

國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所

博士論文

Graduate Institute of Clinical Medicine

College of Medicine

National Taiwan University

Doctoral Dissertation

第 2 型糖尿病病患腎功能惡化之新型預測模式的發展

Development of novel prediction models for renal
function deterioration in patients with type 2 diabetes

林志弘

Chih-Hung Lin

指導教授：莊立民教授

Advisor: Professor Lee-Ming Chuang

中華民國 112 年 7 月

July 2023





國立臺灣大學博士學位論文
口試委員會審定書

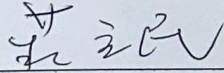
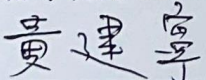
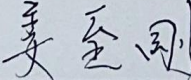
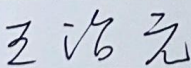

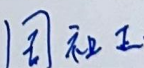
PHD DISSERTATION ACCEPTANCE CERTIFICATE
NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

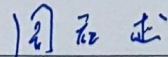
第 2 型糖尿病病患腎功能惡化之新型預測模式的發展
Development of novel prediction models for renal function
deterioration in patients with type 2 diabetes

本論文係林志弘君（學號 D02421011）在國立臺灣大學臨床醫學研究所完成之博士學位論文，於民國 112 年 6 月 5 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

The undersigned, appointed by the Graduate Institute of Clinical Medicine of National Taiwan University on 5/6/2023, have examined a PhD dissertation entitled above presented by CHIH-HUNG LIN (student ID D02421011) candidate and hereby certify that it is worthy of acceptance.

口試委員 Oral examination committee:

 _____ (指導教授 Advisor)	_____	_____
 _____	 _____	_____
 _____	 _____	 _____

系主任/所長 Director:  _____



謝辭

當委員告訴我口試通過的那一瞬間，長久懸在心中的大石，終於得以放下；過去數年間的經歷開始一幕幕在眼前浮現，令人不禁百感交集。

回首這趟博班旅程，途中免不了各樣坎坷：由於過去有限的研究經驗，許多的知識及技術都需要從頭學習；實驗操作時也經常遭遇各種失誤挫折，以至於往往花費了許多時間，卻一無所獲。加上過程中遭遇了職務的變動，臨床工作的壓力，以及合作的種種不順利，眼見日子一天天過去，研究進度卻遲遲沒有進展，情緒也不免陷入低潮；在一個個輾轉難眠的夜裡，也常常會質疑自己，真的適合做研究嗎？多虧擔任指導的莊立民教授不辭辛勞，循循善誘，給我諸多提點，讓我最終得以整理心中的千頭萬緒，將方向聚焦到糖尿病腎臟病的診斷方法上，總算在經過了一段不短時間的努力後，心血方得以開花結果。

若是問我，花費了這麼多時間心力讀博班，究竟得到了什麼？我覺得能獲得學位，以及提出新的學術發現固然重要，但更重要的是經由這個過程，讓我懂得如何經由臨床的「觀察」來提出具體的科學「問題」，以及如何利用科學的方法來「回答」；也讓我有機會磨練學術研究所需要的技巧、耐心及毅力。

這段旅程，要謝的人實在太多：最要感謝的當屬莊立民教授的悉心指導；感謝臨醫所各位老師的諄諄教誨；感謝張恬君醫師及張以承醫師提供研究的材料及實驗設計的建議；感謝各位口試委員給予的提醒及勉勵；感謝翠蓮、曉薇、宏錦、千榕、鷹中、敬詠、黃國棟先生及各位實驗室夥伴的協助；感謝家人給予我的支持；感謝繆思賦予我靈感及活力。因為有您們，方能讓我克服旅途上的種種崎嶇及困難；而今後我也會帶著您們的祝福及期許，往人生及研究的路途上繼續邁進。

林志弘 謹誌

2023/7/31



中文摘要

隨著糖尿病腎病變盛行率的快速成長，其對個別病患健康及整體醫療系統均構成了重大的挑戰。如何能早期診斷，早期介入一直是糖尿病腎病變臨床照護上的重點。然而，糖尿病腎病變的致病機轉十分複雜；而現行的臨床診斷方式有其侷限存在。因此，本研究的目的，除了藉由文獻回顧，梳理近期糖尿病腎病變診斷方式的進展外，亦希望探索出有潛力的新穎生物標記；並且由現行的臨床常規檢查中，找出新的數據應用方式，以期能建立預測第 2 型糖尿病病患腎功能惡化的新型模式，進而有助於糖尿病腎病變的早期防治。

第一部分：以血紅素糖化指數做為低慢性腎臟病風險第 2 型糖尿病患腎功能惡化之預測方法

現行對於慢性腎臟病的預測因子的了解多半來自風險較高的族群，其是否能完全應用在低風險族群先前並不清楚。在一個有 780 位低慢性腎臟病風險第 2 型糖尿病患研究世代中，吾人發現到利用描述個體糖化血色素的實測值以及估計值之間差距的血紅素糖化指數，可預測腎功能快速下降的情形；同時縱向資料分析結果，亦顯示血紅素糖化指數與腎絲球濾過率估算值預測變化呈負相關性。

第二部分：以追蹤間白蛋白尿的變異度做為第 2 型糖尿病患腎功能惡化之預測方法

個體白蛋白尿嚴重程度的變異在糖尿病患是常見的現象；然而先前並不確定此種現象在第 2 型糖尿病患是否具有臨床重要性。利用一個有 1008 位第 2 型糖尿病患的回溯性世代，吾人設計出了蛋白尿變異度積分來描述個體追蹤間白蛋

白尿的變異度，並發現蛋白尿變異度積分可增進預測模式對於腎功能惡化研究終點的鑑別能力；而在另一個有 310 位第 2 型糖尿病患的獨立驗證世代中，吾人則展示出了較高的蛋白尿變異度積分，可預測 5 年後的腎功能惡化狀況。

吾人至目前的研究成果，雖然對現行糖尿病腎病變預測模式的改進有所助益，但仍有許多有待完善之處。今後若要繼續發展理想的預測模式，則需將整個疾病的病程發展納入考量—包括背景因素、與致病機轉有關的指標（包含開發新穎之生物標記）、以及臨床表現型的測量，經由全面性的評估，方能對病患的腎功能變化做出更及時、更準確的預測，最終進而能達成對糖尿病腎病變防治的早期預防目標。

關鍵字：第 2 型糖尿病、糖尿病腎病變、血紅素糖化指數、蛋白尿變異度積分、新穎生物標記

英文摘要



The rapid-growing prevalence of diabetic kidney disease (DKD) has become a major burden to patient health as well as global healthcare system. It is of great clinical importance to have prompt diagnosis and intervention of DKD. However, the pathogenesis of DKD is extremely complicated, and there are limitations in current diagnostic methods. The aim of the present study is to establish new models for prediction of renal function deterioration in patient with type 2 diabetes (T2D). In addition to reviewing recent literature about new biomarkers for the diagnosis of DKD, we also attempted to develop new applications of routine clinical parameters, as well as exploring the potential of novel diagnostic biomarkers, to build more comprehensive prediction models for DKD.

Part one: using hemoglobin glycation index (HGI) as a predictor of renal function deterioration in patients with T2D and a low risk of chronic kidney disease (CKD)

Current knowledge about predictors of CKD mostly came from individual in higher risk stratifications. It was not clear whether these predictors could be extrapolated to patients with low CKD risk. In a cohort of 780 patients with T2D and a low risk of CKD, we demonstrated that HGI, which is used to describe the discrepancy between and measured glycated hemoglobin, can independently predict renal function deterioration. The analysis of longitudinal data also showed that HGI correlates negatively to estimated annual change of estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Part two: using visit-to-visit variability of albuminuria as a predictor of renal function deterioration in patients with T2D.

Variation in the severity of albuminuria is a common finding in patients with diabetes. However, the clinical importance of such phenomenon in patients with T2D was not clear. In a retrospective cohort of 1008 patients with T2D, we developed the albuminuria variability score (AVS) to describe the visit-to-visit variability of albuminuria in a single individual. We found that AVS improves the discriminative power of existing models for renal function deterioration endpoints. In another independent validation cohort of 310 patients with T2D, we demonstrated that high AVS can independently predict 5-year renal function deterioration.

