

2018 年美國糖尿病學會針對糖尿病腎病變之 標準治療建議

郝立智^{1,9} 張雅琦¹ 楊純宜² 吳鈴鳳³ 徐仁愛³
林玉萍⁴ 譚宏斌⁵ 奚明德^{6,9} 王志龍⁷ 吳明瑞⁸

高雄榮總台南分院¹ 新陳代謝科³ 護理部⁴ 營養科⁵ 精神科⁶ 病理檢驗科⁷ 院本部⁸ 腎臟科⁹
² 台南奇美醫院 內科部新陳代謝科
⁹ 中華醫事科技大學

摘 要

本次標準治療建議增加了一張新表格(表一)，該表格結合了慢性腎臟疾病分期和每個階段適當的腎臟相關照護的信息。新的表二列出了慢性腎臟疾病併發症的描述以及相關的醫學和實驗室評估。包括了一個關於急性腎損傷的新章節。討論了具體的降血糖藥物對腎臟疾病的延遲和進展的影響，並參考了最近以檢測腎功能之效應作為次要結果的 CVOT 試驗 (Cardiovascular Outcome Trial)。

關鍵詞：糖尿病腎病變 (Diabetic kidney disease, DKD)
急性腎損傷 (Acute kidney injury, AKI)
美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA)
動脈粥樣硬化性心血管疾病 (Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)

前 言

糖尿病腎病變 (DKD) 是許多國家造成腎衰竭最常見的原因，其早期特徵是尿液中白蛋白排出率增加，而良好的血糖、血壓和血脂控制可以減少或減緩腎病變的惡化。這篇文章是取材自 2017 年 12 月 8 日美國糖尿病學會發布的「標準化糖尿病照護，2018 年」的第十章糖尿病微小血管併發症和足部照護章節部分¹，討論如何照護糖尿病腎病變。美國糖尿病學會 (ADA) 出版的“糖尿病醫療照護標準”包括 ADA 目前的

臨床操作建議，旨在提供糖尿病照護的組成部分，一般治療目標和指南，以及評估照護品質的工具。ADA 專業操作委員會的成員是多學科的專家委員，負責每年更新“照護標準”，或必要時視需求更頻繁地更新。有關 ADA 標準，陳述和報告的詳細描述以及 ADA 臨床操作建議的證據分級系統，請參閱美國糖尿病學會糖尿病照護 2018 年 1 月；41 (增刊 1)：S1-S156。(https://doi.org/10.2337/dc18-S008)¹。希望評論“糖尿病照護標準”的讀者也可以在 professional.diabetes.org/SOC 上進行評論。

建議

根據美國糖尿病學會 ADA 的實證醫學分級系統，將過去相關文獻作一系列技術性評論，而作出不同等級的建議²。

- (A) Level evidence 有力的支持證據
- (B) Level evidence 不少的支持證據
- (C) Level evidence 有限的支持證據
- (E) Expert consensus 專家共同意見

治療建議

一、篩選

- 針對第 1 型糖尿病人患病 ≥ 5 年以上，和所有患有第 2 型糖尿病的患者，以及在所有合併有高血壓的患者，至少一年一次，評估尿中的白蛋白，例如，單次測量尿中白蛋白與肌酸酐的比值 (urine albumin to creatinine ratio, UACR) 和腎小球濾過率的估計值 (eGFR)。(B)

二、治療

- 積極血糖控制以降低糖尿病腎病變的風險或減緩其惡化。(A)
- 積極血壓控制以降低糖尿病腎病變的風險或減緩其惡化。(A)
- 對於非透析依賴型糖尿病腎病變患者，膳食蛋白質攝入量應為每天約 0.8 克 / 公斤體重 (建議每日攝入量)。對於透析患者，應考慮攝入更高量的膳食蛋白質。(B)
- 在非妊娠糖尿病和高血壓的患者，無論是血管張力素轉換酶抑制劑 (ACEI) 或血管張力素受體阻斷劑 (ARB) 被建議用於那些具有中度升高的 UACR (30-299 mg / g Cr) (B) 和強烈建議用於那些 UACR ≥ 300 mg / g Cr 和 / 或 eGFR < 60 mL / min / 1.73m² 的患者。(A)
- 當使用 ACEIs、ARBs 或利尿劑時，應定期監測血清肌酸酐及鉀離子，以確定血清肌酸酐升高或鉀離子變化。(B)
- 持續監測那些使用 ACEI 或 ARB 治療而患有白蛋白尿的患者的 UACR 是合理的，可以評估對糖尿病腎病變的治療和進展的反應。(E)
- 血壓正常，UACR 正常 (< 30 mg / g Cr)，eGFR

正常的糖尿病患者，不推薦使用 ACEI 或 ARB 來預防糖尿病腎病變。(B)

