

糖尿病腎病變的診斷與治療

楊翼寧 陳銳溢 王憲奕 鄭高珍

奇美醫療財團法人奇美醫學中心 內科部

摘要

糖尿病腎病變 (Diabetic Kidney Disease, DKD) 是導致末期腎病變 (End Stage Renal Disease, ESRD) 最主要的原因，也是世界各國都非常重視的公衛議題，因為它為個人和整體社會經濟都帶來嚴重的負面影響。過去幾十年來在糖尿病腎病變的領域有許多觀念的變革與藥物的發展，因此重新認識糖尿病腎病變乃為此篇的宗旨。本文會從多個面向介紹糖尿病腎病變，包括流病分析：世界與台灣的現況、定義及分類：2007 KDOQI 與 2013 KDIGO 臨床指引、適當的篩檢與轉介時機、自然史與分期、蛋白尿與腎功能異常的迷思、診斷流程、目前的治療策略：多方面介入及血糖血壓控制的新思惟、和最新藥物的發展。

關鍵詞：糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD)
末期腎病變 (End stage renal disease, ESRD)
微白蛋白尿 (Microalbuminuria, MA)
SGLT-2 抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2 Inhibitors)
RAAS 抑制劑 (Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, RAAS Inhibitors)

前言

在 2016 美國腎臟資料系統 (USRDS) 的年報中，台灣無論是 ESRD 的發生率 (455 人百萬人口/年) 或盛行率 (3,219 人/百萬人口) 都是世界最高¹。上述是國際機構做的統計，台灣腎臟學會從 2000-2012 年做的統計也顯示 ESRD 無論在發生率或盛行率都呈現持續上升趨勢。在健保花費部分，根據中央健康保健署的資料，慢性腎病變 (455 億/年) 已多年排名第一，而第三和第四名分別是糖尿病 (256 億/年) 與高血壓 (227 億/年)，兩者皆是與慢性腎病變息息相關的慢性病，把三者加起來每年接近一兆元，對整個健保支出來說是主要且巨大

的負擔。若從透析病人的整體醫療花費 (含門診與住院費用) 分析，每人每年約 60 幾萬元，而全台洗腎人口已於 2016 年突破 8 萬人，總支出近 500 億。既然慢性腎病變已然是台灣的國病且又為健保花費重大的負擔，因此認識這群病人的相關健康議題就更加重要。由 2014 年門診 ESRD 的病人群分析，可得到以下兩個結論：一、主要年齡層落於 45-64 歲 (佔 38.6%)，是主要社會勞動力人口；二、最大病因是糖尿病 (佔 51.5%)。因此糖尿病腎病變的診斷與治療就顯得十分關鍵與重要。

定義及分類

糖尿病腎病變的定義為白蛋白尿的出現

表一：白蛋白尿的定義與分類：KDOQI

| NKF-KDOQI | | | |
|------------------------|-----|--------|-------|
| Albuminuria categories | 正常 | 微白蛋白尿 | 巨白蛋白尿 |
| AER, mg/24 hour | <30 | 30-300 | >300 |
| ACR, mg/g | <30 | 30-300 | >300 |

NKF-KDOQI, National Kidney Foundation and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio.

表二：白蛋白尿的定義與分類：KDIGO

| KDIGO | | | |
|------------------------|---------------|----------|----------|
| Albuminuria categories | A1- 正常 / 輕度增加 | A2- 中度增加 | A3- 重度增加 |
| AER, mg/24 hour | <30 | 30-300 | >300 |
| ACR, mg/g | <30 | 30-300 | >300 |

KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio.

合併腎功能的惡化。白蛋白尿的出現以 Urine Albumin Excretion (UAE) 來量化，國際兩大腎臟醫學組織 (KDOQI & KDIGO) 皆把 Albumin Excretion Rate (AER) mg/24hour 與 Albumin-Creatinine Ratio (ACR) mg/g 依其程度分成三組，以 <30/30 ~ 300/>300mg 為分界值，分組表格如表一、二^{2,3}。這裡需特別注意的是在臨床上有一些原因會造成短暫的白蛋白尿，譬如當病人感染正在進行、檢查前有從事激烈運動、嚴重高血糖、心臟衰竭惡化等，所以唯有在 3~6 個月內三次試驗中，有兩次呈現陽性，才能診斷為白蛋白尿。至於腎臟功能惡化的定義及分期則與臨床 CKD 的分期一致，見表三^{2,3}。

