

糖尿病腎病變與腎絲球疾病——如何診斷與處理此共病症

三軍總醫院 腎臟內科 王瑞麟 陳俊男 劉智軒 宋志建 許舜能

前言

糖尿病常常併發腎臟疾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)，並且是導致末期腎臟病(End-Stage Renal Disease, ESRD)的主要原因之一，在全球都是一個重要的公共衛生議題，對個人及整個社會經濟都帶來嚴重影響。台灣在此方面的情况尤為顯著，根據2023年美國腎臟資料系統(USRDS)年報，台灣2021年ESRD的發生率(522人/百萬人口/年)及盛行率(3,839人/百萬人口)依然是全球最高，且新發病例高達47.7%由糖尿病所導致¹。此外，台灣每百萬人接受透析治療的比率全球最高，達到每百萬人3,546例，因此慢性腎臟病在台灣的健保花費中排名第一，控制好糖尿病之腎臟相關併發症，將可大大減輕健保系統負擔。

由於糖尿病合併腎絲球疾病的診斷較為困難且容易被忽略，區分糖尿病腎臟疾病(DKD)和腎絲球腎炎對於選擇適當治療、預後評估和疾病控制至關重要²。

因此2024年全球改善腎臟病預後組織(The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)與美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)發表之臨床照護與治療準則，對於糖尿病患者出現非典型腎病變症狀時，如沒有視網膜病變、糖尿病病程短於5年、持續血尿或嚴重蛋白尿^{3,4}，應考慮轉介腎臟專科醫師或對其進行腎臟切片以明確診斷與治療，減緩腎功能惡化，並改善患者的預後。

糖尿病腎臟疾病定義

糖尿病造成腎臟損傷的早期臨床徵兆是白

蛋白尿，因此白蛋白尿便應用在糖尿病腎病的臨床篩檢及診斷上，即糖尿病腎臟疾病的定義為白蛋白尿的出現合併腎功能的惡化。國際兩大腎臟醫學組織(KDOQI & KDIGO)利用尿液白蛋白/肌酸酐比值Albumin-Creatinine Ratio (ACR, 單位: mg/g)依其程度分成三組，以< 30mg/g、30~300mg/g和> 300mg/g為分界值，其中ACR介於30~300mg/g時定義為微量白蛋白尿(microalbuminuria)，ACR大於300mg/g時則稱作巨量白蛋白尿(macroalbuminuria)⁵。需特別注意的是，當病人處於感染狀況下、檢查前有激烈運動、嚴重高血糖、心臟衰竭惡化等，皆有可能會造成短暫的白蛋白尿，唯有在3~6個月內三次尿液試驗中，有兩次呈現陽性才能診斷為白蛋白尿⁴。

糖尿病腎臟疾病診斷

在診斷糖尿病腎臟疾病(DKD)前，必須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，並排除其他可能的腎臟疾病，若出現許多「非典型」糖尿病腎病變的變化，則需要針對其他疾病做鑑別診斷。病史詢問圍繞著疾病的定義進行，包含蛋白尿以及腎功能惡化的速度快或慢、糖尿病罹病的時間是小於5年或大於10年等，基本上DKD的變化不論是在蛋白尿的增加還是腎功能的惡化都是「慢慢來」的，疾病時程大於10年，DKD的機會也較高；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糖尿病的預測率高達九成五，在第二型糖尿病則較低，只有六成五至七成^{4,6,7}，然

而，這一指標並非能完全準確地鑑別糖尿病腎病變與非糖尿病性腎臟病。所以要再加上實驗室檢查的輔助，若尿液分析中出現紅血球、白血球或尿圓柱(casts)，則需要考慮非糖尿病相關之腎病變的可能性⁸。