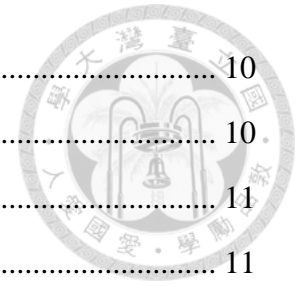
In summary, the above-mentioned findings have shed light on the improvement of prediction models of DKD. To have a more comprehensive evaluation, the development of future prediction model should consider predictors from aspects of background genetics, environment factors, pathogenesis, novel biomarkers and clinical phenotypes, so that prompt diagnosis and early intervention of DKD can be made possible.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic kidney disease, hemoglobin glycation index, albuminuria variability score, novel biomarkers



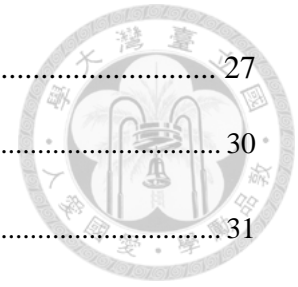
目錄

口試委員會審定書.....	i
謝辭	ii
中文摘要	iii
英文摘要	v
目錄	vii
表目錄	x
圖目錄	xi
第一章 研究背景及目的.....	1
1.1 糖尿病的慢性併發症及其臨床重要性.....	1
1.2 糖尿病腎病變：致病機轉.....	2
1.3 糖尿病腎病變：現行臨床診斷方式及預測模式的侷限.....	3
1.4 研究目的.....	5
第二章 新型糖尿病腎病變診斷方式之回顧.....	6
2.1 單一生物標記.....	6
2.2 特定基因之先天變異或後天表觀遺傳改變.....	6
2.3 微核糖核酸.....	7
2.4 蛋白質體學及代謝體學之應用.....	7
第三章 以血紅素糖化指數做為低慢性腎臟病風險第 2 型糖尿病患腎功能惡化之 預測方法.....	9
3.1 背景.....	9
3.2 研究方法.....	10



3.2.1	研究世代的建立	10
3.2.2	數值測量及資料收集	10
3.2.3	血紅素糖化指數	11
3.2.4	研究定義及試驗終點	11
3.2.5	統計方法	12
3.3	結果	13
3.3.1	研究世代於基準點的臨床特徵	13
3.3.2	基準點血紅素糖化指數對腎功能變化的預測能力	13
3.3.3	血紅素糖化指數與腎絲球濾過率估算值預測變化在縱向資料中的關聯性	15
3.4	討論	16
第四章	以追蹤間白蛋白尿的變異度做為第 2 型糖尿病患腎功能惡化之預測方法	19
4.1	背景	19
4.2	研究方法	20
4.2.1	研究世代的建立	20
4.2.2	數值測量及資料收集	20
4.2.3	白蛋白尿變異度積分	21
4.2.4	研究定義及試驗終點	21
4.2.5	統計方法	22
4.3	結果	23
4.3.1	研究世代於基準點的臨床特徵	23
4.3.2	白蛋白尿變異度積分計算標準之訂定	24
4.3.3	白蛋白尿變異度積分與試驗終點的相關性	25
4.3.4	白蛋白尿變異度積分與腎絲球過濾率估算值年平均變動值的關係	25
4.3.5	高白蛋白尿變異度積分可預測 5 年後的腎功能惡化狀況	26
4.3.6	白蛋白尿變異度積分與血紅素糖化指數的關聯性與合併運用可能性之探索	27

4.4 討論.....	27
第五章 結論及未來展望.....	30
參考文獻.....	31
附錄 93	
Group-based trajectory modeling (GBTM) 的執行方法.....	93
中英對照表.....	94
發表論文清冊.....	97



表目錄



表 1 : 台灣地區糖尿病的盛行率	52
表 2 : 有臨床應用潛力的糖尿病腎臟病單一新穎生物標記	53
表 3 : 各種微核醣核酸在糖尿病腎臟病的表現情況	54
表 4 : 代謝體學於糖尿病腎臟病診斷的可能應用	55
表 5 : 參加者在基準點的各项數值	56
表 6 : 各個試驗終點於每次追蹤的剩餘參加者人數及事件發生數	59
表 7 : 高對低血紅素糖化指數組於各個試驗終點之粗及調整後風險比	61
表 8 : 兩個研究世代於基準點的相關資料	63
表 9 : 以不同追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異切點定義出的白蛋 白尿變異度積分組中，試驗終點發生的次數（百分比）	66
表 10 : 高對低白蛋白尿變異度積分組對各試驗終點鑑別力的 AUROC 分析結果	68
表 11 : 在模式建立世代中，加入不同預測因子對各試驗終點鑑別力的 AUROC 之改進程度	70
表 12 : 各個獨立變項與腎絲球過濾率估算值年平均變動值的關係	72



圖目錄

圖 1	：台灣地區糖尿病腎臟病盛行率的變化.....	74
圖 2	：糖尿病腎臟病於近端腎小管產生的變化.....	75
圖 3	：糖尿病腎臟病的致病機轉之一.....	76
圖 4	：糖尿病腎臟病的致病機轉之二.....	77
圖 5	：腎絲球過濾率估算值的計算公式.....	78
圖 6	：理想中預測模式的建立 (A) 與實際的狀況 (B).....	79
圖 7	：糖化血色素預估值與空腹血糖的關聯性.....	80
圖 8	：本研究參加者的血紅素糖化指數分布狀況.....	81
圖 9	：本研究以 Kaplan–Meier 法計算出於各試驗終點的生存曲線... 82	
圖 10	：不同程度的白蛋白尿在不同血紅素糖化指數所預估出的 1 年 (A) 或 3 年間 (B) 腎絲球過濾率估算值預測變化.....	83
圖 11	：模式建立世代及驗證世代的建立流程.....	84
圖 12	：白蛋白尿變異度積分的計算範例.....	85
圖 13	：模式建立世代中腎絲球過濾率估算值變動趨勢的分組.....	86
圖 14	：以白蛋白尿變異度積分及變異係數高低分組在模式建立世代及 驗證世代中對試驗終點的鑑別及預測結果.....	87
圖 15	：白蛋白尿變異度積分在不同腎絲球過濾率估算值所預估出的腎 絲球過濾率估算值年平均變動值.....	88
圖 16	：以 Kaplan–Meier 法計算的出的白蛋白尿變異度積分分組生存 曲線.....	89
圖 17	：驗證世代中白蛋白尿變異度積分與血紅素糖化指數的關聯性	90
圖 18	：白蛋白尿變異度積分與血紅素糖化指數所可能代表的不同意義	

圖 19：理想的糖尿病腎病變預測模式

91

92





第一章 研究背景及目的


1.1 糖尿病的慢性併發症及其臨床重要性

自從 3000 多年前首次出現於古埃及的文獻中¹，糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 此一因人體無法有效利用血液中的葡萄糖，而導致血糖長期升高所引起的慢性病，一直如影隨形的與人類文明共同進展增長。以致病機轉來看，糖尿病主要可分為因胰島素絕對缺乏所引起的第 1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D) ，以及由胰島素阻抗性所引起的第 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D) 。近年來，隨著全球的經濟成長及生活型態的日漸西化，糖尿病患人數，尤其是第 2 型糖尿病的罹病者，亦隨之快速增加：根據國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 於 2021 年所公布的統計，全球成年的糖尿病患人數已達到 5.37 億人，預計於 2045 年時將增長至 7.83 億人²。在台灣地區，自 2005 年至 2014 年，糖尿病的發生率增加了 19%，病患總人數增加了 66%；而在 20 - 79 歲的年齡層中，糖尿病的盛行率則增加了 41%³。根據我國衛生福利部的統計，2021 年台灣地區 18 歲以上人口中糖尿病的盛行率已逼近 10% (表 1)⁴。面對糖尿病盛行率如此大幅度的增加，各種與糖尿病相關的慢性併發症，亦對公共衛生、醫療資源乃至於病患的生活品質造成了重大的衝擊和影響。糖尿病的慢性併發症，主要肇因病患基因的易感受性 (susceptibility) ，外加長期的血糖不穩定，以及其他的代謝風險因子，如血壓及血脂的控制不當，所導致的血管傷害；依影響的血管不同，可區分為大血管 (macrovascular) 及小血管 (microvascular) 併發症⁵。大血管併發症包括心血管疾病 (cardiovascular disease) 、腦血管疾病 (cerebrovascular disease) 及周邊動脈阻塞疾病 (peripheral arterial occlusive disease, PAOD) 等；小血管併發症則包括視網膜病變 (retinopathy) 、糖尿病腎病變 (diabetic kidney disease) 及神經病變 (neuropathy)