定期篩檢和適當的轉介時機

針對蛋白尿的部分，第一型糖尿病患者發病 5 年以上，每年都需做 Urine Albumin Excretion (UAE) 的篩檢；第二型糖尿病患者在診斷確定後每年都需做 UAE 的篩檢。而腎功能的部分，所有成年糖尿病患者每年至少要測量一次血清肌酸酐 Serum Creatinine (SCr) 或腎絲球濾過率 estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)⁴。

根據 2012 美國腎臟資料系統 (USRDS) 的資料，美國剛接受洗腎治療的糖尿病患者，從未看過腎臟科醫師的比例高達四成，反觀台灣，目前並沒有相關的統計結果，但在健保制度的涵蓋下這比例推論或許會比美國低一些。

表三：慢性腎臟病分期

| NKF-KDOQI | | KDIGO | |
|-----------|--------|-------|--------|
| 分期 | 腎絲球濾過率 | 分期 | 腎絲球濾過率 |
| 1 | >90 | 1 | >90 |
| 2 | 60-89 | 2 | 60-89 |
| 3 | 30-59 | 3a | 45-59 |
| 4 | 15-29 | 3b | 40-44 |
| 5 | <15 | 4 | 15-29 |
| | | 5 | <15 |

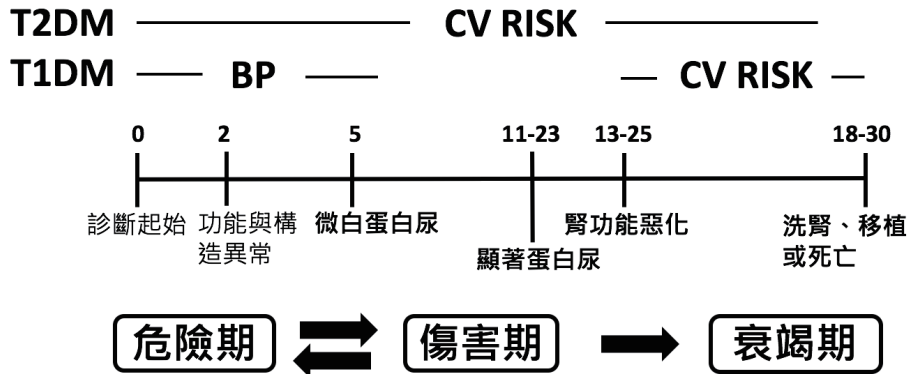
NKF-KDOQI, National Kidney Foundation and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

這個數據告訴我們，從基層家庭醫師、內分泌科醫師、到腎臟科醫師應一起合作，以期能在最適當的時機給予病人最好的治療⁵。目前認為最佳的轉介時機是巨白蛋白尿出現 (UACR > 300mg/g) 且腎功能惡化至 CKD stage 3b 以上 (腎絲球濾過率 < 45mL/min/1.73m²)，即可考慮轉介給腎臟科醫師評估與治療⁵。

認識糖尿病腎病變

一、自然史

認識糖尿病腎病變的第一步就是從疾病的自然史開始，其中又以第一型糖尿病的進展最為典型也最容易觀察，見圖一^{6,7}。約從發病後的第二年開始，會有血壓上升的情況，此現象源於腎絲球功能與結構上的變化，此時病人處在危險期 (Risk) 的階段。罹病五年後，微白蛋



圖一：第一型、第二型糖尿病腎病變之自然史與差異。

說明：微白蛋白尿的出現即表示已進入傷害時期，此時疾病仍處於可逆階段。第一型與第二型糖尿病的主要差異在於心血管疾病風險⁶。

白尿開始產生，表示腎絲球已受破壞，病人進入傷害期 (Injury) 的階段。在危險期和傷害期間的關係是雙向的，也就是說病人此時仍處於一個疾病可逆的時期。若很不幸的，病人最終進入洗腎、移植、或腎因性死亡，在此衰竭期 (Failure) 的階段，疾病的進展將不再可逆。第一型糖尿病與第二型糖尿病的自然史主要有兩點差異：一、第一型的發病時間比較明確，而第二型在診斷時病人可能處於病史的任何一個階段；二、第一型的心血管疾病風險在腎功能惡化之後才隨之上升，所以病人多能順利進入 ESRD；而第二型的心血管疾病風險在診斷時就併存了，所以病人常常還未進入 ESRD 階段就因心血管疾病而死亡。

二、糖尿病腎病變的三階段：The Risk -Injury-Failure Model

(一)危險期

並不是所有糖尿病的病人都會發生糖尿病腎病變，第一型糖尿病的病人約 25-35% 會進入糖尿病腎病變，而第二型則約 10-20%，這就表示其中必定存在著一些危險因子，從過去的研究結果可將危險因子分成兩大類：可改變的與不可改變的，不可改變的包括年齡、性別、種族、家族史、及有遺傳性腎臟病等；可改變的則包括高血糖、高血壓、肥胖、抽煙、急性腎衰竭、毒物的暴露、及飲食等，詳細內容可參見表四⁷。雖然上面羅列了這麼多危險因子，其

