



糖尿病腎病變治療新進展

劉旅安^{1,2} 姜至剛^{1,3}

¹ 台大醫院 內科部腎臟科

² 展源內科診所

³ 台大醫院 綜合診療部血液淨化科

摘要

導致末期腎臟病變的原因眾多，其中糖尿病腎病變佔4成5且持續上升中。近來，許多大型研究提供臨床治療更多證據，本篇以實證醫學為觀點，提供更貼近臨床照護的準則，讓第一線照護醫師面對糖尿病腎病變有更好的依循，旨在探討糖尿病腎病變之最新治療原則。文中以血糖控制出發，繼之以致病機轉、治療選擇、可能有害、無效或待研究之治療為軸，提供適切建議，以達最佳治療建議。近來，針對SGLT-2抑制劑(Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, SGLT-2 Inhibitors)研究，發現其卓著的心腎保護效果亦詳加著墨，而其潛在治療風險也加強提醒，誠為本文重點。

關鍵詞：蛋白尿 (Proteinuria)

糖尿病腎病變 (Diabetic nephropathy)

第二型鈉-葡萄糖轉運蛋白抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors)

酮酸中毒 (Ketoacidosis)

引言

糖尿病腎病變的典型症狀為巨蛋白尿 (macroalbuminuria)，常見於血糖控制不佳合併高血壓導致腎絲球灌流過盛 (hyperfiltration) 的患者。不論第一型與第二型糖尿病患者，其一生得到糖尿病腎病變的風險是相同的¹。微量蛋白尿 (microalbuminuria) 是糖尿病影響腎臟的初期臨床表癥，於此同時，部分腎臟組織可能已經發生腎絲球硬化現象²(表一)。然而，並非所有蛋白尿發生皆肇因於糖尿病腎病變，以第一型糖尿病為例，確診五年內即發生蛋白尿、未合併視網膜或周邊神經病變、腎功能退化速度

過快、尿液檢體出現異常沉澱或血尿等情形，皆需探查其他非糖尿病腎病變之原因³。本篇旨在探討糖尿病腎病變之最新治療原則。

表一：尿液白蛋白排出量之分期⁴

蛋白尿分期	收集單次尿液 (mg/mmol Creatinine)		收集 24小時 尿液 (mg/24h)
	男性	女性	
正常	< 2.5	< 3.5	< 30
微量蛋白尿 (Microalbuminuria)	2.5 – 25	3.5 – 35	30 – 300
巨蛋白尿 (Macroalbuminuria)	> 25	> 35	> 300

