

糖尿病腎臟病患者蛋白尿治療之最新進展

郎正麟

永和耕莘醫院內科部腎臟科

摘要

蛋白尿是糖尿病腎臟病進展及心血管事件的重要指標，傳統治療以腎素-血管張力素-醛固酮系統抑制劑為基礎，但殘餘風險仍不可忽視。近年研究揭示，鈉-葡萄糖共同轉運蛋白-2 抑制劑、非類固醇型醛固酮受體拮抗劑以及類升糖素勝肽-1 受體促效劑，除了能有效降低蛋白尿，亦可延緩腎功能惡化並減少心血管事件，為臨床治療帶來新契機。多重藥物策略與個人化治療逐漸成為趨勢，建議在既有基礎治療上，依病人狀況合併新興藥物，以期強化腎臟與心血管保護。未來臨床實務應重視早期介入與跨科別合作，以改善長期心腎預後並降低整體疾病負擔。

關鍵詞：糖尿病腎臟病 (Diabetic Kidney Disease)
蛋白尿 (Proteinuria)
鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)
非類固醇型醛固酮受體拮抗劑 (Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists)
類升糖素勝肽 -1 受體促效劑 (Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists)

前言

慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 是全球公共衛生的重要議題，據估計，全球約有超過 8-10% 的人口受到影響¹，其中相當比例的患者會逐步進展至腎衰竭並需要透析療法或接受腎臟移植。造成慢性腎臟病最主要的原因就是：糖尿病。糖尿病腎臟病 (Diabetic Kidney Disease, DKD) 的定義在於：糖尿病的患者再加上血液檢查腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≤ 60 mL/min/1.73m² 或合併白蛋白尿 (albuminuria) 異常。所以蛋白尿不僅是 DKD 的診斷與分期依據之一，更被視為疾病進展與心血管事件風險的重要預測指標²⁻⁶。臨

床上，尿蛋白排泄量的多寡，與腎絲球濾過率 (glomerular filtration rate, GFR) 的下降速度以及心血管併發症的發生率密切相關。

一般而言，蛋白尿的診斷依據多半是根據 24 小時尿液中的蛋白質量或微白蛋白的量來決定⁷⁻⁸。目前定義以 24 小時尿蛋白超過 150mg 或微蛋白尿超過 30mg，視為有意義的蛋白尿。不過因為收集檢體的方便性，我們可以利用單一次的尿液 (spot urine) 中的尿蛋白或尿的微蛋白，跟尿液中的肌酸酐來相比較算出；也就是一般常見的 UPCR (urine protein creatinine ratio) 或是 UACR (urine albumin creatinine ratio)。如果 UPCR 大於 500 mg/g 或 UACR 大於 300 mg/g，則進入了巨量蛋白尿的時期了。

在過去的數十年間，控制蛋白尿已成為減緩 DKD 進展的核心治療策略。目前根據大量的研究證明，包括適當的低蛋白飲食⁹⁻¹²，戒菸¹³⁻¹⁴，適量運動¹⁵⁻¹⁶；都可以減緩蛋白尿的進展和慢性腎臟病的惡化。早期的臨床試驗已顯示，血管張力素轉換酶抑制劑 (ACE inhibitors, ACEi) 與血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 能有效減少蛋白尿並延緩腎功能惡化。然而，即便在標準治療下，仍有相當比例的患者存在「殘餘蛋白尿」(residual proteinuria)，導致腎臟與心血管風險持續存在。

近年來，隨著鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑 (SGLT2 inhibitors) 與非類固醇鹽皮質激素受體拮抗劑 (non-steroidal MRAs) 等新興藥物的臨床證據不斷累積，蛋白尿治療的策略逐漸進入新紀元。這些新藥物除了改善血糖或心血管疾病的預後外，亦展現了顯著的腎臟保護效益，為臨床治療帶來新的契機。因此，本文將綜述目前主要藥物治療在 DKD 病人上蛋白尿管理中的角色，並探討治療策略的整體架構與未來發展方向。

致病機轉

蛋白尿的形成涉及腎絲球與腎小管多重病理機制，主要可歸納為以下幾個面向：

一、腎絲球高壓與過濾屏障損傷 (intra-glomerular hypertension and filtration injury)