表四：糖尿病腎病變的危險因子

| | |
|---------------------------------------|--|
| 人口學 | |
| 老年 | |
| 性別 (男性) | |
| 種族 (黑人、印地安人、西班牙裔、亞裔、太平洋島裔) | |
| 遺傳學 | |
| 糖尿病腎病變 (DKD) 家族史 | |
| 遺傳性腎臟病 | |
| 系統性疾病 | |
| 高血糖 | |
| 肥胖 | |
| 高血壓 | |
| 腎臟傷害 | |
| 急性腎衰竭 | |
| 毒物暴露 | |
| 抽煙 | |
| 飲食 | |
| 高蛋白質飲食 | |
| 糖尿病腎病變 (Diabetic Kidney Disease, DKD) | |

中最重要且常見的有兩個，分別為高血糖及高血壓。

(二)傷害期 - 衰竭期

白蛋白尿的出現就代表腎絲球構造已被破壞，所以一般都會把微白蛋白尿 (Microalbuminuria, MA) 視為糖尿病腎病變的重要指標。MA 之所以重要的原因有以下幾點：MA 出現後，心血管疾病的機率與整體死亡率都顯著上升；MA 象徵著疾病仍處於可逆階段，有一部分的病人

會自然回復；MA 的出現是未來發生顯著蛋白尿 (overt proteinuria) 的主要預測與危險因子。日後越嚴重的蛋白尿也預告著腎功能惡化的速度會越快，當腎功能惡化至一定程度時就進入腎臟衰竭階段，洗腎或移植可能就無法避免了。

三、白蛋白尿與腎功能異常的迷思

糖尿病腎病變的病人是不是每個都循著這條路徑：從微白蛋白尿 -> 顯著蛋白尿 -> 腎功能異常 -> 腎臟衰竭，如同骨牌效應一樣，是一路到底的單行道。過去醫學上的確是這樣認為，但近年來觀念已經有很大的改變了。1998 年 UKPDS study 追蹤 15 年後的結果發現，在 30% 腎功能異常的病人中有高達 60% 未發生過先行的白蛋白尿^{7,8}，近期 2012 年的 DEMAND study 也指出 6072 病人中發現有 17% 合併腎功能異常的病人從未發生白蛋白尿⁹。以上研究結果顯示白蛋白尿與腎功能異常非絕對的線性惡化關係 (Linear progression)，把白蛋白尿視為一個動態的變化 (Dynamic condition) 似乎更合理，這也說明了糖尿病腎病變的臨床表現比想像中更加多樣化⁷。