等。其中糖尿病腎病變更是全世界目前引起慢性腎臟病 (chronic kidney disease) 及末期腎臟病 (end-stage kidney disease) 的首要原因⁶⁻⁹。在台灣地區，自 2005 年至 2014 年，糖尿病腎病變的盛行率從 10% 上升到了 18% (圖 1)¹⁰。對於此一造成全民健康重大危害的現象，如何能早期偵測出糖尿病腎病變的發生，以便能早期介入，避免或延緩病患腎功能的下降，已是目前糖尿病研究備受重視的重要領域。

1.2 糖尿病腎病變：致病機轉


糖尿病腎病變的致病機轉十分複雜，牽涉到血糖、血脂及血壓等多重層面對構成腎元 (nephron) 的各個單位—包含腎絲球 (glomerulus)、足細胞 (podocyte)、系膜 (mesangium) 及腎小管 (renal tubule) 等部分—所造成的影響：在糖尿病腎病變的早期，伴隨著第 1 型及第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 (sodium-glucose cotransporter-1 / sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-1 / SGLT-2) 及第 3 型鈉-氫交換蛋白 (sodium-hydrogen exchanger 3, NHE-3) 的表現增加¹¹，近端腎小管對於尿液中的葡萄糖及鈉離子的再吸收增加，導致抵達位於近腎絲球器 (juxtaglomerular apparatus, JGA) 的緻密斑 (macula densa) 的鹽分減少，進而經由腎小管腎絲球回饋 (tubuloglomerular feedback, TGF) 的機制，使得腎素 (renin) 及血管張力素 (angiotensin) 的分泌增加，引起腎絲球入球小動脈 (afferent arteriole) 的擴張及出球小動脈 (efferent arteriole) 的收縮，造成腎絲球內壓力升高，以及超灌流 (hyperperfusion) 及超過濾 (hyperfiltration) 的現象 (圖 2)^{12,13}。而長期血糖及血脂的不穩定，會導致體內氧化壓力 (oxidative stress) 及發炎反應的產生，並透過糖化終產物 (advanced glycation end products, AGEs)、多元醇 (polyol)、己胺醯 (hexosamine) 及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 等不同途徑的作用，導致包含乙型轉形生長因子 (transforming growth factor β , TGF- β)、血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、介白素-1 (interleukin-1, IL-1)、介白素



-6 (interleukin-6, IL-6) 以及腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等不同生長因子及細胞激素 (cytokine) 的分泌增加 (圖 3) ¹⁴。經由生長因子及細胞激素的刺激，腎元的結構會產生進一步的改變：包括腎絲球及腎小管基底膜 (basement membrane) 的增厚，以及系膜組織的擴張 ¹⁵。隨著病程的進展，腎絲球基底膜中帶有負電荷的蛋白多醣 (proteoglycan) 開始流失，足細胞及腎小管細胞因受損而導致功能異常，白蛋白 (albumin) 滲漏到尿液中的程度逐漸加重，而產生白蛋白尿 (albuminuria) ¹⁶。最終，組織變化進入不可逆轉的階段：包括系膜組織的持續擴張、腎小管間質組織 (tubulointerstitial tissue) 的病變及腎絲球小動脈的玻璃樣變性 (hyalinosis)，將導致腎元因纖維化 (fibrosis) 和硬化 (sclerosis) 而失去功能；而隨著失去功能的腎元增加，病患的腎功能則開始下降，最終進入慢性，乃至於末期腎臟病的階段 (圖 4) ^{15,17}。

1.3 糖尿病腎病變：現行臨床診斷方式及預測模式的侷限

目前，糖尿病腎病變的臨床診斷，主要依據病患腎臟功能的評估，以及腎損傷生物標記 (biomarker) 的偵測：考慮到檢測方法的可行性及便利性，前者通常為基於病患血清肌酸酐 (creatinine) 濃度，經 modification of diet in renal disease (MDRD) ¹⁸ 或 chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) ¹⁹ 公式所計算出的腎絲球濾過率估算值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) (圖 5)；後者則通常為病患隨機尿液樣本中白蛋白與肌酸酐比值 (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) ²⁰。而慢性腎臟病嚴重度的分期，亦是依據上述的兩個數值來進行 ²¹。儘管血清肌酸酐的測定已有標準化方法，但由於肌酸酐為肌肉的代謝產物，其濃度仍會受到病患肌肉量，以及飲食中肉類攝取量多寡的影響 ^{22,23}。相較於肌酸酐，血漿蛋白中的胱蛋白 C (cystatin C) 則是由人體內所有有核細胞以穩定速率產生。由於胱蛋白 C 的分子量小 (13.3 kDa)，且在生理 pH 值中帶正電荷，因



此可以自由地從腎絲球完全過濾，並在近端腎小管會幾乎完全再吸收及代謝；再者，胱蛋白 C 的濃度並不會受到病患肌肉量的多寡、感染、肝臟疾病或發炎反應等影響，並且與腎絲球過濾率有很好的關聯性^{24,25}。研究亦發現，當病患的腎功能尚未明顯降低時（腎絲球過濾率仍大於 60 mL/min/1.73 m²），以胱蛋白 C 來計算腎絲球過濾率估算值，會比用肌酸酐來計算更加準確^{26,27}。因此胱蛋白 C 被認為可能是偵測早期糖尿病腎病變腎功能變化的理想標記。然而胱蛋白 C 測量值的內在變異度 (intra-individual variability) 較大²⁶，且其成本亦較高。故要在臨床上大規模的應用，甚至取代血清肌酸酐的地位，上述的問題仍有待克服。

長期以來，白蛋白尿一直被視為腎臟損傷—特別是腎絲球—的典型生物標記。由於其執行的便利性，以及定量方法的標準化，尿液白蛋白與肌酸酐比值的測量，可說是現今糖尿病腎病變篩檢的標準流程。然而有許多狀況：包括運動、飲食型態、發燒、感染、心衰竭、女性生理期、血糖或血壓過高等，都有可能改變尿液中白蛋白的排出量²⁸；而糖尿病腎病變所影響的結構，可能也未必然都包括腎絲球：過去的研究發現，無論是第 1 型或第 2 型糖尿病導致的腎病變，都有一定比例的病患，在偵測到腎功能的下降前，沒有白蛋白尿的產生²⁹⁻³¹。由於白蛋白尿主要反映腎絲球的損傷，一旦糖尿病腎病變影響的組織是以腎小管或其他部位為主，僅單純以白蛋白尿嚴重度作為腎損傷生物標記，必然會影響到診斷的敏感性。

在臨床上，經常會使用由 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 所提出，依腎絲球過濾率估算值及白蛋白尿嚴重程度所制定的分級方式，來評估病患慢性腎臟病進展的風險高低²¹。根據流行病學調查，若依據上述分級，則在現實世界中，有超過一半的病患是屬於低風險族群³²。此狀況暴露出了一個潛在問題：即以往許多對慢性腎臟病風險因子的認知及預測模式的發展，都是源自於風險較高的病患身上^{33,34}；而這些成果是否能完全外推至不同風險族群，答案並不明確。再者，現行預測模式所運用的風險因子，其評估方式多半是橫向的單一測量。此方法雖然顧及了臨床上應用的便利性，但卻無法評估風險因子於橫向觀測時存在的

