

# 糖尿病腎臟疾病 (DKD) 的現況與挑戰

周哲毅醫師 亞洲大學附屬醫院

糖尿病腎臟疾病 (Diabetic Kidney Disease, DKD)，曾被稱為糖尿病腎病變 (Diabetic Nephropathy)，是糖尿病最常見且最嚴重的慢性併發症之一。它不僅是導致末期腎臟病 (End-Stage Renal Disease, ESRD) 的主要原因，更增加心血管疾病的風險，嚴重影響患者的生活品質和預期壽命。全球DKD的發病率持續上升，對醫療系統和社會經濟造成巨大的負擔。本文旨在概述DKD的現況、病理生理機制、診斷方法、治療進展以及未來研究方向，以期提高對這一複雜疾病的認識和管理水平。

## 流行病學：全球性的健康挑戰

DKD的流行程度與糖尿病的整體患病率密切相關。隨著全球糖尿病人口的持續增長，DKD的罹病率也呈現上升趨勢。據估計，約有20%至40%的糖尿病患者最終會發展為DKD。不同國家和地區的DKD發生率存在差異，這可能與遺傳背景、生活方式、飲食習慣以及醫療保健水平等多種因素有關。

在已開發國家，糖尿病是造成末期腎臟病的主要病因，而DKD在其中佔據了相當大的比例。在發展中國家，隨著經濟的發展和生活方式的改變，糖尿病的罹病率也在快速上升，預計DKD的負擔將會更加

沉重。此外，第2型糖尿病患者相較於1型糖尿病患者，由於其患病時間較長且常合併其他代謝疾病（如高血壓、高血脂症等），因此發展為DKD的風險更高。

## 病理生理學：複雜且多因素的作用

DKD的發生是一個複雜且多因素相互作用的過程，其核心是長期高血糖對腎臟結構和功能的損害。主要的病理生理機制包括：

1. 高血糖和多元醇途徑 (Polyol Pathway)：持續的高血糖導致葡萄糖在細胞內通過醛糖還原酶 (Aldose Reductase) 代謝為山梨醇，山梨醇不易透過細胞膜，其在細胞內的積累會引起滲透壓升高，導致細胞損傷。此外，這個過程還會消耗NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)，影響細胞的抗氧化能力。
2. 晚期糖基化終產物 (Advanced Glycation End Products, AGEs) 的形成和累積：高血糖促進葡萄糖與蛋白質、脂質和核酸等非酶促結合，形成晚期糖基化終產物。晚期糖基化終產物不僅可以直接損害腎臟細胞結構和功能，還能通過與其受體 (Receptor for AGEs, RAGE) 結合，激活多種信號通路，導致炎症反應、氧化應激和細胞外基質 (Extracellular Matrix, ECM)

的過度沉積，使腎臟更容易纖維化。

3. 蛋白激酶C (Protein Kinase C, PKC) 的激活：高血糖可以激活PKC的多個亞型，進而影響血管舒縮、細胞生長、ECM生成以及炎症反應等多個環節，促進腎臟損傷的進展。

4. 氧化應激 (Oxidative Stress)：高血糖環境下，活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 的產生增加，而抗氧化系統的功能相對不足，導致氧化應激。ROS可以直接損傷腎臟細胞，並參與炎症反應和細胞外基質的形成 (進一步形成腎纖維化)。

5. 腎小球內高壓和高灌注 (Glomerular Hyperfiltration and Hypertension)：早期DKD常表現為腎小球濾過率 (Glomerular Filtration Rate, GFR) 的升高，即腎小球高灌注。長期的高灌注會導致腎小球內壓力升高，進而損傷腎小球毛細血管壁，導致促進蛋白尿。隨著疾病的進展，腎小球硬化逐漸加重，GFR下降。此外，高血壓是DKD進展的重要加速因子，它會進一步加重腎小球的負擔和損傷。

6. 炎症反應和細胞因子 (Inflammation and Cytokines)：高血糖和AGEs等可以激活腎臟固有細胞 (如系膜細胞、腎小管上皮細胞) 以及浸潤的免疫細胞，釋放多種炎症細胞因子和趨化因子，如轉化生

長因子- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等。這些炎症介質促進ECM的合成、抑制其降解，導致腎臟纖維化。

7. 遺傳易感性：遺傳因素在DKD的發生和進展中也有著一定的風險。一些基因多態性與DKD的風險增加有關，例如血管緊張素轉換酶 (Angiotensin-Converting Enzyme, ACE) 基因的D等位基因。