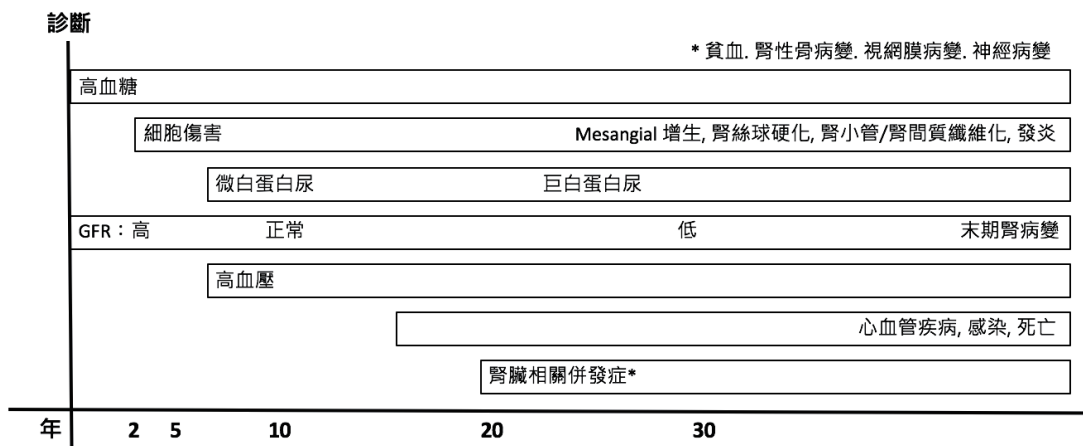
四、糖尿病腎病變的診斷

在診斷糖尿病腎病變前，必須排除其他可能的腎臟疾病。簡言之，DKD 的診斷就是從臨床最基本的三大面向著手，分別是病史詢問、

理學檢查、與實驗數據判讀¹⁰。(一) 病史詢問依舊圍繞著疾病的定義進行，包含蛋白尿惡化的速度：是快或慢？腎功能惡化的速度：是快或慢？糖尿病罹病的時間：是小於五年或大於十年等，基本上 DKD 的變化不論在蛋白尿的增加還是腎功能的惡化都是『慢慢來』的，罹病期間大於十年，DKD 的機會也較高。(二) 理學檢查以『視網膜病變的有無』對診斷最有幫助。視網膜病變在第一型的預測率高達九成五，在第二型則較低，只有六成五至七成，從這裡能了解到糖尿病腎病變的診斷在第二型明顯困難許多，所以要再加上(三) 實驗室檢查的輔助：尿液分析，若尿液分析中出現 RBCs, WBCs, or Casts，則需先針對其他腎臟疾病做鑑別診斷。若在病史詢問、理學檢查、及尿液分析的結果中出現許多『非典型』糖尿病腎病變的變化，腎臟切片的執行就是必要的，見表五¹⁰。

五、糖尿病腎病變的致病機轉：代謝與血行動力學 (Metabolic & Hemodynamic) 異常

糖尿病腎病變的致病機轉其實並不複雜，兩大主軸分別為代謝與血行動力學異常，見圖三^{11,12}。代謝異常的主角是高血糖，配角是血脂異常，這兩者會造成粒線體的 ROS (Reactive Oxygen Species) 增加，進而活化 Glucose Dependent Pathways，啟動下游的 growth factors, proin-



圖二：糖尿病腎病變的自然史與併發症。

說明：糖尿病罹病兩年後腎絲球在結構上會有一系列病理變化；五年後出現微白蛋白尿，於此同時高血壓也隨之出現；高血壓的發生即暗示著未來心血管疾病機率的增加；腎功能的惡化通常在顯著的蛋白尿之後⁷。

表五：如何區別糖尿病腎病變 (DKD) 與其他腎臟疾病 (Non-DKD)

| 臨床特徵 | 其他腎臟疾病 | 糖尿病腎病變 |
|---------|----------------------------------|----------------|
| 蛋白尿發生 | 快速 | 緩慢 |
| 腎功能惡化 | 快速 | 緩慢 |
| 糖尿病罹病時間 | 小於五年 | 大於十年 |
| 尿液分析 | Active sediment (血尿、膿尿、casts) | Bland sediment |
| 視網膜病變 | 無 | 有 |

flammatory cytokines, and oxidative stress, 最終導致腎絲球的發炎、纖維化、及白蛋白尿的產生。血行動力學異常的主角則是高血壓，包含系統性的高血壓 (Systemic Hypertension) 及腎絲球內的高血壓 (Intraglomerular Hypertension)。造成腎絲球內高血壓的機轉主要有三¹²：一、vasoconstrictors 的增加，如 Angiotensin II & Endothelin-1，使出球小動脈收縮；二、vasodilators 的增加，如 NO, ANP, kinins, and COX，使入球小動脈擴張；三、Tubuloglomerular Feedback (TGF)，是腎小管和腎絲球間互相調控的機制。綜合上述三個機轉作用的結果，就是讓入球小