高血壓或腎小球高灌流導致腎絲球內壓 (intra-glomerular pressure) 升高，進而增加蛋白質通過過濾膜。腎小球過濾屏障 (足細胞、基底膜與內皮細胞造成 podocytopeny) 受損後，選擇性降低，白蛋白等大分子更易滲出至尿液。

二、腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統亢進 (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS activation)

RAAS 活化會造成腎絲球出球小動脈收縮，加劇腎絲球高壓；同時誘發纖維化與發炎

反應，促進腎臟結構進一步破壞。

三、發炎與纖維化反應 (inflammation and fibrosis)

蛋白質濾出後刺激腎小管上皮細胞，釋放細胞激素與趨化因子。這些反應導致間質發炎與纖維化 (mesangial cell hypertrophy and proliferation)，惡化腎臟損傷，形成「惡性循環」。

四、腎小管再吸收負荷 (failure of renal tubule reabsorption)

異常大量的蛋白質進入腎小管後段，增加再吸收負擔。長期下來引起細胞應激與凋亡，加速腎功能惡化。

蛋白尿並非單純的「腎絲球漏蛋白」現象，而是包括了血流動力學改變、過濾屏障結構損害、RAAS 亢進及腎小管毒性等多重因素，最終共同導致 CKD 的進展。

現今藥物治療現況

一、腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統 (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制劑：包括了血管張力素轉換酶抑制劑 (ACEi) 和血管張力素受體阻斷劑 (ARB)

這一類藥物主要作用在透過阻斷血管收縮素 II 的效應，舒張腎絲球出球小動脈，降低腎絲球高壓；另外，可以降低腎絲球基底膜 (glomerular basement membrane) 張力，減少蛋白滲漏，進而降低尿蛋白。ACEi 是最早被證實能有效降低蛋白尿並延緩腎功能惡化的藥物，是控制蛋白尿最重要的基石。早期經典臨床試驗已顯示¹⁷⁻¹⁸，ACEi 能顯著降低糖尿病腎病變及非糖尿病腎臟病患者的蛋白尿量，並延緩 CKD 進展。但由於除了腎臟有 ACE 外，肺部也有；所以一部分的病人會因為肺泡的影響，用藥之後出現咳嗽的副作用；進而出現更專一性選擇的 ARB。ARB 與 ACEi 在作用機轉上相似，

皆透過抑制 RAAS 系統活化來達到腎臟保護效果。ARB 藉由阻斷血管張力素 II 與 AT1 受體的結合，減少血管收縮與醛固酮釋放，最終降低腎絲球壓力並減少蛋白尿。ARB 通常用於對 ACEi 無法耐受的患者（例如出現乾咳者）。大型試驗如 RENAAL 及 IDNT trials 皆證實 ARBs 在糖尿病腎病變中可有效減少蛋白尿並降低腎衰竭風險。

這一系列的藥物已經行之多年，在後續的藥物治療的臨床試驗中，大前提都是希望用足量的 ACEi 或 ARB，因為這些藥物可以明確地降低蛋白尿，也清楚藥物的副作用，是治療蛋白尿最基礎的治療藥物。

二、鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-glucose co-transporter inhibitor, SGLT2 inhibitors)

SGLT2i 最初被開發作為降血糖藥物，近年來大量臨床試驗與真實世界的研究顯示，對腎臟具有顯著且超越血糖控制的保護效果¹⁹⁻²⁰。此腎臟保護作用被認為源自多重機轉的整合效應，包括了血流動力學 (hemodynamic) 調控、代謝 (metabolic) 負荷的降低，以及抗發炎與抗纖維化 (anti-inflammation and fibrosis) 作用²⁰⁻²¹。

在血流動力學層面，SGLT2i 主要透過調節腎小管 - 腎絲球回饋機制 (tubuloglomerular feedback, TGF) 來改善腎絲球高壓狀態²⁰⁻²²。透過降低近端腎小管對葡萄糖與鈉的再吸收，藉由尿液排除多餘的糖份，進而達到糖尿病病患血糖控制的效果。不過研究發現：當釋出的鈉離子經過亨利氏環的上升段時，經由 JGA(juxtaglomerular apparatus) 改善腎小管 - 腎絲球回饋 (tubuloglomerular feedback)，進而誘發入球小動脈收縮，降低腎絲球內壓與過度過濾^{20,22}。此機轉可解釋 SGLT2i 使用初期常見的 eGFR 輕度下降 (dip) 現象，亦被視為其長期延緩腎功能惡化的關鍵基礎¹⁹⁻²⁰。此外，腎絲球內壓的降低有助於減輕 podocyte 張力與腎絲球基底膜損傷，進而減少蛋白尿且延緩腎絲球硬化進程^{19,23}。因為這個特殊機轉的發現，開始進行了許多重要