- 當 eGFR < 60 mL / min / 1.73 m²，評估和處理慢性腎臟疾病的潛在併發症。(E)
- 如果 eGFR < 30 mL / min / 1.73 m²，則應將患者轉診至腎臟科評估腎臟替代治療。(A)
- 對腎臟疾病的病因不確定性、處理有困難和腎臟疾病快速惡化的，應及時將患者轉診到對腎臟疾病有照護經驗的腎臟科醫師。(B)

糖尿病腎病變的流行病學

慢性腎臟病 (CKD) 的診斷是靠持續存在有升高的尿白蛋白排泄 (白蛋白尿)、低 eGFR、或其他腎損害的表現^{3,4}。糖尿病腎病變，或 CKD 歸因於糖尿病本身，發生在 20-40% 有糖尿病的患者身上^{3,5-7}。糖尿病腎病變通常發生在第 1 型糖尿病有 10 年的病程之後，但可能存在於第 2 型糖尿病剛被診斷時。糖尿病腎病變可以發展為需要血液透析或腎移植的終末期腎病變 (ESRD)，並且是美國 ESRD 的主要原因⁸。此外，在第 1 型或第 2 型糖尿病患者中，CKD 的存在會顯著增加心血管疾病的風險⁹。

評估白蛋白尿和腎小球濾過率的估計值

白蛋白尿的篩選可以很容易地進行，通過在隨機點收集尿中的白蛋白與肌酸酐比率 (UACR)^{3,4}。定時或 24 小時的收集比較麻煩，對預測或準確性的助益不大。在沒有同時測量尿肌酸酐 (Cr) 的情況下，隨機點收集尿單獨測量白蛋白是較便宜的 (不管是通過免疫測定還是通過使用特異於白蛋白尿的敏感性試紙測試)，但是容易受到假陰性和假陽性測定的影響，由於水合作用引起的尿液濃度的變化造成。正常 UACR 通常定義為 < 30 mg / g Cr，尿白蛋白排泄增加定義為 ≥ 30 mg / g Cr。然而，UACR 是一種連續的測量，正常和異常範圍內的差異與腎臟和心血管結局有關⁹⁻¹¹。此外，由於尿白蛋白排泄的生物學變異性，在考慮病人患有蛋白尿之前，在 3 至 6 個月期間收集的三個 UACR 標本中的兩個應該是異常的。24 小時內運動、感

染、發燒、充血性心臟衰竭、明顯的高血糖、月經和明顯的高血壓可能與腎臟損傷無關但是會升高 UACR。

eGFR 應使用經驗證的公式並從血清 Cr 計算得出。慢性腎臟疾病流行病學協作 (CKD-EPI) 方程式通常是優選的⁴。實驗室常規報告使用血清 Cr 來計算 eGFR，eGFR 計算器可從 <http://www.nkdep.nih.gov> 獲得。eGFR <60 mL / min / 1.73 m² 通常被認為是異常的，儘管臨床診斷的最佳閾值是有爭議的¹²。尿白蛋白排泄和 eGFR 隨時間變化每個人不同，並且不正常的結果應該被確認並做 CKD 分級^{3,4}。

糖尿病腎病變的診斷

糖尿病腎病變的臨床診斷通常是基於白蛋白尿的存在和 / 或 eGFR 降低而沒有其他腎損害的主要原因的徵兆或症狀。糖尿病腎病變的典型表現被認為包括糖尿病的長期持續時間、視網膜病變、沒有血尿的白蛋白尿和漸進性腎病變。然而，第 2 型糖尿病患者中在診斷或沒有視網膜病變時可能就存在有 CKD 徵兆，而第 1 型和第 2 型糖尿病中經常報告 eGFR 降低但並無白蛋白尿，在美國隨著糖尿病患病流行率的上升而變得更加常見^{5,6,13,14}。

活性尿沉渣 (包含紅血球或白血球或細胞柱狀體 casts)，迅速增加的血蛋白尿或合併腎病症候群，eGFR 迅速下降，或無視網膜病變 (在第 1 型糖尿病)，可能暗示存在著腎臟疾病的替代或附加的原因。對於有這些特徵的患者，應考慮轉診至腎臟科醫師進一步診斷，包括考慮作腎臟切片的可能性。第 1 型糖尿病患者很少發生沒有視網膜病變的腎臟疾病。在第 2 型糖尿病中，腎臟切片證實視網膜病變僅對糖尿病引起的 CKD 具有中等敏感性和特異性¹⁵。

第 1-2 期 CKD 定義為 eGFR ≥ 60 mL / min / 1.73 m² 的腎損害證據 (通常為白蛋白尿)，而第 3-5 期 CKD 則定義為逐漸降低的 eGFR 範圍¹⁶ (表一)。最近，腎病：改善全球結局 (KDIGO) 建議採用更全面的 CKD 分期，納入白蛋白尿並與心血管疾病 (CVD) 和 CKD 的進展風險有更密切的相關性⁴。但目前尚未確定應用更複雜的系統是否有助於臨床照護或改善健康結果。