動脈擴張和出球小動脈收縮，而使腎絲球內的壓力上升。而肥胖則是另一個值得注意的角色，它同時影響著代謝與血行動力學，進而造成腎絲球的傷害。

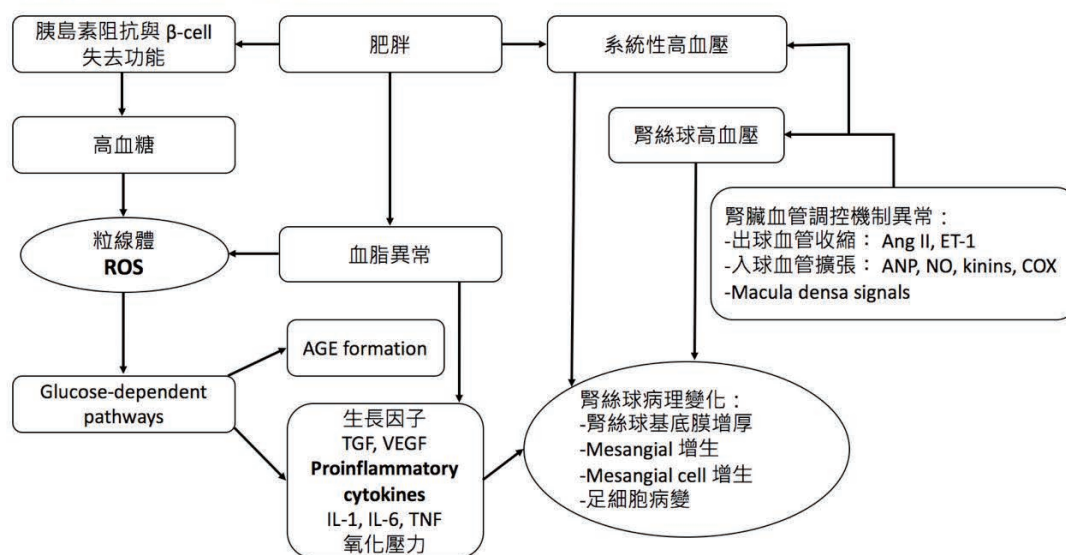
目前的治療策略

目前糖尿病腎病變的治療策略就是將上述的致病機轉 (代謝與血行動力學異常) 進行阻斷。在此分三部分作說明¹²：一、多方面介入 (Multifactorial Intervention)；二、血糖控制；三、血壓控制。

一、多方面介入 (Multifactorial Intervention)

減重手術 (Bariatric Surgery) 已初步認為對糖尿病腎病變病人的腎功能預後有幫助^{13,14}。過去低蛋白質飲食的好處一直被廣泛討論，最著名的就是 MDRD Study¹⁵，但至今仍沒有更強的證據顯示其能改善腎功能的惡化，所以目前仍建議以符合病人的營養需求為主⁵。2014 年的 Look AHEAD Study 主要針對第二型糖尿病且肥胖的族群，將減重與飲食控制一併納入生活習慣調整的計畫中，十年後有介入的那組日後進

致病機轉：代謝異常 + 血行動力學異常



圖三：糖尿病腎病變的致病機轉。

AGE, advanced glycation end products; Ang II, angiotensin-2; ANP, atrial natriuretic peptide; COX, cyclooxygenase; ET-1, endothelin-1; IL, interleukin; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

入高風險慢性腎臟病的機率下降了 31%¹⁶。

血脂控制的部分，2011 年的 FIELD Study 中，使用 Fenofibrate 控制三酸甘油酯的那組無論是蛋白尿或腎功能的惡化都有所改善¹⁷；同年的 SHARP Study，使用 Statin 並沒有明顯地改善腎功能的預後，卻大大地降低了心血管疾病風險，所以目前血脂控制在糖尿病腎病變的病人身上仍建議採用¹⁸。戒菸雖沒有大型的研究證實它的好處，不過仍建議病人戒菸⁵。

2008 年的 STENO-2 Trial 把血糖 (HbA1c < 6.5%)、血壓 (SBP < 130mmHg, DBP < 80mmHg)、血脂 (Cholesterol < 175mg/dL, TG < 150mg/dL) 同時控制在設定的目標範圍內，追蹤 13 年後，最後結果可以延緩腎功能的惡化¹⁹。

二、血糖控制

從致病機轉中不難理解良好的血糖控制能延緩疾病的惡化，那嚴格地控制血糖是否能為病人帶來更大的好處呢？嚴格控制血糖的議題在第一型糖尿病腎病變的結論是肯定的，即愈嚴格的控制能帶來愈好的腎功能預後^{20,21}，但是否能類推至第二型病人身上呢？從過去 1998 年的 UKPDS 到 2008 年的 ADVANCE/ACCORD Study，甚至是之後 2009 年的 VADT Study 可發現嚴格控制血糖的確能改善蛋白尿，但在延緩腎功能惡化的部分卻呈現十分不一致的結果^{8,22-25}。三大研究中 (ADVANCE/ACCORD/VADT) 嚴格控制的組別後來都有較高的低血糖風險和死亡率^{26,27}。因此，嚴格控制血糖的好處在第二型糖尿病腎病變目前並無有力的證據支持，且還需承擔額外的低血糖風險。

至於藥物的部分可考慮使用的有 SGLT-2 inhibitors (Empagliflozin, Canagliflozin); DPP-4 inhibitor (Linagliptin); GLP-1 agonist (Liraglutide)。SGLT-2 inhibitors 的機轉是除了增加葡萄糖從尿液排洩外，也使入球小動脈收縮並同時使出球小動脈擴張，進而降低腎絲球內的壓力，目前有證據支持的是 Empagliflozin 和 Canagliflozin。2016 年 EMPA-REG OUTCOME Trial 關於腎臟預後的研究有觀察到 Empagliflozin 能減少腎病變的發生或惡化 (P<0.01)，也能明顯地改善日