糖尿病腎病變臨床診斷的核心概念是腎臟結構（以白蛋白尿來評估），以及腎臟功能（以腎絲球過濾率來評估）。一般而言，在糖尿病患者裡若有持續性巨量白蛋白尿($ACR > 300\text{mg/g}$)，即可認定為DKD；若僅有持續性微量白蛋白尿，也就是ACR介在30至300mg/g之間，當伴隨有第一型糖尿病超過10年或糖尿病視網膜病變，亦可將其認定為DKD。至於ACR正常($< 30\text{mg/g}$)，以及持續性微量白蛋白尿卻無法符合上述條件的兩群病人，可先評估其腎絲球過濾率是否下降($< 60\text{ ml/min/1.73m}^2$)，來確定是否有CKD存在⁴。CKD合併DM的病人中，可以是單純的DKD，也可以是非糖尿病腎臟病(nondiabetic kidney disease, NDKD)合併DM，或者是DKD與NDKD兩者兼具，此時則需要施行腎臟切片檢查做精確區別診斷。

根據KDOQI建議CKD合併DM患者若有以下症狀，須提高NDKD的懷疑，進而評估腎臟切片的必要性，包括：1.未合併糖尿病視網膜病變；2.腎絲球過濾率快速惡化；3.快速增加之白蛋白尿或合併腎病症候群；4.多重尿液檢驗異常（如尿液檢查之紅血球、白血球或其柱狀體）；5.頑固型高血壓；6.合併系統性疾病之全身表現³。

糖尿病併發腎臟疾病比例與風險

由於糖尿病在台灣是導致腎臟疾病的主要原因，糖尿病患者常發展出糖尿病腎臟疾病，但除了糖尿病腎臟疾病，這些患者還可能會發生其他非糖尿病性腎臟病(NDKD)，尤其是腎絲球疾病。糖尿病患者發生腎絲球疾病的比例並非少見。

根據兩篇針對糖尿病患者腎臟切片檢查的大規模回顧性研究顯示，糖尿病患者中合併非糖尿病性腎臟病的比例可達63%至72.5%⁹⁻¹¹。其中高達20%為局部節段性腎絲球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)，其次為高血壓性腎硬化、急性腎小管壞死、A型免疫球蛋白腎病(IgA nephropathy)和膜性腎病變(membranous nephropathy, MN)。這些非糖尿病腎病變可能會與糖尿病腎病變併存或單獨存在^{12, 13}，在哥倫比亞大學的一項研究中，對於進行腎臟切片的糖尿病患者，只有37%患者單純由糖尿病而導致腎臟疾病(DKD)，36%病患為非糖尿病導致之腎臟病(NDKD)，剩下27%則同時存在糖尿病腎病變與非糖尿病性腎臟病⁹。

腎絲球腎炎種類

「腎絲球腎炎」一詞涵蓋了一群以免疫引導的損傷為特徵的腎臟疾病，該損傷作用於腎絲球基底膜、系膜或微血管內皮，導致血尿、蛋白尿和氮血症的發生。

腎絲球腎炎的病因可根據臨床表現進行劃分，範圍從嚴重蛋白尿($> 3.5\text{ g/天}$)併水腫達腎病症候群的標準，到以血尿和高血壓

為主而蛋白尿相對較輕的腎炎症候群¹⁴。腎病性腎絲球腎炎(nephrotic glomerulonephritis)常見類型包括微小腎病變(minimal change disease, MCD)、膜性腎病變(MN)、局部節段性腎絲球硬化(FSGS)、以及膜增生性腎絲球腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)等；腎炎性腎絲球腎炎(nephritic glomerulonephritis)則包含IgA腎病、鏈球菌感染後腎絲球腎炎、抗腎絲球基底膜疾病、快速進行性腎絲球腎炎(rapid progressive glomerulonephritis, RPGN)、狼瘡性腎炎和過敏性紫斑症所致的腎炎等。

另一種更廣泛的腎絲球腎炎分類方法，是根據潛在的免疫過程將其分為五種形式：免疫複合物、少免疫性腎炎(pauci-immune GN)、抗腎絲球基底膜抗體疾病、單株免疫球蛋白或C3顆粒狀沉積導致腎絲球病變¹⁵。