差異，或縱向觀測時出現的變動，對預測結果的影響（圖 6）。因此，如何能改進上述預測模式的侷限，改進腎功能預測模式的準確性，是有其臨床價值的。



1.4 研究目的

目前，對糖尿病腎病變的臨床診斷及預測模式，仍有其侷限存在。因此如何改善，進而有助於早期介入，延緩乃至於反轉病程的惡化，實在是至關重要。因此，本研究的目的，在於探究糖尿病病患腎功能惡化的早期預測方法：除了回顧文獻，了解近期糖尿病腎病變診斷方式的演進以外，吾人亦嘗試尋求新穎的生物標記；並由現行的臨床常規檢查中，找出新的數據應用方式，以期能建立預測糖尿病病患腎功能惡化的新型模式，進而有助於糖尿病腎病變的早期防治。




第二章 新型糖尿病腎病變診斷方式之回顧

2.1 單一生物標記

除了上述之腎絲球濾過率估算值及尿液白蛋白與肌酸酐比值，關於其他生物標記是否能應用於糖尿病腎病變早期診斷的研究，亦不斷在進行著：如尿液中嗜中性白血球明膠酶相關運載蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)³⁵⁻³⁷、第 1 型腎損傷分子 (kidney injury molecule 1, KIM1)^{36,37}、N-乙酰-β-(D)-氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl-β-(D)-glucosaminidase, NAG)^{38,39} 或 8-羥基去氧鳥糞嘌呤 (8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine, 8-oxodG)^{40,41} 的濃度，血清或尿液中戊聚糖 (pentosidine)^{39,42,43} 的濃度，以及血清中腫瘤壞死因子受器^{44,45} 的濃度等等，都被提出可預測糖尿病腎病變的發展 (表 2)；不過其結果是否能外推至所有族群，檢驗方法是否能標準化，以及臨床運用於診斷治療時的切點界定等，都是在大規模應用這些生物標記前需要先解決的問題。

2.2 特定基因之先天變異或後天表觀遺傳改變

先前曾提到，糖尿病腎病變的產生與病患本身基因的易感受性有關。隨著全基因體關聯分析 (genome-wide association study, GWAS) 等基因解析技術的快速進步，吾人開始得以窺見特定基因先天變異或後天表觀遺傳改變 (epigenetic modification) 與糖尿病腎病變之間的關聯性：包括 carnosine dipeptidase (*CNDP*, 18q22.3)^{46,47}，engulfment and cell motility 1 (*ELMO1*, 7p14.2-p14.1)⁴⁸⁻⁵⁰，FERM domain containing 3 (*FRMD3*, 9q21.32)^{51,52}，cysteinyl-tRNA synthetase (*CARS*, 11p15.4)^{51,52}，apolipoprotein L3 (*APOL3*, 22q12.3)^{53,54}，myosin heavy chain 9 (*MYH9*, 22q12.3)^{53,54}




等基因的單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, SNP) ，都曾被報告有較高發生糖尿病腎病變的風險；而研究亦發現，在糖尿病腎病變的病患，於許多基因的 CpG 位點會出現甲基化 (methylation) 的現象⁵⁵。雖然有些基因與被辨認出與發炎反應、氧化壓力或組織纖維化的調控有關，許多變異對基因功能的影響仍是未知的；而不同種族間基因背景的歧異性，以及基因變異與高血糖乃至於糖尿病腎病變之間的因果關係，亦是吾人要將其運用到臨床診斷時，所需要注意的。

2.3 微核糖核酸

隨著近年來分子醫學的發展，微核糖核酸 (MicroRNA, miRNA) 對於基因表現的調控以及疾病表現的影響，開始受到重視⁵⁶。由於微核糖核酸具有進入體液循環中，且經由胞泌體 (exosome) 的保護而維持穩定的特性，故學界亦開始探索其作為疾病生物標記的角色⁵⁷。相關研究結果呈現於表 3：在已發生白蛋白尿的第 1 型糖尿病病患，其尿液中 miR-323b-5p、miR-221-3p、miR-524-5p、miR-188-3p、miR-155 及 miR-424 的表現量會下降；而 miR-214-3p、miR-92b-5p、hsa-miR-765、hsa-miR-429、miR-373-5p、miR-1913、miR-638、miR-130a 及 miR-145 的表現量則會上升^{58,59}；而在第 2 型糖尿病病患的尿液中，miR-29 的表現量則與白蛋白尿的嚴重度呈現正相關性⁶⁰。至於在第 2 型糖尿病病患的血液中，有糖尿病腎病變者 miR-let-7a 的表現量則明顯高於無腎病變者⁶¹。隨著對受微核糖核酸所調控之基因功能的了解與日俱增，相信吾人亦能進一步理解微核糖核酸作為生物標記在臨床上的應用方式。

2.4 蛋白質體學及代謝體學之應用

由於糖尿病腎病變的致病機轉極為複雜，為了提升診斷的敏感度與特異度，利



用質譜儀分析蛋白質體學 (proteomics) 或代謝體學 (metabolomics) 的技術，於同一時間評估複數生物標記的方法，開始逐漸受到重視⁶²。於糖尿病病患尿液中特定胜肽 (peptide) 及蛋白質的表現組合，已知可被運用在糖尿病腎病變的診斷⁶³及預測病情的進展⁶³⁻⁶⁶；而透過對糖尿病病患血液或尿液進行的代謝體學分析，目前亦知脂肪酸、磷脂質等特定代謝產物的表現組合，可用於糖尿病腎病變的診斷⁶⁷⁻⁷⁰及病情發展預測 (表 4)^{71,72}。理論上而言，蛋白質體學和代謝體學方法，由於能同時分析複數生物標記，因此可全盤評估不同致病機轉對糖尿病腎病變進展所帶來的總和影響，應是較為理想的診斷方法；然而目前吾人對人類蛋白質體及代謝體的了解仍屬局部，且其方法學上的複雜度及費用皆高於傳統的生物標記，這些都是在要將其大規模運用於臨床診斷時，所需先解決的問題。




第三章 以血紅素糖化指數做為低慢性腎臟病風險第

2 型糖尿病患腎功能惡化之預測方法

3.1 背景

在臨床上，糖化血色素 (Hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 是在評估糖尿病患血糖控制狀況時，會頻繁測定的重要標記；而不同的研究，如 Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 及 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 的結果，亦呈現出不同糖化血色素控制目標對病患造成的影響^{73,74}。雖然糖化血色素被普遍認為反映出病患的長期平均血糖控制狀況，但有時在平均血糖 (mean blood glucose) 相近的不同個體，糖化血色素的數值仍然會出現相當差異。研究發現：在某些個體身上測得的糖化血色素，會持續地與其預測值出現差異^{75,76}。此現象的產生可能歸因於數個不同的因素：包括基因傾向、紅血球代謝速度、細胞內葡萄糖濃度、細胞內外的酸鹼度、脂質過氧化物、無機磷、血紅素的氧化狀況、細胞本身氧化還原的狀態，以及非酵素催化的蛋白質糖化反應活性等等^{77,78}。學者以血紅素糖化指數 (hemoglobin glycation index, HGI) 來敘述在此狀況下，個體糖化血色素的實測值以及估計值之間的差距⁷⁹。由於血紅素糖化指數與個體的發炎嚴重程度及胰島素抗性呈正相關性^{80,81}，且以常規測量的臨床數據計算得出的血紅素糖化指數相當穩定⁷⁷，故學界開始注意到以血紅素糖化指數評估血管併發症風險的可行性。在非糖尿病的個體，研究發現血紅素糖化指數與冠狀動脈和頸動脈硬化的嚴重程度呈正相關性^{81,82}；而在糖尿前期及糖尿病患，研究亦發現到血紅素糖化指數與心血管疾病的盛行率呈正相關性^{83,84}。一個追蹤了 10 年的第 2 型糖尿病患世代研究結果，