急性腎損傷

急性腎損傷 (AKI) 通常是經由血清 Cr 的快速升高來診斷，這在很短時間內也反映為 eGFR 的快速下降。糖尿病患者的 AKI 風險高於無

表一：慢性腎臟病分期及相對應的腎臟照護重點¹

分期	慢性腎臟病分期 ⁺			腎臟相關照護的重點		
	估算的腎絲球過濾率 (毫升 / 分鐘 / 1.73 平方公尺)	腎臟受損的證據 *	診斷腎臟傷害的原因	評估及治療慢性腎臟病惡化的危險因子 **	評估及治療慢性腎臟病的併發症 ***	準備腎臟替代療法
無慢性腎臟病的臨床證據	≥ 60	-				
1	≥ 90	+	V	V		
2	60-89	+	V	V		
3	30-59	+/-	V	V	V	
4	15-29	+/-		V	V	V
5	< 15	+/-			V	V

⁺ 慢性腎臟病第 1 期和第 2 期的定義是有腎臟受損的證據 (+)，而慢性腎臟病第 3 期到第 5 期的定義是估算的腎絲球過濾率下降，不一定有腎臟受損的證據 (+/-)。

* 腎臟受損最常以白蛋白尿 (尿液白蛋白和尿液肌酐酸比值 ≥ 30 毫克 / 克 肌酐酸) 來表現，但也包括腎小球性血尿、尿液沉渣檢查的其他異常、放射學影像的異常、或其他表徵。

** 慢性腎臟病惡化的危險因子包括血壓升高、高血糖、及白蛋白尿。

*** 見表二。

糖尿病患者¹⁷。AKI的其他危險因素包括既往存在的CKD、使用可引起腎損傷的藥物(例如NSAIDs)、以及使用改變腎血流量和腎內血流動力學的藥物。特別是許多抗高血壓藥物(例如利尿劑、ACEI和ARBs)可以減少血管內容量、腎血流量和/或腎小球過濾能力。有人擔心,鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2(SGLT2)抑制劑可能經由體液減少而促進AKI的產生,特別是當與利尿劑或其他減少腎小球過濾能力的藥物聯合使用時。然而,從現有的臨床試驗和觀察性研究證據表明,SGLT2抑制劑並不會顯著增加AKI^{18,19}。及時發現和治療AKI是相當重要的,因為AKI和進行性的CKD以及其他不良健康結局的風險增加有關²⁰。

監 控

應定期監測白蛋白尿和eGFR,以便及時診斷糖尿病腎病變,監測糖尿病腎病變的進展,偵測包括AKI在內的累加性腎臟疾病、評估CKD併發症風險、適當的給藥劑量、確定是否需要腎臟科轉診。如上所述,在患有腎臟病的人群中,白蛋白尿和eGFR可能由於糖尿病腎病變的進展、腎臟病的各別單獨累加原因、AKI或藥物的其它作用而發生改變。使用ACEI、ARB和利尿劑治療的患者,血清鉀離子也應該監測,因為這些藥物會導致高血鉀症或低血鉀症,這是與心血管風險和死亡率相關²¹⁻²³。對於eGFR <60 mL / min / 1.73 m²的患者,應確認合適的用藥劑量,並盡量減少腎毒素暴露(例如NSAIDs和碘化對比劑),並評估潛在的CKD併發症。

在診斷病人有白蛋白尿之後,需要每年定量評估病人的白蛋白排泄情形,給予ACEI或ARB治療,以及達到血壓控制目標,這是一個爭論的話題。持續的監測可以評估治療反應和疾病的進展,並有助於評估對ACEI或ARB治療的順從性。此外,在ACEI或ARB治療第2型糖尿病的臨床試驗中,降低患有蛋白尿≥300mg / g Cr的病人的蛋白尿之後,發現與改善腎功能和心血管預後有關,因此有人建議調整藥物以使UACR減到最小。然而,這種方法

尚未經過前瞻性試驗的正式評估。在第1型糖尿病中,白蛋白尿的緩解可能會自發性發生,但是世代研究評估白蛋白尿的變化與臨床結果的關聯有不一致的結果報告^{24,25}。CKD併發症的流行率與eGFR相關,當eGFR <60 mL / min / 1.73 m²時,對CKD的併發症進行篩檢是適當的(表二)。在有可能進展為ESRD的患者中,早期接種B型肝炎病毒的疫苗是適當的。