的臨床研究²⁴⁻²⁵。

在代謝層面，SGLT2i 能有效降低近曲小管細胞內的葡萄糖負荷，減少高糖環境所誘發的葡萄糖毒性與能量消耗²¹⁻²²。近曲小管為腎臟中對能量需求極高的區域，其再吸收功能需要大量 ATP 與氧氣支持；SGLT2i 降低再吸收負荷後，可改善腎皮質與髓質的氧合狀態，減輕腎臟缺氧壓力²²。同時，SGLT2i 促進脂肪酸氧化與酮體利用，使腎小管細胞能量代謝由高耗氧的葡萄糖代謝轉向效率較高的替代能量來源，進而改善粒腺體功能並減少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成^{21,23}。這些代謝層面的調整有助於維持腎小管上皮細胞結構與功能完整性，降低慢性腎臟病進展的風險^{19,23}。

在發炎與纖維化調控方面，越來越多基礎與臨床研究顯示 SGLT2i 具有直接與間接的抗發炎效果²⁶。SGLT2i 可抑制多條與腎臟慢性損傷相關的發炎訊號路徑，包括 NF- κ B、NLRP3 inflammasome 及 JAK-STAT 訊號，進而降低 TNF- α 、IL-1 β 與 IL-6 等促發炎細胞激素 (pro-inflammation cytokines) 的表現^{21,26}。此外，SGLT2i 亦可下調轉化生長因子 β (TGF- β) 及其下游促纖維化因子，抑制上皮 - 間質轉化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，減少腎間質纖維化與腎小管萎縮²⁶。這些抗發炎與抗纖維化作用，與其改善氧化壓力與代謝環境密切相關^{21,26}。

在臨床試驗上，首先是 canagliflozin 在 2019 年發表在 NEJM 的 CREDENCE study²⁷ (canagliflozin 100mg)：收案對象為 Type 2 DM + 蛋白尿 CKD (eGFR 30- $<$ 90 mL/min/1.73m²、UACR $>$ 300-5000 mg/g，RAAS 阻斷為背景治療) 的病人，結果發現在使用 canagliflozin 2 年半的追蹤下，其腎臟病的預後 (包括進展到腎衰竭 ESKD，腎功能惡化 doubling of serum creatinine 或 death from renal causes) 具有明顯的保護效果 (HR=0.66)，同時減少蛋白尿進展與心腎事件。之後，包括 dapagliflozin 與 empagliflozin 所做的研究，更將收案病人推展到非糖尿病的病人身上。DAPA-CKD²⁸

(dapagliflozin 10 mg) 收案條件為 CKD (含非糖尿病), eGFR 25-75 mL/min/1.73m²、UACR 200-5000 mg/g 的病患; 而 EMPA-KIDNEY²⁹ (empagliflozin 10 mg): 涵蓋更廣的 CKD 病人且近半數沒有糖尿病, 收案病人的條件包括: eGFR 20-<45 mL/min/1.73m² (不論 UACR) 或 eGFR 45-<90 mL/min/1.73m² 且 UACR ≥ 200 mg/g。2 篇的研究結果都顯著能降低腎衰竭 / 腎功能惡化 / 腎心死亡複合終點, 並減少白蛋白尿; 效益在「非糖尿病的 CKD 身上」同樣存在。所以目前的臨床試驗 (包括 CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) 一致證實使用 SGLT2i 能顯著降低蛋白尿, 延緩 CKD 進展, 達到保護腎臟的功能, 甚至可以降低心血管事件風險。因此, SGLT2i 已成為 ACEi/ARB 之外的治療新核心。