則發現較高的血紅素糖化指數，可預測心血管疾病的發生⁸⁵。而在以第 1 型糖尿病患為主體的 DCCT 研究中，較高的基準血紅素糖化指數則可預測 7 年後慢性腎臟病及視網膜病變的發生⁸⁶。而在 ADVANCE 研究中，較高的基準血紅素糖化指數則可預測主要的小血管病變，包含糖尿病腎病變或視網膜病變發生或惡化的情形⁸⁷。雖然上述的各項研究結果，揭示了臨床上應用血紅素糖化指數預測糖尿病併發症發生的可能性，但可證明血紅素糖化指數與糖尿病病患腎臟功能變化的證據依然有限。而本研究的目的，即在驗證在低慢性腎臟病風險的第 2 型糖尿病族群，血紅素糖化指數是否可以預測其腎臟功能的變化。


3.2 研究方法

3.2.1 研究世代的建立

本研究為觀察性的回溯性世代研究，在北台灣的一間醫學中心進行。研究人員以病歷回顧的方式，篩選於 2008 年 10 月至 2018 年 9 月間，在該醫學中心門診定期追蹤，被醫師臨床診斷為第 2 型糖尿病的病患加入研究。參加者同時亦須符合 KDIGO 定義的低慢性腎臟病風險條件：即以 CKD-EPI 公式¹⁹所計算出的腎絲球濾過率估算值 $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，且尿液白蛋白與肌酸酐比值 $< 30 \text{ mg/g}$ 。連續追蹤期間未達三年以上的病患則會被排除。研究計畫符合赫爾辛基宣言的要求，並在經過研究倫理委員會的審核及批准之後方開始進行（台大醫院研究倫理委員會核准字號：202002013RINC）。

3.2.2 數值測量及資料收集

參加者身高、體重、血壓會以校正過的儀器進行測量；血液檢體則採取空腹 8




小時的靜脈血，利用符合 NGSP 及 DCCT 標準的高效液相層析法 (high-performance liquid chromatography, HPLC) 測定糖化血色素 (HLC-723 G7 HPLC systems; Tosoh, Tokyo, Japan)；其餘的生化指標分析則利用自動分析儀進行 (Toshiba TBA-200FR; Toshiba Medical Systems Co., Tokyo, Japan)。血液及尿液中的肌酸酐濃度以 kinetic Jaffe method 進行測定；而尿液中白蛋白的濃度則以免疫比濁法 (turbidimetric immunoassay) 進行檢驗。參加者會一年接受一次完整評估檢查。平均年腎絲球濾過率估算值變動值則依下列公式計算：(目前之腎絲球濾過率估算值-基準點之腎絲球濾過率估算值) / 追蹤時間 (年)。

3.2.3 血紅素糖化指數

血紅素糖化指數的計算是以實際測得的糖化血色素減去糖化血色素的預估值。由於先前的研究結果顯示以空腹血糖 (fasting blood glucose) 和平均血糖推導出的血紅素糖化指數的關聯性十分密切^{79, 80, 87, 88}，因此本研究即以空腹血糖來推導糖化血色素預估值。利用所有參加者在基準點其空腹血糖與糖化血色素的數值，研究人員以 simple linear regression 法解析出糖化血色素預估值與空腹血糖的關聯性為：糖化血色素預估值 (%) = 0.016 × 空腹血糖 (mg/dL) + 5.138 ($R^2 = 0.270$; $P < 0.001$) (參見圖 7)。依此計算出參加者的血紅素糖化指數分布狀況呈現於圖 8：其中位數 (四分位距) 為 -0.145 (-0.517-0.332)。參加者即以中位數區分為低血紅素糖化指數 (小於等於中位數) 及高血紅素糖化指數 (大於中位數) 組。

3.2.4 研究定義及試驗終點


如參加者的收縮壓大於等於 130 毫米汞柱，舒張壓大於 80 毫米汞柱，或是在服用降血壓藥物，則被定義為有高血壓⁸⁹；如參加者有服用磺醯尿素類



(sulfonylurea) 或非磺醯尿素類胰島素分泌促進劑 (glinide) ，則被定義為有使用胰島素分泌促進劑 (insulin secretagogue) ；如參加者有在服用血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 、血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB) 或醛固酮拮抗劑 (aldosterone antagonist) ，則被定義為有使用腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統阻斷劑。由於本研究的參加者在基準點的腎功能相對較佳，且屬於低慢性腎臟病風險，故若在有限的研究時間內，採用傳統的慢性腎臟病試驗終點，如：末期腎臟病或腎因性死亡的發生、劇烈的腎功能下降(如血清肌酸酐數值倍增、或腎絲球濾過率估算值較基準值下降超過 40%)，則可能會因事件數過少或受急性因素干擾而影響結果。根據過去一高齡社區世代的研究資料，有糖尿病的男性和女性，其年腎絲球濾過率估算值下降率分別為 2.7 及 2.1 mL/min/1.73 m^{2.90}；而 KDIGO 則將年腎絲球濾過率估算值下降 > 5 mL/min/1.73 m² 定義為腎功能快速下降²¹。基於上述的結果，本研究的試驗終點被定義為：(1) 平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 3 mL/min/1.73 m² ；(2) 平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 5 mL/min/1.73 m² ；(3) 平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 3 mL/min/1.73 m² ，且最終的腎絲球濾過率估算值 < 60 mL/min/1.73 m² ；(4) 平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 5 mL/min/1.73 m² ，且最終的腎絲球濾過率估算值 < 60 mL/min/1.73 m² ；(5) 巨量白蛋白尿 (尿液白蛋白與肌酸酐比值 > 300 mg/g) 的發生；及 (6) KDIGO 定義慢性腎臟病風險的升高。

3.2.5 統計方法

資料中的類別變項則以個數及百分比方式呈現；有偏態的連續變項則以中位數及四分位距方式呈現。組別間的數值差異比較利用 Mann - Whitney U 及 χ^2 法進行。分組的存活分析則利用經 log rank test 驗證的 Kaplan-Meier 法進行；而試驗終點的風險比則以 multivariate Cox proportional hazard models 進行計算。模



式的比例風險假設以 Schoenfeld residual 進行檢證：如發現變項有違反比例風險假設之情形，則在模式中將該變項視為時間相依共變數 (time-varying covariate) 處理。研究人員使用 linear generalized estimating equation (GEE) 法進行參加者追蹤間腎絲球濾過率估算值變化及變項之間關係的縱向分析⁹¹，以及邊際效應的計算⁹²。如統計結果的雙側 P 值 <0.05 ，則被視為具有統計學上的意義。統計學的運算是以 Stata 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) 進行。


3.3 結果

3.3.1 研究世代於基準點的臨床特徵

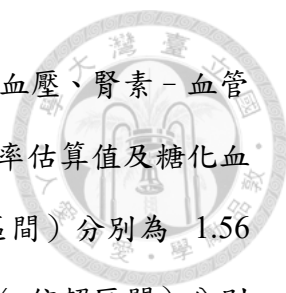
本研究世代的參加者包括了 411 位男性及 369 位女性，其年齡的中位數（四分位距 / 範圍）為 59.9 (53.1–66.4 / 21–85) 歲。其追蹤時間的中位數（四分位距）為 7.3 (5.5–7.6) 年。參加者在基準點的資料列於表 5。相較於低血紅素糖化指數組，高血紅素糖化指數組被診斷為糖尿病的時間較長，有較高的身體質量指數 (body mass index, BMI) 及糖化血色素數值；其有高血壓、使用胰島素分泌促進劑、胰島素增敏劑、胰島素及腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統阻斷劑的比例亦較高。而兩組在年齡、性別比例、空腹血糖值、腎功能、血脂肪及其他藥物使用的比例方面，則無顯著差異。