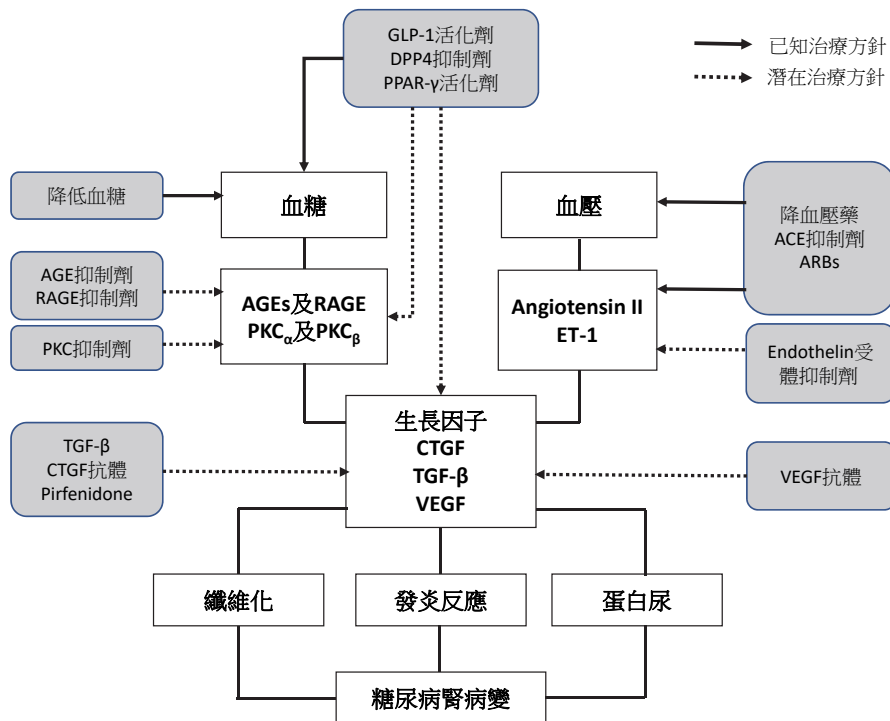
血糖控制與糖尿病腎病變

目前已知糖尿病腎病變可藉由嚴格的血糖控制來改善，此效果在第一型糖尿病患者最為顯著，且與起始控制之腎功能及血糖代謝情形有關⁵。研究顯示，以胰島素長期嚴格控制血糖（部分報告需維持二年以上正常血糖值）可獲得下列效果：部分改善腎絲球肥大 (hypertrophy) 及灌流過盛 (hyperfiltration)、穩定或減少腎絲球過濾尿蛋白之量、延緩腎絲球過濾率下降速度⁶。另有研究指出，接受胰臟移植之第一型糖尿病患者，不論移植前蛋白尿嚴重度，移植後維持正常血糖值達十年時，經由腎臟切片發現，因灌流過盛 (hyperfiltration) 導致擴張之腎絲球及腎小管間質 (mesangial) 體積產生回縮，部分腎絲球結節狀病灶消失，以及腎小管萎縮獲得改善⁷。

糖尿病腎病變致病機轉

除了前述血糖因素，尚有許多其他致病因子存在。歷經二十多年的研究，糖尿病導致腎病變的機轉在細胞及分子生物層次已有長足進

展。目前認為高血糖與血行動力學改變之交互作用，產生代謝中間產物及刺激生長因子及細胞激素，最終造成蛋白尿、發炎反應及腎絲球纖維化⁸ (附圖一)。在由眾多動物實驗發現，腎絲球內部壓力上升與腎絲球擴大 (hypertrophy) 是其中關鍵。在糖尿病初期，擴張的腎臟血管造成腎絲球過濾率增加，腎絲球壓力上升伴隨腎元受損，進一步代償增加腎絲球血流，最終造成腎絲球擴大。而蛋白尿的嚴重度直接反應出腎絲球內部高壓，為了獲得良好預後，治療重點在於減少尿蛋白排出，維持足夠腎絲球過濾率 (GFR)。因此，為了減低腎絲球內部壓力，可藉由低蛋白質飲食以減少尿蛋白排出達到減壓，或使用放鬆出球小動脈的藥物如 Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors 或 Angiotensin receptor blockers (ARBs) 可改善及預防腎絲球壓力上升。曾經有證據認為第一型糖尿病患者使用 ACE inhibitors、第二型糖尿病患者使用 ARBs 的效果較佳，但目前公認此兩種藥物皆有保存腎功能及改善蛋白尿的功效⁹。



圖一：糖尿病腎病變致病機轉⁸。

第一型糖尿病患者治療選擇

ACE inhibitors 的護腎機制

糖尿病腎變病初期僅有微量蛋白尿時，給予 ACE inhibitors 即有明顯效果。一項為期 2 年包含 92 位第一型糖尿病患者的隨機分配研究指出，對於血壓正常但患有中等程度蛋白尿的病人投予 ACE inhibitor，相較於使用安慰劑的對照組，可減少尿蛋白排出且延緩兩年之內糖尿病腎病變病程的進展¹⁰。另一項有關第一型糖尿病的最大規模試驗共收案 490 位患者，血清肌酸酐濃度少於 2.5mg/dL 但伴隨明顯蛋白尿，給予 Captopril 治療比較使用安慰劑合併其他降血壓藥物治療之對照組，追蹤 4 年，兩組患者的血壓控制相當，但是發現對於血清肌酸酐大於 1.5mg/dL 的患者，使用 Captopril 組別之血清肌酸酐上升速度減低 50%¹¹。