處置介入

一、營養

對於非透析依賴性糖尿病腎病變患者,膳食蛋白質攝入量應為每天約0.8公克/公斤體重(每日建議允許量)³。與較高水平的膳食蛋白質攝入量相比,這一水平減緩了腎小球過濾率的下降,並且隨著時間的推移,這一現象的影響更大。膳食蛋白質攝入量的增加(每天蛋白質攝入熱量>20%,或者每天攝入量>1.3公克/公斤體重)與白蛋白尿增加、加快的腎功能損失和心血管疾病死亡率有關,因此應該避免。不建議將膳食蛋白量減少到推薦的每日0.8公克/公斤體重以下,因為它不會改變血糖測量值、心血管風險測量值或GFR的下降過程。在透析中,蛋白質能量消耗是常見的,因此增加膳食

表二：慢性腎臟病的併發症¹

併發症	醫療及實驗室評估
血壓升高	血壓、體重
體液過載	病史、身體評估、體重
電解質異常	血清電解質
代謝性酸中毒	血清電解質
貧血	血紅素;如果必要,可檢驗血清鐵
代謝性骨疾病	血清鈣、磷、副甲狀腺素、25- 羥基維生素D

慢性腎臟病的併發症通常在估算的腎絲球過濾率下降至小於60毫升/分鐘/1.73平方公尺(慢性腎臟病第3期,甚至更差),才會變得明顯,而且隨著慢性腎臟病的惡化,會變得更常見及更嚴重。在每次臨床接觸時,都應該評估血壓升高及體液過載;實驗室評估則通常在慢性腎臟病第3期時每6到12個月執行一次、慢性腎臟病第4期時每3到5個月執行一次、慢性腎臟病第5期時每1到3個月執行一次、或在治療當中評估症狀或改變時有需要就執行一次。

蛋白質攝入量可能是幫助保持肌肉質量和功能所必需的。

對於一些糖尿病患者，飲食鈉的限制對於控制血壓和降低心血管的風險可能是有用的²⁶，並且飲食鉀的限制以控制血清鉀濃度可能是必要的^{17,21-23}。對於 eGFR 降低的患者，這些介入措施可能是最重要的，因為尿鈉和尿鉀的排泄可能會受損。飲食中鈉和鉀攝入量應根據病人的合併症、藥物使用、血壓、和實驗室數據進行個別化的建議。

二、血糖的控制

密集的血糖控制以達到接近正常血糖值的目標已在大規模的前瞻性隨機研究中被證明可以延遲第 1 型^{27,28} 和第 2 型糖尿病患者^{3,29-34} 白蛋白尿的發作、惡化以及 eGFR 的降低。在第 1 型糖尿病控制與併發症試驗 (DCCT) / 糖尿病介入與併發症流行病學 (EDIC) 研究中單獨使用胰島素降低血糖，以及使用多種藥物於第 2 型糖尿病的臨床試驗中，皆支持血糖控制本身有助於預防糖尿病腎病變及其惡化的結論。對糖尿病腎病變的降血糖治療作用有助於確定 A1C 的達標點。

糖尿病腎病變的存在影響了積極血糖控制和一些特定降血糖藥物的風險和益處。在以控制第 2 型糖尿病心血管風險的試驗 (ACCORD) 中，密集的血糖控制的不利影響 (低血糖和死亡率) 在腎病變患者中增加^{35,36}。此外，在第 2 型糖尿病至少有 2 年以上的滯留時間 (lag time)，在第 1 型糖尿病超過 10 年的強化血糖控制的效果，呈現出改善 eGFR 的結果^{33,37,38}。因此，在一些普遍患有糖尿病腎病變和有實質性合併症的患者，目標 A1C 值可能較不積極^{3,39}。

三、特定的降血糖藥物

一些降血糖藥物對腎臟也有直接作用，也就是不經由血糖介入。例如，SGLT2 抑制劑經由獨立的血糖機制，可以減少腎小管葡萄糖再吸收、減重、降低全身的血壓、減少腎小球內壓和白蛋白尿和減慢 GFR 損失^{19,40-42}。昇糖素類似肽 -1 (Glucagon-like-peptide-1, GLP-1) 受

體促進劑和二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制劑也有對腎臟的直接作用，並且已經被報導與安慰劑相比較可以改善腎臟病變的預後⁴³⁻⁴⁶。