根據 2025 年美國糖尿病學會的指引 (ADA guideline), 在使用這類藥物初期, 白蛋白尿常在數週至數月內明顯下降 (臨床上以 UACR 下降 ≥ 30% 為合理目標, 特別是高度白蛋白尿者)。另一方面, 最明顯的是抽血中 eGFR 的變化, 使用開始的 2-4 週常見輕度可逆性 eGFR 「下切 (dip)」; 此時需要和病患好好的解釋, 但長期使用之後 eGFR 下降的長期斜率變平緩、腎臟病惡化的風險降低²⁸。這類藥物常見副作用在於生殖泌尿道黴菌感染、輕度利尿導致的低血壓或暈眩; 通常可透過衛教與調整利尿劑改善³⁰。目前在台灣已引進的 SGLT2 inhibitor 包括了 canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin。來自台灣健保資料庫與多中心回溯性研究顯示, SGLT2i 在慢性腎臟病與第二型糖尿病患者中, 與腎功能惡化風險降低、末期腎病及透析需求下降具有顯著相關性³¹⁻³³。此外, 台灣的臨床研究亦指出, SGLT2i 的使用並未增加急性腎損傷風險, 反而可能降低 AKI 發生率, 支持其在臨床上具有良好的腎臟安全性與保護潛力³⁴。這些本土臨床證據進一步強化了 SGLT2i 作為慢性腎臟病治療核心藥物的角色, 特別適用於亞洲與台灣族群的臨床情境³¹⁻³⁵。

自今年 (2025) 3 月開始, 健保已給付這一

類的藥物使用, 當病人參加「初期慢性腎臟病照護整合方案」或「全民健康保險末期腎臟病前期 (Pre-ESRD) 之病人照護與衛教計畫」之 CKD 病人, 在接受 dapagliflozin 或 empagliflozin 治療前應穩定接受最大耐受劑量的 ACEI 或 ARB 至少 4 週。起始治療 eGFR ≥ 25 且 ≤ 60 mL/min/1.73m² 加上 UACR ≥ 200 且 ≤ 5000 mg/g; 就可以一天一顆 SGLT2i 的藥物治療。排除條件包括: 第 1 型糖尿病, 已知為多囊腎、紅斑性狼瘡相關腎病, 或抗中性粒細胞胞漿抗體 (ANCA) 相關血管炎; 六個月內接受化療 / 免疫抑制治療或其他原發性或繼發性腎臟疾病的免疫治療; 器官移植病史; 急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風或 12 週內短暫性腦缺血發作; 12 週內冠狀動脈血運重建術。另外, 當藥物使用後 eGFR 下降至 ≤ 15 mL/min/1.73m² 則建議停藥觀察³⁶。

三、非類固醇鹽皮質激素受體拮抗劑 (non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRAs)

Mineralocorticoid Receptor (MR) 主要是屬於 steroid receptor family, 當出現高血糖, 高鹽或氧化壓力 oxidative stress 時, 身體分泌出的 hormone 包括 aldosterone 或 cortisol 就會結合到 MR, 進而啟動之後的 signal pathway: 包括 ROS (reactive oxygen species) 的上升和 NO (Nitric Oxide) 的下降, 影響了下游器官, 包括血管收縮及腎臟的發炎與纖維化³⁷⁻⁴⁰。傳統 MRAs (如 Spironolactone, Eplerenone) 能進一步抑制 RAAS 系統, 減少殘餘蛋白尿, 但使用上受限於高血鉀風險的副作用, 特別是在 CKD 的病人上。近年新型非類固醇 MRA (non-steroidal MRAs, 如 Finerenone) 屬於新一代的非類固醇類的醛固酮受體拮抗劑, 具有更高的受體選擇性與組織分布特性。它能阻斷醛固酮與受體結合, 進而抑制與纖維化、發炎相關的基因表達, 減少腎臟結構損傷。此機制使其在降低蛋白尿與延緩 CKD 進展上展現臨床價值, 同時副作用風險 (例如性荷爾蒙相關不良反應) 較傳統藥物低。