陸續有許多研究證實，第一型糖尿病患者長期使用 ACE inhibitors 皆有良好的效果，維持血壓控制，減少尿蛋白排出，同時減緩腎功能衰退¹²。

若第一型糖尿病患者使用單一 ACE inhibitors 療效不佳時，合併使用 ARBs 與 ACE inhibitors，可減少更多的蛋白尿排出，這可能與更佳的血壓控制有關¹³。

第二型糖尿病患者治療選擇

一、ARBs 護腎機制

根據 RENAAL 隨機分佈試驗，共收案 1513 位第二型糖尿病患者（平均血清肌酸酐為 1.9 mg/dL），分別給予 Losartan 與安慰劑，追蹤 3.4 年後發現，在不影響血壓情形下，使用 Losartan 治療可減少 25% 患者血清肌酸酐上升（2 倍），且減少 28% 患者進展為末期腎病¹⁴。後續關於 RENAAL 的分析發現，開始 ARBs 治療後半年內，與腎臟病進展相關度最高的風險因子為蛋白尿之多寡¹⁵，每減少 50% 蛋白尿排出，心血管風險便減少 18%¹⁶。

二、ACE inhibitors 護腎機制

ADVANCE 試驗比較 11000 位第二型糖尿

病患者使用 Perindopril-indapamide 與安慰劑的效果，患者初期平均血清肌酸酐為 1mg/dL 合併中度蛋白尿¹⁷。追蹤 4.3 年後發現，血壓平均值明顯下降（-5.6/-2.2 mmHg），使蛋白尿增加的比例下降。但是對於血清肌酸酐數值上升或進展至末期腎臟病的速率，使用 ACE inhibitors 並無法獲得明顯改善¹⁸。

DETAIL 試驗則比較使用 Enalapril (ACE inhibitors) 與 Telmisartan (ARBs) 在 250 位第二型糖尿病合併初期腎病變的患者的效果，觀察 5 年後發現，兩種藥物對於腎絲球過濾率 (GFR)、血壓、血清肌酸酐、尿蛋白排出、末期腎病發生率、心血管事件機率及死亡率等，結果並無明顯差異，證明 ACE inhibitors 與 ARBs 對於糖尿病腎病變皆能減少蛋白尿排出量及延緩腎功能退化的速度，但無法改變糖尿病患者最終將進入末期腎病的事實⁹。

三、鈣離子阻斷劑

針對糖尿病腎病變患者，除了 ACE inhibitors 或 ARBs 外，唯有 Diltiazem 與 Verapamil 具備減少蛋白尿的功效¹⁹。另外，與 ACE inhibitors 或 ARBs 併用時還能產生加乘效果。一篇關於 30 位第二型糖尿病患者的研究顯示，單獨使用 Lisinopril 或 Verapamil 皆能減輕排出蛋白尿（5.8 g/天降至 2.7 g/天），若兩者合併使用則發現，尿蛋白改善幅度增加（6.8 g/天降至 1.7 g/天），且劑量較低，副作用（Verapamil：便秘、Lisinopril：眩暈）也較少發生²⁰。目前對於鈣離子阻斷劑 (non-dihydropyridine) 改善蛋白尿的機制並不完全了解，部分認為 non-dihydropyridine 鈣離子阻斷劑除了可降低腎絲球內部壓力，於動物試驗發現可能藉由回縮增生的腎絲球達到減輕蛋白尿的效果²¹，而另一項人體試驗則認為 Diltiazem 可改變腎絲球體積而有助於減少蛋白尿²²。