一些用在第 2 型糖尿病的心血管疾病高危群或已存在心血管疾病患者的大型心血管預後事件試驗 (第 2 型糖尿病患者的 EMPA-REG 結果 [BI 10773 (empagliflozin) 心血管預後事件試驗]，CANVAS [canagliflozin 心血管評估研究]，LEADER [liraglutide 在糖尿病中的作用和效果：評估心血管預後結果 - 長期評估] 和 SUSTAIN-6 [在第 2 型糖尿病受試者評估 semaglutide 的心血管和其他長期預後結果的試驗]) 檢查腎臟的效果當作次要預後結果分析^{42,43,46,47}。具體而言，與安慰劑相比，empagliflozin 降低了 39% 腎臟病變的發生或腎臟病變惡化的風險 (UACR > 300 mg / g Cr，血清 Cr 升高兩倍以上，終末期腎病或因為 ESRD 死亡)，伴有 eGFR ≤ 45 mL / min / 1.73m² 患者的血清 Cr 升高兩倍以上的風險下降 44%；canagliflozin 降低 27% 白蛋白尿的進展風險，並降低 40% eGFR 的下降風險，以及 ESRD 或因為 ESRD 而死亡的風險；liraglutide 降低 22% 腎臟病變的新發生或惡化的風險 (持續性 UACR > 300 mg / g Cr，血清 Cr 升高兩倍以上，ESRD 或因為 ESRD 死亡)；並且 semaglutide 減少了 36% (每個 P < 0.01) 腎臟病變的發生或腎臟病變惡化的風險 (持續性 UACR > 300 mg / g Cr，血清 Cr 升高兩倍以上或 ESRD)。尚需要額外的主要腎臟預後試驗來確定特定的降血糖藥物是否能改善腎臟病變的預後。

糖尿病腎病變患者有心血管事件的高風險，並且一些 SGLT2 抑制劑和昇糖素類似肽 -1 (Glucagon-like-peptide-1, GLP-1) 受體促進劑已經顯示出心血管的益處。也就是說，在 EMPA-REG OUTCOME、CANVAS 和 LEADER 的試驗中，empagliflozin、canagliflozin 和 liraglutide 與安慰劑相比較，分別降低心血管事件的主要結果。所有這些試驗都包括大量腎臟病變患者 (例如，EMPA-REG OUTCOME 中白蛋白尿的基本罹病率為 53%)，一些心血管預後終點試驗 (CANVAS 和 LEADER) 通過基於白蛋

白尿或降低的 eGFR 的合格標準，也包括大量腎臟病變患者。SGLT2 抑制劑的降血糖效果受 eGFR 的鈍化影響^{19,47}。然而，不管參與者本來有或沒有腎臟病變，empagliflozin、canagliflozin 和 liraglutide 的心血管益處是類似的^{42,43,47,48}。

隨著 eGFR 的減少，藥物劑量可能需要修改³。美國食品藥物管理局 (FDA) 修訂了 2016 年使用二甲雙胍 (metformin) 治療糖尿病腎臟病變的指南⁴⁹，建議使用 eGFR 代替血清 Cr 來指導治療並擴大腎病患者群考慮使用 metformin 治療。經修訂的 FDA 指南指出，metformin 禁止使用在 eGFR <30 mL / min / 1.73 m² 的患者，在服用 metformin 時應監測 eGFR，當 eGFR 下降 <45 mL / min / ml 時應重新評估繼續使用 metformin 治療的益處和風險。eGFR <45 mL / min / 1.73 m² 的患者不應一開始就使用 metformin，並且 eGFR 在 30-60 mL / min / 1.73 m² 的患者在接受碘造影成像過程中或之前，應暫時停用 metformin。其他降血糖藥物也需要在低 eGFR 時適度調整劑量或停藥³。

四、心血管疾病和血壓的控制

高血壓是糖尿病腎病變發展和惡化的強大危險因素⁵⁰。抗高血壓治療降低了白蛋白尿的危險⁵¹⁻⁵⁴，並且在患有第 1 型或第 2 型糖尿病已併發糖尿病腎病變的病人 (eGFR <60 mL / min / 1.73 m² 和 UACR ≥300 毫克 / 克 CR)，ACEI 或 ARB 治療可以降低惡化為 ESRD 的風險⁵⁵⁻⁵⁷。此外，抗高血壓治療降低了心血管事件的風險⁵¹。

一般建議血壓控制 <140 / 90mmHg，以降低糖尿病患者的 CVD 死亡率和減緩 CKD 的進展⁵⁴。根據個體預期的益處和風險，可以考慮降低血壓目標 (例如 <130/80 mmHg)。糖尿病腎病變患者的 CKD 和 CVD 進展風險增加 (特別是那些有白蛋白尿者)，因此在某些情況下可能適用於降低血壓的目標值。

ACEI 或 ARBs 是糖尿病、高血壓、eGFR <60 mL / min / 1.73 m² 和 UACR ≥300 mg / g Cr 患者血壓治療的首選藥物，因為它們已經被證明可以有效預防 CKD 的惡化⁵⁵⁻⁵⁸。在一般情況

下，ACEI 和 ARB 被認為具有類似的益處^{59,60}和風險。在白蛋白尿值較低 (30-299 mg / g Cr) 的情況下，ACEI 或 ARB 治療已被證明可以降低惡化至更嚴重的白蛋白尿 (≥300mg / g Cr) 和降低心血管事件，但尚未被證實可以防止進入 ESRD^{58,61}。雖然 ACEI 或 ARBs 經常用於沒有高血壓的白蛋白尿患者，但在這種情況下目前還沒有進行臨床試驗以確定這是否可以改善腎臟結果。