近年來，Finerenone 在 NEJM 發表了 2 個重要的臨床試驗：1. FIDELIO-DKD：主要是針對第二型糖尿病合併 CKD 且已有顯著蛋白尿的病人，在已足量使用 RAAS blockade (ACEi or ARB) 的嚴重蛋白尿的病人中，對於腎臟病惡化（包括 eGFR 的持續下降、腎衰竭及腎因性死亡）可以下降 18%，進一步對於心血管疾病事件的發生則可以下降 14%。而針對尿蛋白的預防則可看到 UACR 約 31% 的下降。副作用則以高血鉀的風險則處於可監測與控制的範圍⁴¹⁻⁴²。2. FIGARO-DKD：主要針對較早期蛋白尿的糖尿病病患中，同樣已足量使用 RAAS blockade 併用 ns-MRAs，分別對心血管疾病事件的發生（包括心肌梗塞、缺血性腦中風、心衰竭住院、與心血管疾病死亡）與腎臟的惡化，均可降低 13% 進而達到保護作用。所以 ns-MRAs 能在降低蛋白尿與腎臟、心血管事件風險方面帶來額外益處⁴³。FIDELITY 則整合了 FIDELIO-DKD 與 FIGARO-DKD 的病人，總共超過 13000 名的受試者分析，進而發現在第二型糖尿病病患合併 CKD 的情況下，finerenone 可以同時具有腎臟與心血管疾病的保護作用⁴⁴。

目前在台灣，這一類屬於自費藥物，主要適用在糖尿病合併 CKD 的蛋白尿病患；在已使用足量的 RAAS blockade 後，並用此類藥物達到腎臟與心血管的保護；起始的治療準則在於：血鉀 $K^+ \leq 4.8-5.0$ 且 $eGFR \geq 25 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 。不過在使用之前與使用過程當中，規則的監測血鉀以避免高血鉀的發生。另一方面，如同使用 SGLT2i 藥物一樣，使用開始的 2-4 週常見輕度可逆性 eGFR「下切 (dip)」；此時需要和病患好好的解釋，但長期使用之後 eGFR 下降的長期斜率變平緩、腎臟病惡化的風險反而可以降低⁴⁵。

四、類升糖素胜肽 -1 受體促效劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1r agonist)

這一類藥物最初用於控制第二型糖尿病，

後來也發展成治療肥胖與心血管疾病的藥物。不過研究發現，這類藥物不僅能降低血糖、體重與血壓，還可能對腎臟功能（特別是蛋白尿）有長遠保護作用。對腎臟的保護機轉包括了直接和間接的作用：直接的作用包含了抗氧化、抗發炎與抗纖維化；可能透過不同路徑減少腎絲球與腎小管內的損傷與纖維化進程。抑制高醣化終產物受器 (RAGE)：這可能是減少炎症、延緩糖尿病腎病進程的另一條路徑，與促進排鈉與降低腎絲球內壓力，有助於減緩腎功能惡化。除此之外，包括了降低血糖、體重與血壓：這些改善可減少腎臟的負擔與代謝壓力，進而延緩腎損傷⁴⁶⁻⁴⁸。

根據在 BMC 的 meta-analysis 顯示：GLP-1r agonist 可以顯著降低血清肌酸酐、提升 eGFR、降低尿白蛋白與 UACR⁴⁹。而另一篇在 85,000 多名參與者裡，使用 GLP-1 RAs 能降低腎衰竭風險 16%、腎功能惡化 22%，並在腎衰竭、惡化與死亡合併指標上總體減少約 19%。在 NEJM 發表的 FLOW study：針對 DKD 患者所設計的專項腎臟結果試驗，使用 Semaglutide 後，發現可以降低 eGFR 下降 ($\geq 50\%$)、進展至末期腎病 (ESKD) 或因腎/心血管死亡等合併腎臟不良事件達到約 24%。另外，同樣也具有心血管疾病預防的效果下降 18%⁵⁰。因此，GLP-1r agonist 提供除了降血糖與減重效果之外，對於 DKD 的治療給了新的篇章。不過目前在台灣，GLP-1r agonist 運用在 DKD 蛋白尿的治療上，仍屬於自費品項，如何運用此類藥物可以跟病患做進一步的討論。

治療策略與臨床實務

蛋白尿的治療核心在於「延緩慢性腎臟病的進展、同時降低心血管疾病的風險」。不過，臨床上也常遇過糖尿病合併蛋白尿的病人，其潛在問題反而是各種不同類型的腎臟發炎；包括了常見的膜性腎病變，抑或是因為自體免疫疾病造成的腎炎。因此在一般蛋白尿治療方法之下，需額外考慮做腎臟切片的可能性；這一點在臨床上病患依賴腎臟科醫師做專業的分析