四、血壓控制目標

嚴格的血壓控制能夠防止第二型糖尿病腎病變及其他併發症的產生，但最佳的收縮壓控制目標依然沒有定論。英國前瞻性糖尿病研

究 (UKPDS) 報告，收縮壓每下降 10mmHg，則減少 12% 糖尿病併發症風險，當收縮壓降至 120mmHg 時的風險值最低²³。另一項關於 Irbesartan 的研究 (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) 也得到相似的結論，將收縮壓控制在 120mmHg 的患者有較低心血管及腎臟病的風險指數²⁴。然而，更低的收縮壓卻可能使有心臟病史或心衰竭患者的風險增加²⁵。目前對於有蛋白尿的病患，要求血壓控制目標需低於 130/80mmHg；若單次尿液 protein-to-creatinine ratio (UPCR) 在 1000mg/g 以上 (代表每日尿液排出蛋白質約大於 1000mg) 或有糖尿病腎病變，考慮將收縮壓控制更低²⁶。但要注意，所有患者的收縮壓應避免低於 110mmHg；有冠狀動脈疾病患者之舒張壓不應低於 75mmHg²⁷。

五、體重控制

肥胖的糖尿病患者進行減重之後，可觀察到蛋白尿明顯改善。一項針對 30 位體重過重病患 (身體質量指數 >27 kg/m²)，合併蛋白尿的研究顯示，其中 14 位患有第二型糖尿病，進行飲食控制組在觀察五個月之後，平均體重減少 4%，蛋白尿排出量減少 31%，雖然最終對於腎功能無明顯影響，但若持續追蹤應能發現對於腎臟的益處²⁸。

六、低蛋白飲食

糖尿病腎病變的患者想藉限制蛋白質攝取以減緩腎功能惡化之理論仍未被證實。兩篇有關第一型糖尿病患者的小型試驗得知，低蛋白飲食 (每日 0.6 g/kg) 可延緩 eGFR 下降速率^{29,30}。但其他試驗卻顯示低蛋白飲食與正常飲食之 eGFR 下降速率並無差異³¹。對此不一致的結果有兩個解釋，(1) 限制蛋白每日攝取量依然偏高 (2) 受到調控的血壓、蛋白尿及血糖等因子同時也是影響腎絲球過濾率的獨立因子，可能遮蔽限蛋白飲食的效果。但是糖尿病患者若嚴格限制蛋白質則可能衍生其他問題，在相對缺乏胰島素情況下，會加速代謝蛋白質產生能量，造成蛋白質缺乏之營養不良³²。事實上，許多病患經常無法遵循嚴格限制蛋白飲食，目

前主要建議患者避免攝取過多蛋白質，每日約 1 g/kg 是較為可行的方式。

七、鹽份攝取與蛋白尿之關係

部分研究顯示，糖尿病患者採取高鈉飲食已被證實與減弱 ACE inhibitors/ARBs 調節蛋白尿效力有關³³。因此，若病患使用 ACE inhibitors 或 ARBs 時，血壓獲得初步控制，而蛋白尿未明顯改善時，建議患者採取低鈉飲食³⁴。一項研究顯示，嚴格限制鹽份攝取 (≤ 70 meq/天) 可加強 ARBs 降低尿蛋白排出的效果³⁵。然而，一般患者通常無法接受嚴格的低鈉飲食，目前建議每日限鈉 ≤ 100 meq/天，並檢驗 24 小時尿液之鈉離子與肌酸酐濃度，計算尿液鈉離子清除率，來追蹤患者是否遵循低鈉飲食。若飲食無法改變，可考慮使用利尿劑排出鈉離子，增強腎素系統抑制劑抗蛋白尿的效果³³。

八、SGLT-2 抑制劑 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors)