若沒有腎臟疾病，ACEI 或 ARBs 可用於控制血壓，但可能不會優於其他種經證實有效的抗高血壓治療藥物，包括 thiazide-like 利尿劑和 dihydropyridine CCB (二氫吡啶類鈣通道阻斷劑)⁶²。在一項第 2 型糖尿病患者具有正常白蛋白尿排泄的試驗中，ARB 能減少或抑制白蛋白尿的發生，但卻會增加心血管事件的發生率⁶³。在一項第 1 型糖尿病既無白蛋白尿也無高血壓的患者進行試驗時，ACEI 或 ARBs 並不能阻止腎活檢所評估的糖尿病腎病變的發生⁶⁴。因此，對於沒有高血壓的患者，並不推薦使用 ACEI 或 ARBs 來預防糖尿病腎病變的發生。兩項臨床試驗研究 ACEI 和 ARB 的組合治療，發現在 CVD 或糖尿病腎病變並無效益，並且聯合用藥有更高的不良事件發生率 (高血鉀症和 / 或 AKI)^{65,66}。因此，應該避免 ACEI 和 ARBs 合併使用。

鹽皮質激素受體拮抗劑 (spironolactone、eplerenone 和 finerenone) 合併使用 ACEI 或 ARBs 仍然是一個值得關注的領域。鹽皮質激素受體拮抗劑對於頑固性高血壓的治療是有效的，在短期研究中，已經證明可以降低糖尿病腎病變的白蛋白尿，並且可能有額外的心血管益處⁶⁷⁻⁶⁹。然而，雙重合併治療的高血鉀血症發作頻率會增加，在推薦這種治療之前需要更大型和更長的臨床結果試驗支持。

五、血脂的控制

DKD 會誘發脂質代謝異常，同時脂質異常也會造成腎臟傷害。因 DKD 之危險因子的多樣性，脂質異常較難呈現 DKD 之預測性。因多數臨床試驗已證實尚未接受透析的 CKD 病

人，服用 statin 能減少心血管事件和死亡率，所以 KDIGO 建議未透析糖尿病病人應接受 statin 治療⁴。2018 年美國糖尿病學會的標準治療建議，針對已有動脈粥樣硬化性心臟血管疾病 (ASCVD) 的糖尿病患者，應該給予高強度之 statin，控制目標為 LDL-C 低於 70mg/dL；針對沒有 ASCVD 的糖尿病患者，則視年紀 (40 歲以下或以上) 以及動脈粥樣硬化疾病危險因子，來決定是否給予 statin，以及給予中或高強度的 statin，而 DKD 就是其中的一個危險因子⁷⁰。CKD 病人的 statin 劑量應依腎臟功能作適當調整，而接受透析前已服用 statin 的病人，在進入透析時可繼續服用 statin。

六、轉診給腎臟科醫生

如果對腎臟疾病的病因存在不確定性，有難以解決的處理問題 (貧血症，繼發性副甲狀腺功能亢進症，代謝性骨頭疾病，頑固性高血壓或電解質紊亂) 或晚期腎病變 (eGFR <30 mL / min / 1.73m²) 需要討論腎臟替代療法治療 ESRD，考慮轉診給有腎臟疾病治療經驗的醫生。轉診門檻可能因照護提供者遇到糖尿病和腎臟病患者的頻率而異。當發現第 4 期 CKD (eGFR≤30mL / min / 1.73 m²) 時，與腎臟病專家進行會診協商可以降低成本，提高照護質量並延緩洗腎透析⁷¹。然而，其他專家和照護提供者也應該教育他們的病人關於糖尿病腎病變的進展性質，控制好血壓和血糖的腎保存益處，以及將來腎臟替代治療的潛在需要。有研究證實⁷²，未接受腎臟科照護時，腎功能平均每年降低 7.4 mL / min / 1.73 m²，而接受腎臟專科醫師照護後，可明顯改善腎功能惡化速率至每年降低 1.0 mL / min / 1.73 m²。

七、台灣糖尿病腎病變之現況

包括台灣在內，如美、日等國末期腎臟病的諸多原因中，40% 以上都是糖尿病引起⁷³。台灣末期腎臟病發生率從 1990 年每百萬人 126 人，逐年上升到 2007 年每百萬人 421 人，成長超過 200%^{73,74}。隨著糖尿病盛行率上升，台灣 DKD 的罹病人數也逐年增加，已成