### 診斷：早期識別和風險分層至關重要

DKD的診斷通常基於臨床表現、實驗室檢查和腎臟切片檢查。腎臟切片檢查是診斷糖尿病腎臟病最標準的方法，但因為腎臟切片檢查是侵入性的檢查，不是所有的病患都會接受腎臟切片。早期的DKD可能沒有明顯的臨床症狀，因此定期篩查對於及早發現和早期治療至關重要。

1. 尿白蛋白排泄率 (Urinary Albumin creatinine ratio, UACR)：

持續性蛋白尿是DKD的重要標誌。根據UACR的水平，DKD可以分為幾個階段：

- 正常至輕度升高 (A1)：UACR < 30 mg/g 肌酸酐或 < 30 mg/24小時。
- 中度升高 (A2)：UACR 30-299 mg/g 肌酸酐或 30-299 mg/24小時 (曾稱為微量白蛋白尿)。

- 重度升高 (A3) : UACR  $\geq 300$  mg/g 肌酸酐或  $\geq 300$  mg/24小時 (曾稱為大量白蛋白尿或臨床蛋白尿)。需要注意的是,運動、感染、高血糖等因素可能會導致一過性蛋白尿,因此需要多次檢測確認持續性蛋白尿的存在。

2. 腎小球濾過率 (Glomerular Filtration Rate, GFR) : GFR是評估腎臟功能的重要指標。在DKD的早期,GFR可能正常或甚至升高(高灌注),但隨著疾病的進展,GFR會逐漸下降。根據GFR的水平,慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 包括DKD可以分為五期:

- G1: GFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (伴有腎臟損傷的證據,如蛋白尿)。
- G2: GFR 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (伴有腎臟損傷的證據,如蛋白尿)。
- G3a: GFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。
- G3b: GFR 30-44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。
- G4: GFR 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。
- G5: GFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (終末期腎臟病)。GFR通常通過估算腎小球濾過率 (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) 來獲得,常用的公式包括CKD-EPI公式

和MDRD公式。


3. 腎臟切片: 在某些情況下,如臨床表現不典型、懷疑存在非糖尿病性腎臟疾病或需要明確病理診斷以指導治療時,可能需要進行腎臟切片。DKD的典型病理特徵包括腎小球基底膜增厚、系膜擴張和結節性硬化 (Kimmelstiel-Wilson結節) 等。

4. 其他生物標誌物: 除了UACR和eGFR外,研究人員正在探索新的生物標誌物,以期更早、更準確地診斷和預測DKD的進展,例如尿液中的腎損傷分子-1 (Kidney Injury Molecule-1, KIM-1)、中性粒細胞明膠酶相關脂質運載蛋白 (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL) 等,但這些標誌物在臨床上的廣泛應用仍需進一步驗證。

### 治療: 多靶點綜合管理

DKD的治療目標是控制血糖、血壓,減輕蛋白尿,延緩腎功能惡化,降低心血管風險,並改善患者的生活品質。這需要一個多學科團隊的合作,包括內分泌科醫生、腎臟科醫生、營養師、護士和患者本人。

1. 血糖控制: 嚴格控制血糖是預防和延緩DKD進展的基石。研究表明,良好的血糖控制可以顯著降低微血管併發症 (包括DKD) 的風險。治療目標通常是糖化血紅蛋白 (Hb A1c)  $< 7\%$ ,但應根據患者的年齡、合併症和整體健康狀況進行個體



化調整。新型降糖藥物，如鈉-葡萄糖共轉運蛋白2抑制劑 (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, SGLT2i) 和胰高血糖素樣肽-1受體激動劑 (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, GLP-1 RAs)，不僅具有良好的降糖效果，還被證明可以獨立於降糖作用，對腎臟具有保護作用，並能降低心血管事件的風險，因此在DKD的治療中扮演著越來越重要的角色。

2. 血壓控制：高血壓是DKD進展的重要危險因素，積極控制血壓對於保護腎功能至關重要。目標血壓通常是 $< 130/80$  mmHg，但對於老年患者或合併其他疾病的患者，目標值可能需要適當調整。血管緊張素轉換酶抑制劑 (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs) 和血管緊張素II受體拮抗劑 (Angiotensin II Receptor Blockers, ARBs) 是治療DKD合併高血壓的首選藥物，因為它們不僅可以降低血壓，還可以減少蛋白尿，延緩腎功能惡化。對於使用ACEIs或ARBs後血壓仍未達標的患者，可能需要聯合使用其他降壓藥物，如利尿劑、鈣通道阻滯劑等。