目前已知，第二型糖尿病患者使用 Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors，如 Canagliflozin、Empagliflozin 可幫助控制血糖值、降低心血管疾病風險及減輕體重^{36,37}。而糖尿病腎病變屬於微小血管的病變，一項比較使用 Empagliflozin 與安慰劑的臨床試驗顯示可減少蛋白尿排出、延緩血清肌酸酐上升速率、延後患者進入透析時間²³。確切機轉仍未完全了解，可能與血糖降低以外的多重因素有關。若合併使用 NSAIDs、ACE inhibitors、ARBs 時，需注意可能加重病患發生急性腎損傷之風險，部分使用 Canagliflozin 或 Dapagliflozin 患者發生急性腎損傷而導致住院或需要透析。由於 SGLT-2 inhibitors 可增加尿糖排出，因此部分研究顯示患者發生泌尿生殖器感染的機率增加³⁸。另外，對於骨質疏鬆的患者，曾有報告顯示使用 12 週後發生骨質流失且骨折機率增加³⁹。目前若患者使用此類藥物，需注意禁忌症為：第一型糖尿病、第二型糖尿病合併腎功能不全 (Dapagliflozin : eGFR < 60 ml/min，

Canagliflozin/Empagliflozin : eGFR<45 ml/min)、第二型糖尿病合併酮酸中毒。

九、PPAR agonists

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) 為過氧化體轉錄因子的活化調節受器，其作用在於調控脂質合成代謝、胰島素耐受性、發炎反應、及血壓⁴⁰。使 PPAR 配體活化的藥物已被認為可用來治療高血壓、粥狀動脈硬化、及糖尿病腎病變⁴¹。目前發現 PPAR 有三個分型：PPAR- α ，PPAR- β/δ ，PPAR- γ 。其中，PPAR- α 活化劑 Fenofibrate 與 Clofibrate 目前廣泛應用於降血脂治療，而腎臟近曲小管及腎絲球基質細胞 (mesangial cell) 表現大量 PPAR- α 受器，部分研究顯示，使用 clofibrate 活化 PPAR- α ，可抑制 TGF- β 引發的腎絲球間質細胞氧化反應，進而減少間質細胞增生⁴²。另外有研究顯示，加強 PPAR- α 活性還可促進腎小管細胞對於尿蛋白的回收及分解，減少蛋白尿排出⁴³。目前眾多糖尿病患者使用的 PPAR- γ 活化劑為 Thiazolidinediones 類藥物 (Troglitazone、Rosiglitazone、Pioglitazone)，除了控制血糖效果之外，藉由抑制腎臟間質細胞 TGF- β 的作用，達到降低蛋白尿、改善腎絲球灌流過度，避免腎絲球擴張。臨床應用上，由於過度活化 PPAR 受器可能導致心肌細胞脂質代謝異常而產生心肌病變⁴⁴，因此，對於心衰竭或心肌病變患者為使用之禁忌症。

可能有害、無效或待研究之治療

一、合併 ACE inhibitors 與 ARBs 治療

在第一型或第二型糖尿病患者合併使用 ACE inhibitors 及 ARBs 比較單一藥物治療，可降低更多蛋白尿。然而，也增加不良事件的發生率。一項美國退伍軍人的隨機分配雙盲研究 (VA NEPHRON-D) 顯示，1448 位男性居多的糖尿病腎病變患者，在已使用 Losartan 情形下，隨機分為併用 Lisinopril 與安慰劑兩組，但此試驗進行 2.2 年時旋及中止，原因是併用兩項藥物群體發生急性腎損傷 (18% vs 11%) 及高血鉀機率 (9.9% vs 4.4%) 明顯增加⁴⁵。

另一項關於單用 Ramipril 與 Ramipril 併用 Telmisartan 的研究⁴⁶ 也有相似的結果，3163 位患有糖尿病腎病變的病人併用藥物並無法改善腎功能，反而增加需要透析的急性腎損傷 (1.4% vs 0.8%)、高血鉀 (11.3 vs 7.8%)、低血壓 (2.8 vs 1.9%) 機率⁴⁶。