3.3.2 基準點血紅素糖化指數對腎功能變化的預測能力

在研究追蹤期間，共有 258 (33.1%) 位參加者達到平均年腎絲球濾過率估算值下降 $>3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的試驗終點，其中有 87 (11.2%) 位最終的腎絲球濾過率估算值 $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ；而達到平均年腎絲球濾過率估算值下降 >5



mL/min/1.73 m² 之試驗終點的參加者共有 183 (23.5%) 位，其中有 65 (8.3%) 位最終的腎絲球濾過率估算值 < 60 mL/min/1.73 m²。參加者中有 475 (60.9%) 位產生了巨量白蛋白尿，而有 669 (85.8%) 位的慢性腎臟病風險升高。各個試驗終點於每次追蹤的剩餘參加者人數及事件發生數呈現於表 6。以 Kaplan–Meier 法計算的出的生存曲線呈現於圖 9。相較於低血紅素糖化指數組，高血紅素糖化指數組達到除了巨量白蛋白尿（無論發生時之腎絲球濾過率估算值是否 < 60 mL/min/1.73 m²）以外的試驗終點之風險均較高；其粗及調整後風險比（95% 信賴區間）則呈現於表 7。雖然近年來的研究顯示出第 2 型鈉 – 葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑及類升糖素胜肽-1 受體促效劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA) 對於第 2 型糖尿病患的腎臟保護效果^{93,94}，但由於在基準點時，僅有兩位低血紅素糖化指數組使用類升糖素胜肽-1 受體促效劑，且無參加者使用第 2 型鈉 – 葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑，故後續就未將此二類藥物的使用納入分析。與低血紅素糖化指數組比較，高血紅素糖化指數組達到平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 3 mL/min/1.73 m² 的粗風險比（95% 信賴區間）為 1.43 (1.11–1.82)；達到平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 3 mL/min/1.73 m²，且最終腎絲球濾過率估算值 < 60 mL/min/1.73 m² 的粗風險比（95% 信賴區間）為 1.78 (1.15–2.75)；在經過基準點年齡、性別、身體質量指數、高血壓、腎素 – 血管張力素 – 醛固酮系統阻斷劑的使用、利尿劑的使用、腎絲球濾過率估算值及糖化血色素四分位數的調整後，於第 1 模式中的風險比(95% 信賴區間)分別為 1.44 (1.12–1.85) 及 1.90 (1.22–2.95)，於第 2 模式中的風險比（95% 信賴區間）分別為 1.53 (1.19–1.97) 及 1.86 (1.20–2.90)，而在第 3 模式中的風險比（95% 信賴區間）則分別為 1.87 (1.32–2.63) 及 2.12 (1.14–3.93)。相較於低血紅素糖化指數組，高血紅素糖化指數組達到平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 5 mL/min/1.73 m² 的粗風險比（95% 信賴區間）為 1.53 (1.15–2.06)；達到平均年腎絲球濾過率估算值下降 > 5 mL/min/1.73 m²，且最終腎絲球濾過率估算值 < 60 mL/min/1.73 m² 的粗風險比（95% 信賴區間）為



1.89 (1.14–3.15)；在經過基準點年齡、性別、身體質量指數、高血壓、腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑的使用、利尿劑的使用、腎絲球濾過率估算值及糖化血色素四分位數的調整後，於第 1 模式中的風險比 (95% 信賴區間) 分別為 1.56 (1.15–2.10) 及 2.05 (1.22–3.43)，於第 2 模式中的風險比 (95% 信賴區間) 分別為 1.62 (1.20–2.08) 及 2.05 (1.23–3.44)，而在第 3 模式中的風險比 (95% 信賴區間) 則分別為 1.98 (1.31–2.99) 及 2.37 (1.15–4.88)。至於高血紅素糖化指數組對低血紅素糖化指數組之慢性腎臟病風險升高的粗風險比 (95% 信賴區間) 為 1.21 (1.04–1.41)；在經過基準點年齡、性別、身體質量指數、高血壓、腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑的使用、利尿劑的使用、腎絲球濾過率估算值及糖化血色素四分位數的調整後，於第 1，2，3 模式中的風險比 (95% 信賴區間) 分別為 1.20 (1.03–1.40)，1.20 (1.03–1.41) 及 1.05 (0.86–1.30)。

由於腎絲球濾過率估算值的上下波動相當常見，為了減少對結果的影響，研究人員將這些暫時性波動 (由於整個研究世代的平均年腎絲球濾過率估算值下降為 $0.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，故暫時性波動即定義為：雖然有觀察到腎絲球濾過率估算值的明顯下降，但後續追蹤的腎絲球濾過率估算值卻又回復到以上述平均下降速率預估出的數值以上者) 排除後進行進一步的敏感度分析：在此情形下，相較於低血紅素糖化指數組，高血紅素糖化指數組達到平均年腎絲球濾過率估算值下降 $> 3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，平均年腎絲球濾過率估算值下降 $> 3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 且最終腎絲球濾過率估算值 $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，平均年腎絲球濾過率估算值下降 $> 5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，及平均年腎絲球濾過率估算值下降 $> 5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 且最終腎絲球濾過率估算值 $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的風險比 (95% 信賴區間) 分別為 1.39 (0.88–2.19)，2.66 (1.22–5.79)，1.83 (1.03–3.27) 及 3.23 (1.27–8.20)。

3.3.3 血紅素糖化指數與腎絲球濾過率估算值預測變化在縱向資料中的關



聯性

對縱向資料進行的 GEE 分析結果顯示：在調整其他變項後，血紅素糖化指數與腎絲球濾過率估算值預測變化呈負相關性：其與 1 年及 3 年間腎絲球濾過率估算值預測變化的相關係數（95% 信賴區間）分別為 -0.828 (-1.424 — -0.233) 及 -0.982 (-1.840 — -0.123)。不同程度的白蛋白尿在不同血紅素糖化指數所預估出的腎絲球濾過率估算值預測變化呈現於圖 10。其結果顯示：無論白蛋白尿的輕重，血紅素糖化指數與 1 年或 3 年間腎絲球濾過率估算值的預測變化皆保持穩定的負相關性。

3.4 討論

就吾人所知，本研究首度指出了血紅素糖化指數可獨立預測低慢性腎臟病風險第 2 型糖尿病患的腎功能惡化。前文中所提到的 ADVANCE 相關研究⁸⁷，其參加者的血管併發症風險較高，且試驗終點為包含新發生或惡化的糖尿病腎病變或視網膜病變的複合終點；而該研究的作者認為：血紅素糖化指數對血管併發症的整體預測能力並不優於糖化血色素。而本研究的結果，則呈現出在經過糖化血色素及其他變項的調整後，較高的血紅素糖化指數依然可以獨立預測腎功能惡化的風險。造成兩者差異的可能原因之一，為在不同糖化血色素及血紅素糖化指數組合情形下，導致糖尿病併發症的主要致病機轉可能亦有所不同。前述的非酵素催化的蛋白質糖化反應，除了會造成平均血糖與糖化血色素的差異外，亦是導致糖化終產物形成的機轉⁹⁵。相較於 ADVANCE 研究（糖化血色素中位數 7.2%，四分位距 6.4–8.2%），本研究參加者的基準糖化血色素相對較低。由於非酵素催化的蛋白質糖化反應可能會被高血糖以外的情況誘發⁹⁶，因此有可能在類似本研究中，糖化血色素低，而血紅素糖化指數高的情形下，糖化終產物的增加才是導致腎功能惡化的



主要機轉⁹⁷。上述假說仍有待進一步研究加以證實。

在本研究中，有相當人數的參加者在產生白蛋白尿前即到達了腎功能下降的試驗終點；其比例在四個試驗終點分別為 80.1%、74.7%、84.6% 及 78.7%。此種白蛋白尿嚴重度與腎功能惡化狀況不匹配的情形，在第 2 型糖尿病族群中其實並不罕見⁹⁸。就組織學的觀點而言，白蛋白尿的產生主要來自於腎絲球的損傷；然而在第 2 型糖尿病中，造成腎臟損傷原因的歧異度極高，導致有時損傷的部位可能主要發生在腎小管、間質乃至於血管，而非腎絲球。在本研究中，較高的血紅素糖化指數並無法預測巨量白蛋白尿的產生或慢性腎臟病風險（由腎絲球濾過率估算值及白蛋白尿嚴重度組成）的變化；然而根據縱向資料的分析，即便是尿液白蛋白與肌酸酐比值 $< 30 \text{ mg/g}$ ，血紅素糖化指數仍然與 1 年或 3 年間腎絲球濾過率估算值的預測變化保持負相關性。就臨床觀點而言，由於可能囊括了不同的致病機轉，倘若能在包含尿液白蛋白與肌酸酐比值等指標的篩檢中加入血紅素糖化指數，應該能對評估第 2 型糖尿病腎功能變化提供更詳盡的資訊。