3. 蛋白尿管理：減少蛋白尿是延緩DKD進展的重要治療目標。ACEIs和ARBs是降低蛋白尿的一線藥物。對於蛋白尿持續存在的患者，可以考慮增加ACEIs或ARBs的劑量（在

耐受的情況下）或聯合使用其他藥物。新型藥物，如非甾體類鹽皮質激素受體拮抗劑 (Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRAs)，如非奈利酮 (Finerenone)，已被證明可以在ACEIs或ARBs的基礎上進一步降低蛋白尿和延緩腎功能惡化，並具有心血管保護作用。

4. 生活方式干預：健康的生活方式對於DKD的管理至關重要。這包括：

- 飲食管理：限制鈉鹽攝入，適量攝入蛋白質，控制磷和鉀的攝入（尤其在CKD晚期），維持健康的體重。
- 規律運動：在身體允許的情況下，進行適度的有氧運動和力量訓練。
- 戒菸：吸菸會加速DKD的進展和增加心血管風險。
- 限制飲酒：過量飲酒對血糖和血壓控制不利。

5. 其他危險因素的管理：積極管理其他心血管危險因素，如高脂血症，通常使用他汀類藥物治療。對於存在高尿酸血症的患者，可能需要使用降尿酸藥物。

6. 終末期腎臟病 (ESRD) 的治療：當腎功能進展至ESRD ( $GFR < 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 時，需要進行腎臟替代治療，包括血液透析、腹膜透析或腎臟移植。選擇哪種治療方式需要根據患者的具體情況、生活

方式和意願來決定。

### 未來展望：精準醫療和創新療法

DKD的研究領域正在不斷發展，未來有望在早期診斷、風險預測和治療方面取得新的突破。

1. 精準醫療：隨著基因組學、蛋白質組學和代謝組學等技術的發展，我們對DKD的個體化差異有了更深入的理解。未來，有望通過識別特定的生物標誌物和遺傳風險因素，實現對DKD的早期精準診斷和風險分層，從而制定更具個體化的治療策略。

2. 新型治療靶點和藥物：除了現有的治療方法外，研究人員正在探索新的治療靶點和藥物，以期更有效地干預DKD的病理生理過程。這些新的靶點包括炎症通路（如NF- $\kappa$ B、NLRP3炎症小體）、纖維化通路（如TGF- $\beta$ /Smad、CTGF）、氧化應激通路以及其他與腎臟保護相關的通路。一些正在研究中的新型藥物包括內皮素受體拮抗劑、抗炎藥物、抗纖維化藥物以及其他具有腎臟保護作用的生物製劑。

3. 人工智能和機器學習：人工智能和機器學習技術在DKD的預測、診斷和管理方面展現出巨大的潛力。通過分析大量的臨床數據、影像學資料和基因組學信息，可以開發出更精準的預測模型，幫助醫生識別高風險患者，並優化治療方案。

4. 細胞治療和再生醫學：細胞治

療和再生醫學是DKD研究的另一個令人興奮的領域。研究人員正在探索利用幹細胞或其他細胞療法來修復受損的腎臟組織，恢復腎功能。然而，這些療法目前仍處於早期研究階段，其安全性和有效性仍需進一步驗證。

5. 患者教育和管理：加強患者教育，提高患者對DKD的認識和自我管理能力，對於改善治療效果至關重要。利用遠程醫療和移動健康技術，可以更方便地監測患者的血糖、血壓和蛋白尿等指標，並提供個性化的指導和支持。

### 結論

糖尿病腎臟疾病是糖尿病患者面臨的嚴重威脅，其發病機制複雜，影響廣泛。儘管在診斷和治療方面已經取得了顯著的進展，但DKD仍然是導致ESRD和心血管事件的主要原因。早期識別、積極控制血糖和血壓、管理蛋白尿以及改善生活方式是延緩DKD進展的關鍵。隨著科學技術的不斷發展，我們有理由相信，未來將會出現更精準、更有效的診斷和治療方法，從而更好地保護糖尿病患者的腎臟健康，提高其生活品質。面對DKD的挑戰，我們需要持續不斷地進行研究、提高臨床管理水平，並加強患者教育，共同努力，以期最終戰勝這一嚴重的慢性併發症。