後腎臟的預後 (P<0.01)²⁸。而從 2017 年 Canagliflozin 在 CANVAS & CANVAS-R Study 的結果可知，針對有心血管疾病的糖尿病病人，Canagliflozin 雖然能減少心血管風險也能防止腎臟功能惡化，但是卻會增加截肢的風險^{29,30}。DPP-4 inhibitors 中的 Linagliptin 合併 RAAS inhibitors 的短期研究可以減少蛋白尿，統計學上這個結果為獨立於降血糖與降血壓所帶來的功效³¹，而同種類的 Sitagliptin 在大型研究中則顯示此類降血糖藥物對於腎功能預後並無改善的現象³²。最後，GLP-1 agonist：Liraglutide 在 2016 年的 LEADER Trial 中有被提及能降低腎病變的發生率 (P=0.003)³³。

三、血壓控制

長久以來，血壓控制的議題除了著重於預後的探討外就是圍繞在目標血壓 (Target BP) 的設定，究竟目標要訂在多少對病人是最好的？2000 年 AJKD 有一篇探討血壓控制對腎功能預後影響的文章中提到，不受控制的高血壓會大幅地加速腎功能的惡化，若將血壓慢慢的控制在 140/90mmHg 以下，甚至 130/85mmHg 以下，即能顯著的改善 GFR (ml/min/year) 的惡化³⁴。2010 年 JAMA 的 INVEST Study 指出當血壓降至 115-120mmHg 以下時有 J-curve 出現，無下限的調降目標血壓反而會增加 All-Cause Mortality³⁵。由以上可知，不受控制的高血壓需承擔高的 CV 與 CKD 風險，但過於嚴格的血壓控制非但對 CKD 預後沒有幫助，還會增加 All-Cause Mortality。目前國際上之所以把 DKD 病人的目標血壓設定在 130/80 mmHg，是因為從過去研究得知對腎臟有利的高原期就在這個分界點^{36,37}。因此，所謂的理想血壓並不存在，目標血壓的設定應依照每個病人的共病狀況做調整。

控制血壓的藥物首選是 RAAS inhibitors，它能使出球小動脈擴張，進而降低腎絲球內的壓力，不僅能降低血壓還可以減少蛋白尿。使用 RAAS inhibitors 後，GFR 的下降是決定 ACEI/ARB 是否有效果的重要指標^{34,38}。一份 National Kidney Foundation 的報告指出，一開

始 GFR 下降最多的那組 (使用後四個月內), 追蹤 1-6 年後腎功能最好, 所以不要看到腎功能指標惡化就貿然停藥³⁴。但在臨床上使用時仍有幾點需注意: 1) 若腎絲球過濾率 <45 mL/min/1.73m² 應調降起始劑量; 2) 使用後一週內建議評估腎絲球過濾率與血鉀濃度; 3) 若 2-3 個月內肌酸酐的升幅 <30%, 或腎絲球過濾率的降幅 <20% 且趨於穩定, 不要立即停藥; 4) 在體液不足、腎動脈狹窄或心臟衰竭的病人需更小心使用。

糖尿病病人在尚未出現微白蛋白尿時不管有沒有高血壓都建議使用 ACEI 來預防蛋白尿的發生, 一旦有微白蛋白尿, 不管有沒有高血壓都要使用 RAAS inhibitors 治療, 第一型糖尿病有證據支持的是 ACEI, 而第二型糖尿病則 ACEI/ARB 皆可³⁹。

既然 RAAS inhibitors 這麼好, 是否可將兩者合併使用 (ACEI+ARB) 以得到更好的預後? 2008 年 ONTARGET Study 與 2013 年 VA NEPHRON-D Study 都指出 ACEI+ARB 反而會讓腎功能變差, 後者更因有藥物安全疑慮而提早結束。所以合併兩者治療, 不僅沒有好處而且風險高、證據不足, 不建議使用^{40,41}。那如果將 RAAS inhibitor 的上游, 腎素抑制劑 (Renin inhibitor): Aliskiren 合併 ACEI/ARB 呢? 2008 年 AVOID Study 顯示兩者一起使用能改善蛋白尿⁴², 但在 Lancet 2016 年更大規模的 ALTITUDE Study 發現合併治療對腎臟預後沒幫助而且還有安全風險, 研究也因此提早終止⁴³。所以腎素抑制劑加上 ACEI/ARB, 同樣因風險高、證據不足, 而不建議使用。那如果將 RAAS inhibitor 的下游, Spironolactone 合併 ACEI/ARB 呢? CJASN 2009 的一篇 meta-analysis 得到的結論為兩者合併使用雖可改善蛋白尿, 但對腎臟預後並無有意義之改善, 也有安全性的顧慮, 所以同樣風險高、證據不足, 不建議使用⁴⁴。綜合以上, 可知 Double-RAAS Blockade 並沒有得到雙倍的效果, 目前都不建議採用。

