary effects through distinct pathophysiological mechanisms. Notably, SGLT-2i attenuate the risk of hyperkalemia associated with RAS inhibitors or mineralocorticoid receptor antagonists, thereby improving treatment tolerability. Consequently, therapeutic strategies for DKD are shifting from monotherapy toward early combination therapy. Timely implementation of multidimensional, evidence-based interventions is essential to slow renal function decline, reduce progression to ESRD, and improve long-term clinical outcomes.

Key Words: diabetic kidney disease, renin-angiotensin system blockade, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, finerenone, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, combination therapy

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2026;30:845-52) DOI:10.6320/FJM.202611_30(6).0011

Department of Endocrinology and Metabolism, Taipei City Hospital Zongxiao Branch, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Kuo-Meng Liao, Division of Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Taipei City Hospital Zhongxiao Branch, No. 87, Tongde Rd., Nangang Dist., Taipei, Taiwan. Email: kuomeng@gmail.com