二、Aliskiren 合併 Angiotensin inhibition

Aliskiren 作用為直接抑制腎素 (renin)，合併 ACE inhibitor 使用並無法保存腎臟功能，反而有害。在一項 Aliskiren 與第二型糖尿病患者的跨國研究⁴⁷ 顯示，8561 位已經長期使用 ARBs 或 ACE inhibitors 的第二型糖尿病腎病變患者，分別隨機給予 Aliskiren 或安慰劑，平均追蹤 32.9 個月後，結果顯示綜合腎臟及心血管相關的死亡及高血鉀發生率在 Aliskiren 治療組較高，相較於對照組缺乏其他優點，試驗因而被迫提早終止⁴⁷。雖有研究顯示，Aliskiren 合併使用 Losartan 較單用 Losartan 而言，降低蛋白尿效果更佳⁴⁸，但考量明顯副作用，目前仍不建議使用 Aliskiren 治療糖尿病腎病變。

三、Bardoxolone methyl

Bardoxolone methyl 與 prostaglandin 相似具有抗氧化的發炎抑制劑。曾在動物試驗中觀察到有益於缺血性或藥物引起的急性腎衰竭，但在人類卻無法獲得相同的結果。一項關於 227 位平均腎絲球過濾率 (eGFR) 介於 20-45 ml/min/1.73m² 的第二型糖尿病患者，使用 Bardoxolone methyl 與安慰劑的隨機分配試驗 (BEAM trial)⁴⁹ 顯示，投藥後 52 週，使用 Bardoxolone 患者的 eGFR 明顯增加 6-10 ml/min/1.73m²。但是後續試驗 (BEACON trial) 針對服用 ACE inhibitors 或 ARBs 的患者，比較併用 Bardoxolone methyl 與安慰劑⁵⁰，卻因 Bardoxolone methyl 組的患者發生心血管不良事件 (心因性死亡、心衰竭住院率、中風、心肌梗塞) 比例增加 (12.8% vs 7.8%) 而提前終止試驗。另外，雖然 Bardoxolone methyl 顯著增加 eGFR，但同時導致鈉水滯留，造成血壓上升及形成蛋白尿⁵¹。

四、Pentoxifylline

Pentoxifylline 為非專一性 Phosphodiesterase inhibitor 具抗發炎反應，臨床上常被用在跛行及酒精性肝炎的患者。關於糖尿病腎病變的小型研究發現 pentoxifylline 能夠改善或穩定 eGFR⁵²，而一項薈萃分析 (meta-analysis) 甚至顯示，pentoxifylline 降低蛋白尿的效果近似使用 ACE inhibitors⁵³。但是相關研究規模過小，尚待更多大型臨床試驗證實 pentoxifylline 作用。

五、鹽皮質激素受體拮抗作用

利尿劑雖能降低血壓，但一般並不認為具有減少尿蛋白排出的功效⁵⁴。然而，不論第一型或第二型糖尿病合併蛋白尿患者，單獨使用鹽皮質激素受體抑制劑即有降低排出尿蛋白的功效，若與 ACE inhibitors 或 ARBs 併用時更有加乘效果⁵⁵。一項針對 81 位患有糖尿病、高血壓、蛋白尿的患者研究顯示，在使用 Lisinopril (80 mg/天) 的基礎下，將患者分為三組分別合併使用 Spironolactone (25 mg/天)、Losartan (100 mg/天) 與安慰劑，在第 48 週時觀察到相較於安慰劑，併用 Spironolactone 的族群 UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) 降低效果增加 34%，併用 Losartan 的族群僅增加 17%，而各組血壓並無明顯差異，顯示與血壓的改變並無關係⁵⁶。目前進行研究中的藥物為 Eplerenone⁵⁷ 與 Finerenone⁵⁶，仍未有足夠證據顯示長期併用鹽皮質激素受體抑制劑與 ACE inhibitors 或 ARBs 能夠降低 GFR 退化或防止進展至末期腎病或死亡，相反地，由於血鉀上升及 GFR 下降的風險，限制了此類藥物的臨床運用。

總結

綜合以上研究結論，目前建議用於糖尿病腎病變 (蛋白尿) 之藥物以 ACE inhibitors、ARBs、Diltiazem 與 Verapamil 為主⁵⁴，藉由降低腎絲球內部高壓及改變腎絲球微血管增生等機制，減少蛋白尿排出。蛋白尿程度向來被視為是糖尿病腎病變的重要指標，眾多類型研究也顯示降低蛋白尿程度與延緩腎病變及減低末期腎病之風險有高度相關，但糖尿病患者常