最新治療發展

目前的治療策略主要是針對致病機轉

的上游進行控制, 包括高血糖、高血壓、和高血脂。而最新治療進展則是針對下游的部分進行阻斷¹², 包括發炎途徑 (Inflammation Pathway)、生長因子的生成 (Production of Growth Factors)、和纖維化途徑 (Fibrosis) 等。以下介紹已進入 Phase III trial 的藥物¹⁰。

一、Endothelin-1 Receptor A Antagonist: Atrasentan

Endothelin-1 有很強的血管收縮作用, 會使出球小動脈收縮, 使腎絲球血管的調控機制受到破壞, 造成腎絲球內壓力驟升。此外, Endothelin-1 在發炎途徑中也有一定的角色, 所以 Endothelin-1 Receptor A 的拮抗劑 Atrasentan 能夠抑制腎絲球發炎、抑制腎絲球纖維化、及減少足細胞的傷害。由 2014 年 JASN Phase II trial 可知 Atrasentan 加上最大劑量的 RAAS inhibitor 可以同時改善蛋白尿和血壓⁴⁵。目前正在進行的 SONAR Study, 同樣是 Atrasentan 加上最大劑量的 RAAS inhibitor, 則更著重於腎功能預後的觀察⁴⁶。

二、Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist: Finerenon

MR receptor antagonist 從過往的研究可知其能有效改善蛋白尿, 但它的副作用是臨床使用上讓人望之怯步的主要原因。Finerenon 與傳統的 MR receptor antagonist 最大的差別在於結構式, 非類固醇的結構讓它有與 Spironolactone 相當的效力和不亞於 Eplerenone 的選擇性, 且在安全性方面, 有較少的急性腎衰竭和高血鉀。JAMA 2015 ARTS-DN Study 指出 Finerenon 加上 RAAS inhibitor 能減少蛋白尿⁴⁷, 而目前進行中的 NCT02545049 Study, 主要針對 Finerenon 的安全性及腎功能預後做進一步的討論¹⁰。

三、Phosphodiesterase inhibitor: Pentoxifylline

Pentoxifylline 這個藥物最早是用於促進末梢循環, 後來發現它還有抑制發炎和抑制纖維化的作用, 2008 年台大林水龍教授將 Pentoxifylline 加上 ARB, 發現能改善蛋白尿而將此

結果發表在 AJKD^{48,51}。同年 AJKD 的一篇 meta-analysis 也得出 Pentoxifylline 能改善蛋白尿的結論，但此篇分析的異質性較大，參考價值需再評估⁴⁹。目前進行中的 NCT01377285 Study，則主要探討 Pentoxifylline 對腎功能預後的影響¹⁰。

四、TGF- β Inhibitors: Pirfenidone

TGF- β 在細胞組織纖維化途徑中扮演著舉足輕重的角色，可說是非常關鍵的生長因子，若對它的生成進行抑制，應可延緩腎絲球纖維化進而改善腎功能。目前進行中的 NCT02689778 Study 即針對這個問題做討論，同時觀察 Pirfenidone 對蛋白尿與腎功能預後的影響¹⁰。

五、5-Hydroxytryptamine 2aR Antagonist: Sarpogrelate

5-Hydroxytryptamine 其實就是大家所熟知的 5-HT, Serotonin。Serotonin 由受激活的血小板釋放，除了是重要的神經傳遞物質外，也被發現和腎絲球的 mesangial cell 增生與纖維化息息相關。5-HT 有很多種類，從 5-HT1 到 5-HT7，其中以 5-HT2a 與 mesangial cell 的相關性最大。Sarpogrelate 是專一於 5-HT2aR 的拮抗劑，而探討其對於腎功能預後影響的 NCT01869881 Study，已於 2014 年結束，但至今研究報告仍未發表¹⁰。

除了上述已進入 Phase III trial 的藥物外，許多基礎研究的成果也陸續被發表，為 DKD 的治療帶來更多的可能性。譬如其中 2017 Nat Rev Nephrol 就有文章提到補體系統的凝集素途徑 (Lectin Pathway) 在 DKD 的致病機轉中也扮演著一定的角色，甘露聚糖結合凝集素 (Mannose-Binding-Lectin, MBL) 甚至被視為未來預測 DKD 的生物指標⁵⁰。