本研究的主要強項，在於提出可應用於缺乏傳統慢性腎臟病風險因子的第 2 型糖尿病族群，且臨床可近性高的預測腎功能變化方法。如前所述，關於糖尿病慢性腎臟病新穎生物標記的研發，一直是近年來糖尿病併發症研究的重點。儘管許多研究都有提出令人耳目一新的結果，但因其多半尚未完全標準化，且需要特別的試劑、設備及檢驗方法的配合，故對臨床上的應用產生障礙。相對於這些標記，血紅素糖化指數僅需要臨床常規，且標準化的血糖及糖化血色素測量即可產生。然而本研究亦有數個侷限：其一，由於納入研究條件的限制，可能於收案時排除了沒有規律追蹤的患者而產生偏差；其二，由於研究時間及參加者特性的限制，無法進行血紅素糖化指數對硬性試驗終點（如末期腎臟病或腎因性死亡）預測能力的分析；其三，本試驗的大多數參加者血糖都控制較為穩定（糖化血色素接近 7%），因此血紅素糖化指標在血糖控制較不佳的病患身上，是否有一樣的預測能力，尚未有充分證據證實；其四，由於使用人數過少，無法進行第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白

抑制劑及類升糖素胜肽-1 受體促效劑對血紅素糖化指數預測能力影響的分析。上述的這些未解問題，仍待後續時間更長，受試者範圍更廣的研究來加以解明。

總體而言，本研究提供了血紅素糖化指數可預測低慢性腎臟病風險的第 2 型糖尿病患其腎功能變化的實證。基於目前的發現，應可期待日後的研究，來釐清背後的生理病理機轉，以及在不同狀態下血紅素糖化指數的適當切點，乃至於將其做為連續性變數的應用方法。



第四章 以追蹤間白蛋白尿的變異度做為第 2 型糖尿

病患腎功能惡化之預測方法

4.1 背景

如前所述，白蛋白尿雖然是現今糖尿病腎病變篩檢的標準標記之一，但其具有相當的內在變異度：意即在同一個體在不同次測量的結果，可能有相當的出入。因此，臨床上以三到六個月期間內所做的二至三次尿液白蛋白與肌酸酐比值重複測量，其結果均要達到 30 mg/g (3.39 mg/mmol) 以上，方認為是有意義的白蛋白尿²⁰。然而，在不同次測量間白蛋白尿的差異，是否有臨床上的意義呢？近年來，對造成糖尿病慢性併發症的各種風險因子，除了是否有控制達到目標以外，其能否維持恆定 (homeostasis) 對併發症發生的影響，亦開始逐漸受到重視：目前已知，血壓在每次追蹤間的變異度 (visit-to-visit variability, VVV)，與慢性腎臟病的進展⁹⁹⁻¹⁰³、心血管疾病的風險^{100,104} 及死亡率^{104,105} 有關；每次追蹤間糖化血色素的變異度增加，亦被發現與血管併發症的風險與死亡率有關^{103,105-107}；而每次追蹤間低密度脂蛋白膽固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL) 的變異度，則被發現與頸動脈內膜的厚度呈正相關性¹⁰⁸。至於白蛋白尿的追蹤間變異度，先前曾被發現與第 1 型糖尿病患的腎功能下降與末期腎臟病的風險有關¹⁰⁹；然而對於佔絕大多數的第 2 型糖尿病患而言，其臨床意義仍然不明。故本研究的主要目的，一為建立便利臨床上使用的白蛋白尿追蹤間變異度評估方法，二則為評估白蛋白尿追蹤間變異度是否能用於第 2 型糖尿病患腎功能惡化之預測。



4.2 研究方法

4.2.1 研究世代的建立

本研究為觀察性的世代研究，研究對象為在北台灣某醫學中心就診的第 2 型糖尿病患。為達成研究目的之一，即建立白蛋白尿追蹤間變異度評估模式，研究人員以病歷回顧的方式，篩選於 2008 年 10 月至 2018 年 9 月間，在該醫學中心門診定期追蹤，且有加入糖尿病共同照護網 (Diabetes Shared Care Network) 的適當病患組成模式建立世代；而為達成研究目的二，即評估白蛋白尿追蹤間變異度對第 2 型糖尿病患腎功能惡化之預測能力，研究人員則以 2011 年 11 月至 2020 年 2 月間，加入另一個目標為慢性腎臟病新穎生物標記的前瞻研究之第 2 型糖尿病患做為獨立驗證世代。兩世代共通的納入條件需為非慢性腎臟病病患：即經由 CKD-EPI 公式計算的腎絲球過濾率估算值需大於 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，且隨機尿液白蛋白與肌酸酐比值需小於 3.39 mg/mmol ；而連續追蹤期間未達三年以上的病患則會被排除。研究世代的建立流程呈現於圖 11。研究計畫符合赫爾辛基宣言 (Declaration of Helsinki) 的要求，並在經過研究倫理委員會的審核及批准之後方開始進行(台大醫院研究倫理委員會核准字號：202002013RINC 及 201107004RC)。

4.2.2 數值測量及資料收集

模式建立世代及驗證世代的參加者，會分別接受一年一次及每六個月一次的完整評估檢查：其中身高、體重、血壓會以校正過的儀器進行測量；血液檢體則採取空腹 8 小時的靜脈血，利用符合 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 及 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 標準的高效液相層析法測定糖化血色素 (HLC-723 G7 HPLC systems; Tosoh, Tokyo, Japan)；其

餘的生化指標分析則利用自動分析儀進行 (Toshiba TBA-200FR; Toshiba Medical Systems Co., Tokyo, Japan) 。血液及尿液中的肌酸酐濃度以 kinetic Jaffe method 進行測定；而尿液中白蛋白的濃度則以免疫比濁法進行檢驗。



4.2.3 白蛋白尿變異度積分

為了能以較直覺的方式來評估白蛋白尿追蹤間變異度，研究人員參考先前研究用於評估糖化血色素追蹤間變異度方法的原理^{107,110}，發展出了白蛋白尿變異度積分 (albuminuria variability score, AVS) 。其定義為：在一個體所有的追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異 (Δ UACR) 中，超過一定數值 (無論是高於或低於前次) 者所佔的比例 (圖 12) 。在模式建立世代中，每位參加者所有的追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異均被用於白蛋白尿變異度積分的計算：為了定義追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異的最佳閾值，在考慮臨床實用性後，切點被分別設在 ≥ 3.39 mg/mmol 、 ≥ 5.65 mg/mmol 、 ≥ 8.48 mg/mmol 及 ≥ 11.30 mg/mmol ，並將參加者依上述切點所計算出的白蛋白尿變異度積分中位數區分為高積分組及低積分組；再以 AUROC (area under the receiver operating characteristic curve) 法來比較各切點對於不同試驗終點的鑑別能力。而在驗證世代中，每位參加者由前六次追蹤所產生的五個追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異被用來計算白蛋白尿變異度積分。詳細的分組過程請見流程圖。為了與一般常用的變異度指標進行比較，研究人員亦嘗試將驗證世代的參加者依尿液白蛋白與肌酸酐比值變異係數 (coefficient of variation, CV) 的中位數分為高變異係數及低變異係數兩組。

4.2.4 研究定義及試驗終點


如參加者的收縮壓大於等於 130 毫米汞柱，舒張壓大於 80 毫米汞柱，或是

已在服用降血壓藥物，則被定義為有高血壓⁸⁹；如參加者有服用磺醯尿素類或非磺醯尿素類胰島素分泌促進劑，則被定義為有使用胰島素分泌促進劑；如參加者有在服用血管張力素轉化酶抑制劑、血管張力素受體阻斷劑或醛固酮拮抗劑，則被定義為有使用腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑。在計算參加者白蛋白尿變異度積分的追蹤期間，所測得的尿液白蛋白與肌酸酐比值平均值，被定義為尿液白蛋白與肌酸酐比值平均值；而在計算參加者白蛋白尿變異度積分的追蹤期間，如最末次之尿液白蛋白與肌酸酐比值高於首次，則被定義為尿液白蛋白與肌酸酐比值有增加趨勢。