鑑別診斷糖尿病腎病變與腎絲球疾病

鑑別診斷糖尿病腎臟疾病(DKD)與腎絲球疾病在臨床上具有挑戰性，尤其是當糖尿病患者同時存在其他腎臟病變（如非糖尿病性腎臟病或原發性腎絲球疾病）時。腎臟切片檢查被視為區分糖尿病腎臟疾病與非糖尿病腎臟病的黃金標準⁴。糖尿病腎臟疾病的臨床表現通常與糖尿病病史有密切相關，患者會呈現持續性蛋白尿、腎功能下降，並常合併視網膜病變、神經病變、高血壓及心血管疾病等糖尿病併發症。相較之下，非糖尿病腎臟病的臨床表現往往較為多樣且非典型，包括糖尿病病程相對較短，缺乏糖尿病視網膜病變，以及腎功能快速

惡化等情況。此外，非糖尿病腎臟病患者出現大量蛋白尿伴隨腎病症候群、持續性血尿、其他系統性疾病或難以控制的高血壓。這些非典型特徵應引起臨床醫師的警覺，以考慮進一步的腎臟評估^{3,4}。

在2011至2019年進行的一項回顧性研究中，針對糖尿病患者進行腎臟切片檢查分析，研究發現僅根據血糖控制情況、糖化血色素(HbA1c)、蛋白尿水平等指標，難以有效區分糖尿病腎臟疾病與其他原發性腎絲球疾病。該研究強調，在糖尿病患者中，僅依靠臨床和實驗室指標無法精確區分糖尿病腎臟疾病與非糖尿病性腎臟病，這反應出腎臟切片檢查的重要性¹⁶。糖尿病腎病變(DKD)的腎臟切片，依據腎絲球病變分為以下四個階段：第一階段為腎絲球基底膜增厚(glomerular basement membrane thickening)；第二階段為基質增生(mesangial expansion)；第三階段為切片至少有一個確信的結節性腎絲球硬化(nodular glomerulosclerosis, 也就是Kimmelstiel-Wilson lesion)；第四階段為末期糖尿病腎絲球硬化(advanced diabetic glomerulosclerosis)，即超過50%的腎絲球發生廣泛的全腎絲球硬化(global glomerulosclerosis)。除了腎絲球的病灶表現外，還有入球小動脈及出球小動脈的玻璃樣變性(afferent and efferent glomerular arteriolar hyalinosis)、腎小管基底膜增厚(tubular basement membrane thickening)及間質膨脹(interstitial expansion)，皆是腎臟切片下能幫助鑑別診斷DKD與NDKD的病理證據^{2,17}。

在組織病理學特徵下，通過觀察血管和腎間質的變化，以及進行免疫螢光檢查，可以幫助區分DKD與NDKD。根據研究統計，DKD患者中合併中重度間質纖維化及腎小管萎縮(interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA)的比例顯著高於NDKD患者(60.9% vs. 38.9%)，顯示DKD患者的慢性病變程度更為嚴重。在血管變化方面，84.3%的DKD患者觀察到入球及出球小動脈的玻璃樣變性，而NDKD患者中僅23.9%有此特徵。大多數NDKD患者未見玻璃樣變性(38.9% vs. 7.2%)，這表明DKD患者的血管病變更為顯著。此外，免疫螢光檢查結果顯示，46.4%的DKD患者無免疫沉積，而NDKD患者更易出現C3沉積(31.4% vs. 15%)。

這些差異進一步支持了免疫螢光檢查與病理學特徵在區分DKD與NDKD中的重要性，並顯示出DKD患者在慢性病變與血管損傷方面更加嚴重²。

糖尿病併發腎絲球疾病處理原則

由於糖尿病患者併發原發性腎絲球腎炎在非糖尿病腎病變(NDKD)中佔有重要比例，糖尿病患者出現異常的腎臟病變表徵，應進行腎臟切片以確立診斷¹³。

2024年美國糖尿病協會(ADA)糖尿病治療的首要原則為結合健康生活方式、糖尿病自我管理教育及支持，並根據心血管、腎臟共病的存在與否，選擇降糖藥物。糖化血色素應維持在7%以下，以減少腎臟與其他糖尿病併發症的風險；RAAS抑制劑在糖尿病腎病變和腎