表一、治療蛋白尿 (DKD) 藥物與臨床試驗摘要

藥物類別	代表藥物 / 主要試驗	收案對象 (條件)	主要腎臟結局 (數據)	常見副作用 / 監測項目
RAAS 抑制劑	ACEi (captopril, 1993); ARB (losartan, irbesartan) - RENAAL, IDNT(2001)	T2DM + 蛋白尿; 多為 eGFR >30	Captopril: 風險降低 48% (進展至雙倍肌酸酐或腎衰竭)。Losartan (RENAAL): ESKD/ 雙倍肌酸酐 HR 0.84。Irbesartan (IDNT): 腎複合終點 HR 0.80。	高血鉀、低血壓、腎功能初期下降; ACEi 常見咳嗽。需監測: 血鉀、eGFR、血壓。
SGLT2 抑制劑	Canagli flozin - CREDENCE (2019) Dapagli flozin - DAPA-CKD (2020) Empagli flozin - EMPA-KIDNEY (2022)	CREDENCE: T2DM, eGFR 30-90, UACR 300-5000 DAPA-CKD: eGFR 25-75, UACR 200-5000 (含非糖尿病) EMPA-KIDNEY: eGFR 20-45, 或 eGFR 45-90 且 UACR ≥200 (大量非糖尿病 CKD)	CREDENCE: 主要腎終點 HR 0.66。DAPA-CKD: HR 0.56, 腎保護效益含非糖尿病患者。EMPA-KIDNEY: HR 0.72, 顯著減少腎功能惡化 / ESKD。	泌尿道 / 生殖道黴菌感染、體液減少、起始 eGFR 下切。需監測: 體液狀態、腎功能、電解質。
非類固醇型 MRA (ns-MRA)	Finerenone - FIDELIO-DKD (2020)、FIGARO-DKD (2021)、FIDELITY (2022)	T2DM + CKD (UACR 升高、eGFR ≥25), 背景治療為 ACEi/ARB	FIDELIO: 腎複合終點 HR 0.82。FIGARO: CV 終點 HR 0.87, 腎終點趨勢改善 HR 0.87。FIDELITY: CKD progression HR 0.77; 腎衰竭 / ESKD 減少 20%, UACR 下降 32%。	高血鉀 (最主要); 需監測血鉀、腎功能。整體耐受性較佳, 無傳統 MRA 的荷爾蒙副作用。
GLP-1RA	Semaglutide - FLOW (2024)	T2DM + CKD (多樣 eGFR 與 UACR)	FLOW: 腎複合終點 HR 0.76; 顯著減少腎功能惡化與腎 / 心血管死亡 HR 0.8。	常見 GI 副作用 (噁心、嘔吐、便秘 / 腹瀉)、體重下降。需監測: 血糖、體重、腸胃耐受性。

與治療, 同時達到醫病共享決策 (shared decision making, SDM) 的目的。對於單純因糖尿病造成的蛋白尿, 在臨床實務中, 治療策略通常以分層、循序漸進的方式進行, 並依據患者合併症與耐受性調整, 見表一。根據 KDIGO 2022《糖尿病合併 CKD 管理》⁵¹ 與 KDIGO 2024《CKD 綜合指引》⁵², 目前的治療方針包括:

一、生活型態與基礎治療

在藥物治療前, 首先需強調生活型態介入, 包括限制鹽分攝取 (建議 < 5 g/日)、戒菸、控制體重、規律運動, 以及避免腎毒性藥物 (如 NSAIDs)。另外, 包括血壓、血糖與血

脂的嚴格控制也是降低蛋白尿的重要基礎。

二、藥物的治療

1. 第一線治療應以 RAAS 抑制劑為基礎, 並根據患者耐受性給予足量劑量。ACEi 或 ARB 被視為第一線的治療藥物, 無論是否合併糖尿病, 都應盡量給予所有有蛋白尿的患者。使用時需注意腎功能與血鉀的監測。若患者對 ACEi 無法耐受 (如出現乾咳的副作用), 則應改用 ARB。