有諸多共病現象，如：高血壓、體重過重、血脂代謝異常、胰島素抵抗、發炎反應、氧化壓力等因素。單獨治療蛋白尿並無法反轉糖尿病腎病變之病程，且對於長期腎臟預後並無直接明確的因果關係，因此，尚需合併血壓控制、穩定血糖、減重、低鈉飲食等多面向治療。此外，其他新興的治療標的仍有待更多糖尿病腎病變相關之基礎生理研究及臨床試驗證明。

參考文獻

1. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127-33.
2. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 966-70.
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
4. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S12-154.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
6. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366-76.
7. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 69: 907-12.
8. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 713-23.
9. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
10. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271: 275-9.
11. Hebert LA, Bain RP, Verme D, et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1994; 46: 1688-93.
12. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 308-14.
13. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving

- HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874-80.
14. 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.
15. Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, et al. Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials: lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1775-80.
16. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-7.
17. Patel A, Group AC, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
18. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883-92.
19. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
20. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-9.
21. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-9.
22. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 889-96.
23. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
24. 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.
25. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027-37.
26. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-290.
27. Ruilope L, Kjeldsen SE, de la Sierra A, et al. The kidney and cardiovascular risk--implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2007; 16: 72-9.
28. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319-27.
29. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.
30. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2: 1411-5.
31. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 220-8.
32. Brodsky IG, Robbins DC, Hiser E, Fuller SP, Fillyaw M, Devlin JT. Effects of low-protein diets on protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus patients with early nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 351-7.
33. Esnault VL, Ekhlas A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 474-81.
34. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, et al. Urinary sodium is a potent correlate of proteinuria: lessons from the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol* 2012; 36: 397-404.
35. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 663-71.
36. Heerspink HJ, 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.
37. 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.
38. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1173-8.
39. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 157-66.
40. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2801-15.
41. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 14-30.
42. Wilmer WA, Dixon CL, Hebert C, Lu L, Rovin BH. PPAR-alpha ligands inhibit H2O2-mediated activation of transforming growth factor-beta1 in human mesangial cells. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 877-84.
43. Kamijo Y, Hora K, Tanaka N, et al. Identification of functions of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in proximal tubules. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1691-702.

44. Finck BN, Han X, Courtois M, et al. A critical role for PPARalpha-mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1226-31.
45. 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.
46. Mann JF, Anderson C, Gao P, et al. Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. *J Hypertens* 2013; 31: 414-21.
47. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-13.
48. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
49. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 327-36.
50. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2492-503.
51. Chin MP, Reisman SA, Bakris GL, et al. Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *Am J Nephrol* 2014; 39: 499-508.
52. 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.
53. 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.
54. Bohlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: S84-S92.
55. 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.
56. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2641-50.
57. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *CJASN* 2006; 1: 940-51.

Diabetic Nephropathy: Update in the Treatment

Lu-Ann Liu^{1,2}, and Chih-Kang Chiang^{1,3}

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital;*

²*ZhanYuan Internal Medicine Clinic, New Taipei City;*

³*Division of Blood Purification, Department of Integrated Diagnostics & Therapeutics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan*

Lots of etiologies cause end-stage renal disease (ESRD), and the percentiles of diabetic nephropathy (DN)-related ESRD are increasing up to 45% in Taiwan these years. Recently, there are several large clinical trials providing more rationales as treatment guidelines. First, this review stands on the evidence-based points of view, providing clinic care rules and state-of-the-art treatment for the primary care physician while facing the DN. Then, this article starts in the blood sugar control, and follows by the pathophysiology, treatment option, and the potential harmful or controversial treatment in DN. We hope to provide the most appropriate treatment suggestion for DN. Finally, we emphasize on the sound cardiorenal protection of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 Inhibitors), and also announce the potential adverse events, such as ketoacidosis and urogenital infection risks. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 70-78)