絲球疾病中都扮演著重要角色，可以減少蛋白尿、降低血壓，並延緩腎功能惡化；使用SGLT2抑制劑和GLP-1受體促效劑等藥物，除了改善血糖控制，還可以減少蛋白尿及降低腎功能惡化風險^{12, 18}。治療策略需考慮個體化的血糖和體重目標，每3-6個月調整治療計劃，以達到最佳的血糖控制及降低併發症風險。

治療糖尿病併發腎絲球疾病時，除了糖尿病腎臟疾病的標準治療，需要採用免疫抑制療法或其他針對性治療策略。局部節段性腎絲球硬化症的患者，特別是與肥胖相關的情況下，需考慮進行體重控制及使用免疫抑制劑¹⁹。慢性腎病患者則可能需要使用類固醇或免疫抑制劑來減輕腎臟的免疫反應。然而，對於糖尿病患者來說，應謹慎使用類固醇，因為類固醇可能加重高血糖及糖尿病併發症，優先選擇無類固醇的免疫抑制療法，以減少其副作用¹²。

結論

糖尿病併發腎臟疾病是導致末期腎病的主要原因之一，尤其在台灣其影響甚鉅。由於糖尿病患者常合併腎絲球疾病，對這類共病症的及早診斷和預後至關重要。非典型糖尿病腎病變的症狀應引起臨床醫師的重視，並考慮轉介至腎臟科醫師進行進一步評估，甚至腎臟切片檢查確診。透過個體化的治療策略，包括嚴格的血糖控制、適當的藥物使用以及針對腎絲球疾病的處理，可減緩腎功能惡化，改善患者的生活品質和長期預後，並減輕健保系統的負擔。

參考文獻

1. United States Renal Data System (USRDS). 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2023.
2. Prasad N, Veeranki V, Bhadauria D, et al: Non-diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: a changing spectrum with therapeutic ascendancy. *J Clin Med* 2023; 12(4): 1705.
3. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al: KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024; 105(4S): S117-S314.
4. American Diabetes Association Professional Practice C: 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Supplement_1): S219-S30.
5. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al: Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45(12): 3075-90.
6. Klein R, Zinman B, Gardiner R, et al: The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: the Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes* 2005; 54(2): 527-33.
7. Tone A, Shikata K, Matsuda M, et al: Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(3): 237-42.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2): 137-47.
9. Sharma SG, Bombach AS, Radhakrishnan J, et al: The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(10): 1718-24.
10. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, et al: Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007; 27(3): 322-8.
11. Kwon AG, Sawaf H, Portalatin G, et al: Kidney biopsy findings among patients with diabetes in the Cleveland Clinic Kidney Biopsy Epidemiology Project. *Kidney Med* 2024; 6(10): 100889.
12. Oliva-Damaso N, Mora-Gutiérrez JM, Bombach AS: Glomerular diseases in diabetic patients: implications for diagnosis and

management. *J Clin Med* 2021; 10(9): 1855.

13. Freeman NS, Canetta PA, Bomback AS: Glomerular diseases in patients with diabetes mellitus: an underappreciated epidemic. *Kidney360* 2020; 1(3): 220-2.
14. Kazi AM, Hashmi MF: Glomerulonephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560644/>.
15. Sethi S, Fervenza FC: Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(2): 193-9.
16. Kaya B, Paydas S, Kuzu T, et al: Primary glomerulonephritis in diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2021; 75(3): e13713.
17. Qi C, Mao X, Zhang Z, et al: Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 8637138.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee: 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Supplement_1): S158-S78.
19. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al: Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney international* 2001; 59(4): 1498-509. 🇹🇼