2. 加入 SGLT2 inhibitors。在已使用 ACEi/ARB 仍存在殘餘蛋白尿的患者, 應考慮加入 SGLT2i。其不僅能進一步降低蛋白尿, 還能提

供心腎保護效果。在台灣，健保已開始給付用在 DKD 的蛋白尿病患，臨床實證已讓此類藥物成為第二層核心治療。

3. 考慮加入非類固醇型的醛固酮受體拮抗劑 (ns-MRAs)。若患者在 ACEi/ARB 與 SGLT2i 治療下仍有顯著蛋白尿，尤其是 DKD 患者，可考慮加入非類固醇型的 ns-MRA (如 Finerenone)。此類藥物能顯著減少殘餘風險，但需嚴格監測血鉀升高的副作用。

4. 在合適的患者中，可考慮進一步併用 GLP-1r agonist，以增強腎臟與心血管保護效果。GLP-1r agonist 列為 DKD 患者的降血糖、心血管與腎臟保護多重效益的選項之一；當 DKD 病患 (尤其有蛋白尿) 時，第一線推薦使用 SGLT-2i；若無法耐受或禁用，可考慮以 GLP-1r agonist 作為替代或強化治療。另外，也可以同時併用 RAS inhibitor，SGLT2 inhibitor 與 ns-MRA 的蛋白尿病人身上。

三、個人化與多學科治療

治療策略需依患者特性調整，例如糖尿病合併症、血鉀異常或心血管疾病風險。實務上，腎臟科醫師、心臟科醫師與內分泌科醫師的多學科合作，能確保蛋白尿治療最佳化。蛋白尿治療策略應以 RAAS 抑制劑為基石，逐步加上 SGLT2i、ns-MRAs 與 GLP-1r agonist，並搭配血壓、血糖、血脂的積極控制與生活型態管理。所以「多層次、個人化」的治療模式，已成為當前臨床實務的主要方向。

結論

蛋白尿是糖尿病腎臟病進展及心血管疾病風險的重要預測指標。臨床治療策略已從單純的 RAAS 抑制劑，逐步拓展至包含 SGLT2 抑制劑、非類固醇型醛固酮受體拮抗劑以及 GLP-1 受體促效劑的多層次整合模式。此一治療架構不僅能有效降低蛋白尿，亦能延緩腎臟功能惡化並減少心血管事件風險。未來臨床實務應強調早期介入、個人化治療與跨科別合作，以進一步提升患者的長期心腎健康與生活品質。

參考文獻

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395(10225):709-33.
2. Barzilay JI, Farag YMK, Durthaler J. Albuminuria: An Underappreciated Risk Factor for Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc* 2024;13(2):e030131.
3. Weinstock Brown W, Keane WF. Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4 Suppl 1):S8-13.
4. Claudel SE, Verma A. Albuminuria in Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Disorders: A State-of-the-Art Review. *Circulation* 2025;151(10):716-32.
5. Agrawal V, Marinescu V, Agarwal M, McCullough PA. Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(4):301-11.
6. Bloch MJ, Basile JN. Review of recent literature: Existing kidney disease classification guideline needs to incorporate degree of proteinuria with estimated glomerular filtration rate to more accurately predict cardiovascular and renal risk. *J Clin Hypertens* 2010;12(8):627-30.
7. Liu W, Su ZH, Wan QJ. Proteinuria selectivity index in renal disease. *Clin Chim Acta* 2024;552:117675.
8. Sharma S, Smyth B. From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Kidney Blood Press Res* 2021;46(4):411-20.
9. Mihalache A, Garneata L, Mocanu CA, Simionescu TP, Mircescu G. Low-salt low-protein diet and blood pressure control in patients with advanced diabetic kidney disease and heavy proteinuria. *Int Urol Nephrol* 2021;53(6):1197-207.
10. Garneata L, Mocanu CA, Simionescu TP, Mocanu AE, Dragomir DR, Mircescu G. Low Protein Diet Reduces Proteinuria and Decline in Glomerular Filtration Rate in Advanced, Heavy Proteinuric Diabetic Kidney Disease. *Nutrients* 2024;16(11):1687.
11. Li Q, Wen F, Wang Y, et al. Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther* 2021;12(1):21-36.
12. Garneata L, Mocanu CA, Mircescu G. Low-Protein Diets Could Be Effective and Safe in Elderly Patients with Advanced Diabetic Kidney Disease. *Nutrients* 2024;16(14):2230.
13. Matsumoto A, Nagasawa Y, Yamamoto R, et al. Cigarette smoking and progression of kidney dysfunction: a longitudinal cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2024;28(8):793-802.
14. Jaimes EA, Zhou MS, Siddiqui M, et al. Nicotine, smoking, podocytes, and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(3):F442-53.
15. Li RY, Guo L. Exercise in Diabetic Nephropathy: Protective Effects and Molecular Mechanism. *Int J Mol Sci* 2024;25(7):3605.
16. Febles RM, Miranda DM, Perera CCC, et al. Therapeutic Exercise on Metabolic and Renal Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Nephron* 2024;148(2):85-94.