結 論

糖尿病目前是造成末期腎病變最常見的原因，為社會和健保帶來巨大的負擔，因此良好的控制糖尿病就顯得非常重要。糖尿病腎病

變的致病機轉有兩大主軸，分別是代謝與血行動力學異常，代謝部分是高血糖和高血脂，而血行動力學部分則是系統性高血壓和腎絲球內高壓，目前的治療策略正是著重於控制這兩大致病機轉。治療的三大方向包括：一、多方面介入，包括減重、飲食控制、血脂控制及戒菸；二、嚴格的血糖控制，但在第二型糖尿病病人需小心低血糖的風險，建議的藥物有 SGLT-2 inhibitors (Empagliflozin, Canagliflozin)、DPP-4 inhibitor (Linagliptin)、GLP-1 agonist (Liraglutide)；三、血壓控制，依每個病人狀況設定目標血壓，RAAS inhibitors 為首選藥物，Double-RAAS Blockade 雙重阻斷沒有雙倍效果，目前不建議採用。最新藥物的發展主要是抑制致病機轉的下游，很多臨床試驗正在進行中，且尚有許多有前景的藥物仍處於開發階段，相信日後糖尿病腎病變的治療選擇將更為多元。

參考文獻

1. 2016 USRDS Annual Data Report.
2. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S12-154.
3. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
4. American Diabetes A. Erratum. Microvascular Complications and Foot Care. Sec. 10. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S88-S98. *Diabetes Care* 2017; 40: 986.
5. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: S3-21.
6. Jamie PD, Julia BL. Clinical aspects of diabetic nephropathy. In: Robert WS, Eric GN, eds. *Schrier's Diseases of the Kidney*. 19th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2012; 1659-75.
7. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032-45.
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352: 837-53.
9. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 1-10.

10. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1366-73.
11. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 713-23.
12. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 88-103.
13. Chang AR, Chen Y, Still C, et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int* 2016; 90: 164-71.
14. Friedman AN, Wolfe B. Is Bariatric Surgery an Effective Treatment for Type II Diabetic Kidney Disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 528-35.
15. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
16. Look ARG. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 801-9.
17. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-90.
18. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
19. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.
20. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
21. Writing Team for the Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563-9.
22. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
23. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
25. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
26. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-92.
27. Rana OA, Byrne CD, Greaves K. Intensive glucose control and hypoglycaemia: a new cardiovascular risk factor? *Heart* 2014; 100: 21-7.
28. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.
29. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
30. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 387-93.
31. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36: 3460-8.
32. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care* 2016; 39: 2304-10.
33. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-48.
34. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
35. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61-8.
36. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-65.
37. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-9.
38. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; 80: 282-7.
39. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004136.
40. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes

- with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
41. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-903.
42. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
43. Heerspink HJL, Persson F, Brenner BM, et al. Renal outcomes with aliskiren in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; 4: 309-17.
44. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542-51.
45. de Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1083-93.
46. Schievinck B, de Zeeuw D, Smink PA, et al. Prediction of the effect of atrasentan on renal and heart failure outcomes based on short-term changes in multiple risk markers. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 758-68.
47. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 884-94.
48. Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 464-74.
49. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 454-63.
50. Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 311-8.
51. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 220-9.

Diagnosis and Management of Diabetic Kidney Disease (DKD)

I-Ning Yang, Jui-Yi Chen, Hsien-Yi Wang, and Kuo-Chen Cheng

Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center

Diabetic kidney disease (DKD), the major cause of end stage renal disease (ESRD), has substantial individual and socioeconomic consequences worldwide. In the past couple of decades, there have been notable developments in the field of DKD. Hence, the goal of this article is to summarize recent updates and provide a comprehensive review on the diagnosis and management of DKD. Sections described include the current epidemiology and medicare burden of DKD in Taiwan, natural history of DKD: from risk to failure, clinical definition and detection of DKD based on 2007 NKF-KDOQI and 2013 KDIGO guidelines, adequate screening and referral time, evolving presentation of DKD: in a more heterogeneous manner, contemporary proven therapies involving non-pharmacological interventions and new insights of glycemic/blood pressure control, and potential future treatments studies in phase 3 clinical trials such as endothelin-1 receptor A antagonists (Atrasentan), non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (Finerenone), TGF- β inhibitors (Pirfenidone), phosphodiesterase inhibitors (Pentoxifylline), and 5-HT 2a receptor antagonists (Sarpogrelate). It is expected that the article will help non-nephrology health care practitioners to diagnose and manage patients with DKD. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 240-249)