為透析患者的主要原因⁷⁴。根據臺灣健保資料庫的研究報告，臺灣糖尿病患者的腎臟疾病盛行率從 2000 年的 13.32%，逐年上升至 2009 年的 15.42%，不到十年間，成長了 15% 以上。並且接受透析的盛行率也從 2000 年的 1.50% 上升至 2009 年的 2.46%⁷⁵；1999-2012 年第 1 型糖尿病的 DKD 累積發病率更高達 30.2%⁷⁶。在 DKD 的危險因子方面，我國國家衛生院 DMIDS (Diabetes Management through an Integrated Delivery System)⁷⁷⁻⁸⁰ 和國內其他研究⁸¹⁻⁸⁴，可以發現高 A1C、A1C 變異度大、高收縮壓、高 TG、低 HDL-C、體重過重、胰島素阻抗性大、吸菸、不運動、低 eGFR、高 UACR、視網膜病變、心血管疾病、肌酸酐增加、尿酸增加、白蛋白降低、血紅素降低、及男性、高年齡、腎臟疾病家族史、糖尿病病期、C 型肝炎以及低教育程度，可以預測 DKD 的發生或惡化！總結來說，年齡、男性、腎臟疾病家族史、糖尿病病期是不可改變的危險因子；體重過重、胰島素阻抗性大、不運動、及吸菸是生活型態可以改善的；低 eGFR、高 UACR、尿酸增加、低白蛋白、或低血紅素是 CKD 的表徵；高血壓、A1C 和血脂異常是必需積極治療的危險因子⁸⁵。

2011 年度健保署統計「全民健康保險初期 CKD 醫療給付改善方案」醫療院所針對高血壓、糖尿病或其他慢性疾病病人加以篩檢，或經由新制成人健康檢查篩檢條件符合的病人，共收錄 77,590 病人，CKD 第 1 期佔 17%、第 2 期佔 36%、第 3 期佔 47%；加入本計畫後，病人疾病改善比率分別為血壓 13.7%、DM 病人 A1C 7.6%、LDL-C 為 19.3%、及戒菸為 8.4%，証實已全面提升各層級 CKD 照護的品質⁸⁶。目前已有研究指出^{87,88}，PKCb1 基因變異和華人第二型糖尿病形成腎病變有關，其中四個單一核苷酸多型性很容易導致末期腎臟病，而進入透析。雖然近年來持續有些重要研究指出⁸⁹，使用一些特殊基因或基因體相關複雜性狀，甚至發展高效能全基因組關聯研究 (GWAS) 來預測糖尿病腎病變相關性⁹⁰，但是檢測方法仍不一致⁹¹，造成結果較難令人信服。不久的將來，若能找出高相關性、高敏感性對等基因組

合，對糖尿病病人產生腎病變預測與防止將會有突破性進展。

結 論

應積極同時控制可以治療的危險因子，台灣本土及國外研究指出高血壓、高血糖以及脂質異常的共同控制可以防治DKD的發生及進行。病人亦需戒菸、治療體重過重、避免或減少腎毒性藥物和顯影劑的使用。轉介至腎臟專科照護的好處除了改善透析後存活率、降低併發症外，經由跨團隊提供的整合性照顧，更可延緩病人進入透析時間及使用緊急透析情況⁹²。台灣衛生福利部全民健康保險署2006年起實施末期腎臟病前期(Pre-ESRD)病人照顧與衛教計畫，針對第3b期以後CKD病人加強個案管理及衛生教育，這些措施經台灣實證證明，可有效延緩第4、5期CKD病人的腎功能惡化速度、較高比率選擇腹膜透析、降低死亡率，並減少醫療費用支出⁹³⁻⁹⁶。因此，在當前台灣醫療環境下，建議所有第4、5期CKD病人皆應轉介給腎臟專科照顧，並接受整合照顧計畫，以給予病人周全的糖尿病腎病變照顧。

參考文獻

- American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1): S105-18.
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 32 (Suppl 1) 2009; 28: S13-31.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-83.
- National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316: 602-10.
- de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305: 2532-9.
- de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 24-30.
- United States Renal Data System. Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662-73.
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 302-8.
- Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, et al. FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 1651-8.
- Delanaye P, Glasscock RJ, Pottel H, Rule AD. An age-calibrated definition of chronic kidney disease: rationale and benefits. *Clin Biochem Rev* 2016; 37: 17-26.
- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C-Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-7.
- Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1536-43.
- He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 457-66.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
- James MT, Grams ME, Woodward M, et al. CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 602-12.
- Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017; 40: 1479-85.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.
- Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2567-72.
- Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 245-52.

22. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005428.
23. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large health-care system. *Int J Cardiol* 2017; 245: 277-84.
24. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1969-77.
25. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Changes in albuminuria and subsequent risk of incident kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 11 September 2017 [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02720317>.
26. Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2016; 315: 2200-10.
27. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 793-800.
28. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366-76.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
31. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
32. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-30.
33. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392-406.
34. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 431-7.
35. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b5444.
36. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015; 87: 649-59.
37. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517-23.
38. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016; 39: 694-700.
39. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850-86.
40. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587-97.
41. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 368-75.
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
44. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 441-9.
45. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-48.
46. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-44.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
48. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes, established cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Circulation*. 13 September 2017 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/>

- org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.
49. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet], 2016. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Accessed 14 October 2016.
 50. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. VA NEPHRON-D Study Group. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 2159-69.
 51. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603-15.
 52. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
 53. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
 54. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 1273-84.
 55. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
 56. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
 57. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. 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.
 58. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 59. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
 60. Wu H-Y, Peng C-L, Chen P-C, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: a 15-year cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0177654.
 61. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
 62. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016; 352: i438.
 63. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17.
 64. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.
 65. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
 66. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-903.
 67. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 884-94.
 68. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059-68.
 69. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016; 37: 2105-14.
 70. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S86-104.
 71. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD007333.
 72. Chen SC, Chang JM, Chou MC, et al. Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 730-6.
 73. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: A8,e1-526.
 74. Yang WC, Hwang SJ, Taiwan Society of Nephrology. Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: the impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3977-82.
 75. Huang YY, Lin KD, Jiang YD, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of the nationwide data for 2000-2009. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 637-44.
 76. Ou HT, Lee TY, Li CY, et al. Incidence of diabetes-related complications in Chinese patients with type 1 diabetes: a population-based longitudinal cohort study in Taiwan. *BMJ*

- Open 2017; 7: e015117.
77. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 3163-72.
 78. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 982-7.
 79. Chung HF, Al Mamun A, Huang MC, et al. Obesity, weight change, and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. *J Diabetes* 2017; 9: 983-93.
 80. Hsu CC, Hwang SJ, Tai TY, et al. Cigarette smoking and proteinuria in Taiwanese men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010; 27: 295-302.
 81. Sheen YJ, Lin JL, Li TC, et al. Systolic blood pressure as a predictor of incident albuminuria and rapid renal function decline in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 779-84.
 82. Hung CC, Lin HY, Hwang DY, et al. Diabetic Retinopathy and Clinical Parameters Favoring the Presence of Diabetic Nephropathy could Predict Renal Outcome in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Sci Rep* 2017; 7: 1236.
 83. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014; 59: 1293-302.
 84. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int* 2017; 92: 388-96.
 85. DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care-2018, Taiwan, Diabetes Association of the R.O.C., 2018; 134-45.
 86. John T, Daugirdas. 慢性腎臟病照護手冊。陳鴻鈞總校閱，台灣慢性腎臟病防治十年經驗與成果。2012：初版，632-6.
 87. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 438-43.
 88. Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1653-63.
 89. Ma RC, Tam CH, Wang Y, et al. Genetic variants of the protein kinase C-beta 1 gene and development of end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 304: 881-9.
 90. Mueller PW, Rogus JJ, Cleary PA, et al. Genetics of Kidneys in Diabetes (GoKinD) study: a genetics collection available for identifying genetic susceptibility factors for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 1782-90.
 91. Sandholm N, Forsblom C, Makinen VP, et al. Genome-wide association study of urinary albumin excretion rate in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 1143-53.
 92. Buck J, Baker R, Cannaby AM, Nicholson S, Peters J, Warwick G. Why do patients known to renal services still undergo urgent dialysis initiation? A cross-sectional survey. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3240-5.
 93. Chen SH, Tsai YF, Sun CY, Wu IW, Lee CC, Wu MS. The impact of self-management support on the progression of chronic kidney disease--a prospective randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3560-6.
 94. Chen YR, Yang Y, Wang SC, et al. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 671-82.
 95. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality--a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3426-33.
 96. Wei SY, Chang YY, Mau LW, et al. Chronic kidney disease care program improves quality of pre-end-stage renal disease care and reduces medical costs. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 108-15.

Diabetic Kidney Disease Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018

Lyh-Jyh Hao^{1,9}, Ya-Yi Chang¹, Chwen-Yi Yang², Ling-Feng Wu³, Jen-Ai Hsu³, Yu-Ping Lin⁴, Hung-Pin Tan⁵, Ming-Der Shi^{6,9}, Jue-Long Wang⁷, and Ming-Jui Wu⁸

¹Department of Endocrinology and Metabolism, ³Department of Nurse, ⁴Department of Nutrition, ⁵Department of Psychiatry, ⁶Department of Pathology and Laboratory Medicine, ⁷Department of Administration, ⁸Department of Nephrology, Kaohsiung Veteran General Hospital Tainan Branch; ²Division of Endocrinology and Metabolism, Chi-Mei Medical Center; ⁹Chung Hwa University of Medical and Technology, Tainan, Taiwan

A new table (Table 1) was added in this standard medical care, that combines information on staging chronic kidney disease and the appropriate kidney-related care for each stage. A new Table 2 was included describing the complications of chronic kidney disease and related medical and laboratory evaluations. A new section on acute kidney injury was included. The effect of specific glucose-lowering medications on the delay and progression of kidney disease was discussed, with reference to recent CVOT trials that examined kidney effects as secondary outcomes. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 250-261)