17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
18. 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(12):861-9.
19. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):22-31.
20. Cherney DZ, 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(5):587-97.
21. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care* 2020;43(3):508-11.
22. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(6):317-36.
23. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139(17):2022-31.
24. Jordan L, Gaita L, Timar R, Avram V, Sturza A, Timar B. The Renoprotective Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i)-A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2024;25(13):7057.
25. Seidu S, Alabraba V, Davies S, et al. SGLT2 Inhibitors - The New Standard of Care for Cardiovascular, Renal and Metabolic Protection in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2024;15(5):1099-124.
26. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2019;62(7):1154-66.
27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306.
28. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46.
29. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27.
30. Yau K, Dharria A, Alrowiyti I, Cherney DZI. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int* 2022;7(7):1463-76.
31. Shao YJ, Chen WT, Yu SM, et al. Investigation of cardio-renal outcomes and incidence of genitourinary tract infection after combined SGLT2 inhibitor and ACEI/ARB use in patients with chronic kidney disease stages 3-5: A real-world retrospective cohort study in Taiwan. *Int J Med Sci* 2024;21(11):2109-18.
32. Huang B, Yen CL, Wu CY, et al. SGLT2 inhibitors reduce the risk of renal failure in CKD stage 5 patients with Type 2 DM. *Sci Rep* 2025;15(1):5872.
33. Lin HJ, Shih PY, Tsai SC, et al. Risk of CKD among patients with DM taking diuretics or SGLT2i: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024;25(1):24.
34. Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ, et al. Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and the Incidence of Acute Kidney Injury in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2023;6(2):e230453.
35. Lee YC, Wu LC, Wu VC, Chang CH. Comparative Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing Chronic Kidney Failure and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. *Am J Kidney Dis* 2025;86(3):301-13.
36. 中央健保局「藥品給付規定」修訂對照表 第2節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs
37. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* 2014;4(3):965-94.
38. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol* 2017;58(1):R33-57.
39. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):1050-60.
40. Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(10):1051-60.
41. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219-29.
42. Rossing P. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(12):1696-8.
43. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24):2252-63.
44. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43(6):474-84.
45. López-Martínez M, León-Román J, Suárez E, et al. Real-World Impact of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetes and CKD. *Int J Mol Sci* 2025;26(23):11584.
46. Yu JH, Park SY, Lee DY, Kim NH, Seo JA. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions. *Kidney Res Clin Pract* 2022;41(2):136-49.

47. Sourris KC, Ding Y, Maxwell SS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation. *Kidney Int* 2024;105(1):132-49.
48. Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(6):233.
49. Li W, Liang X, Sun N, Zhang D. Influence of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal parameters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2025;25(1):124.
50. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024;391(2):109-21.
51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1-127.
52. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117-314.

Recent Advances in the Management of Proteinuria in Patients with Diabetic Kidney Disease

Cheng-Lin Lang

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine
Yonghe Cardinal Tien Hospital*

Proteinuria is a key marker of diabetic kidney disease progression and cardiovascular risk. While renin-angiotensin-aldosterone system inhibition remains the cornerstone of therapy, many patients experience residual albuminuria and ongoing cardiorenal complications. Recent clinical evidence highlights the benefits of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, which have been shown to reduce proteinuria, slow renal function decline, and lower cardiovascular events. These findings have reshaped treatment strategies toward multidrug regimens and individualized care, with emerging guidelines recommending stepwise addition of these agents on top of RAAS blockade. Early initiation, careful patient selection, and interdisciplinary collaboration are increasingly emphasized to optimize outcomes and mitigate long-term kidney and cardiovascular burden.