Group-based trajectory modeling (GBTM) 是用於分析縱向資料隨時間變動之趨勢的方法¹¹¹。研究人員利用此法分析模式建立世代中腎絲球過濾率估算值的變動趨勢（執行細節請見附錄）。根據腎絲球過濾率估算值變動趨勢的不同，參加者被分為穩定、下降及快速下降三組（圖 13）。此三組的腎絲球過濾率估算值年平均變動值之中位數（四分位距）分別為 -0.1 (-0.7 - 1.1)、 -2.2 (-3.2 - -0.6)、及 -5.4 (-7.0 - -4.1) mL/min/1.73 m²。腎絲球過濾率估算值變動趨勢落入下降及快速下降的狀況被視為達到試驗終點；而受試者的腎絲球過濾率估算值低於 60 mL/min/1.73 m²，和與基準值相較下降大於 40% 者，亦視為達到試驗終點。

4.2.5 統計方法

資料中有偏態的連續變項以中位數及四分位距方式呈現；類別變項則以個數及百分比方式呈現。組別間的數值差異比較利用 Mann-Whitney U 及 χ^2 法進行。在模式建立世代中，研究人員利用 multiple logistic regression 法來評估高與低白蛋白尿變異度積分對不同試驗終點的勝算比；同時亦利用 linear regression 法來評估各項基準臨床參數對腎絲球過濾率估算值年平均變動值的影響，以及高與低白蛋白尿變異度積分對其造成的邊際效應⁹²。在驗證世代中，研究人員則利用以 log




rank test 驗證的 Kaplan–Meier 法來進行高與低白蛋白尿變異度積分的存活分析；風險比則以 multivariate Cox proportional hazard models 進行計算。在 logistic regression 與 Cox proportional hazard models 中，參加者的年齡、性別、身體質量指數、是否有抽菸、是否有高血壓、是否有使用腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統阻斷劑、腎絲球過濾率估算值、糖化血色素、尿液白蛋白與肌酸酐比值、尿液白蛋白與肌酸酐比值平均值及尿液白蛋白與肌酸酐比值是否有增加趨勢被定義為獨立變項加入模式調整。研究人員利用 integrated discrimination index¹¹² 及 concordance statistics 分析一獨立變項加入模式後對整體預測力的影響。如結果的雙側 P 值 <0.05 ，則被視為具有統計學上的意義。統計學的運算是以 Stata 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) 進行。

4.3 結果

4.3.1 研究世代於基準點的臨床特徵

模式建立世代共納入了 1008 位參加者：其年齡的中位數（四分位距 / 範圍）為 60 (53–67/21–90) 歲；追蹤時間的中位數（四分位距）為 7.3 (5.6–7.6) 年；追蹤次數的中位數（四分位距）為 8 (6–9) 次；其中屬於低白蛋白尿變異度積分組者有 500 位，屬於高白蛋白尿變異度積分組者有 508 位。驗證世代共納入了 310 位參加者：其年齡的中位數（四分位距 / 範圍）為 63 (56–69/25–85) 歲；追蹤時間的中位數（四分位距）為 5.4 (25–85) 年；追蹤次數為 17 次；其中白蛋白尿變異度積分為 0 / 20 / 40 / 60 的人數（百分比）各為 256 (83) / 31 (10) / 20 (6) / 3 (1) 人。若白蛋白尿變異度積分以 16.7 做為切點，則在驗證世代中屬於低白蛋白尿變異度積分組及高白蛋白尿變異度積分組者分別有 256 及 54 人。所有參加者在基準點的資料列於表 8。雖然近年來的研究顯示出第 2 型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋



白抑制劑及類升糖素胜肽-1 受體促效劑對於第 2 型糖尿病患的腎臟保護效果^{93,94}，但由於本研究參加者使用此兩類藥物的人數非常稀少，故分析中未納入此二變項。兩個世代的高白蛋白尿變異度積分組其身體質量指數、尿液白蛋白與肌酸酐比值及高血壓比例均較高。模式建立世代高白蛋白尿變異度積分組中男性比例及糖化血色素較高；驗證世代高白蛋白尿變異度積分組中腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑的使用率較高。在兩世代中，高白蛋白尿變異度積分組的年齡及腎絲球濾過率估算值均與低白蛋白尿變異度積分組無顯著差異。

4.3.2 白蛋白尿變異度積分計算標準之訂定

在模式建立世代，以不同追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異切點定義出的高與低白蛋白尿變異度積分組中，試驗終點發生的次數（百分比）列於表 9；而經調整基準點年齡、性別、腎絲球過濾率估算值及尿液白蛋白與肌酸酐比值，高對低白蛋白尿變異度積分組對各試驗終點鑑別力的 AUROC 分析結果則列於表 10。由於模式建立世代的追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異中位數（四分位距）為 0.7 (0.2–2.6) mg/mmol，故以 ≥ 3.39 mg/mmol、 ≥ 5.65 mg/mmol、 ≥ 8.48 mg/mmol 及 ≥ 11.30 mg/mmol 為切點計算出的白蛋白尿變異度積分分布型態其實非常相似。由於高低積分組是以白蛋白尿變異度積分的中位數定義，因此將尿液白蛋白與肌酸酐比值差異的切點由 ≥ 3.39 mg/mmol 向上提升至 ≥ 5.65 mg/mmol、 ≥ 8.48 mg/mmol 或 ≥ 11.30 mg/mmol 均不會對試驗終點的鑑別力產生影響。因此，尿液白蛋白與肌酸酐比值差異的切點被設在 ≥ 3.39 mg/mmol；而由此計算出的白蛋白尿變異度積分之中位數為 16.7，即設為高與低白蛋白尿變異度積分組的切點。




4.3.3 白蛋白尿變異度積分與試驗終點的相關性

在模式建立世代中，研究人員利用 multiple logistic regression 法來分析白蛋白尿變異度積分及尿液白蛋白與肌酸酐比值變異係數對不同試驗終點間的鑑別能力，結果呈現於圖 14。相較於低白蛋白尿變異度積分組，高白蛋白尿變異度積分組發生腎絲球過濾率估算值下降、腎絲球過濾率估算值快速下降、腎絲球過濾率估算值低於 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 與腎絲球過濾率估算值與基準值相較下降大於 40% 的粗勝算比 (95% 信賴區間) 分別為 1.73 (1.23–2.43)、5.56 (2.70–11.48)、2.83 (1.95–4.12) 及 5.53 (2.44–12.53)；經變項調整後的勝算比 (95% 信賴區間) 分別為 1.84 (1.23–2.76)、5.70 (2.28–14.25)、2.61 (1.63–4.16) 及 6.44 (2.15–19.26)。而以高和低尿液白蛋白與肌酸酐比值變異係數進行的分組，則僅有在腎絲球過濾率估算值低於 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的試驗終點顯示出鑑別力的差異。將白蛋白尿變異度積分加入預測模式中對研究試驗終點鑑別能力的改善列於表 11。為了能將基準點尿液白蛋白與肌酸酐比值差異的影響減到最小，研究人員選取了世代中基準點尿液白蛋白與肌酸酐比值 $<3.39 \text{ mg/mmol}$ 的 774 位參加者進一步進行白蛋白尿變異度積分對研究試驗終點鑑別能力的分析。與低白蛋白尿變異度積分組的 460 位參加者相較，屬於高白蛋白尿變異度積分組的 314 位參加者，發生腎絲球過濾率估算值快速下降、腎絲球過濾率估算值低於 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 與腎絲球過濾率估算值與基準值相較下降大於 40% 的調整後勝算比 (95% 信賴區間) 分別為 6.29 (2.21–17.89)、2.12 (1.25–3.59) 及 4.31 (1.20–15.45)。

4.3.4 白蛋白尿變異度積分與腎絲球過濾率估算值年平均變動值的關係

研究人員利用 simple linear regression 法來分析各個可能影響到腎功能的獨立變項與腎絲球過濾率估算值年平均變動值的關係。其結果呈現於表 12。腎絲球過



濾率估算值年平均變動值與年齡、身體質量指數、腎絲球過濾率估算值、尿液白蛋白與肌酸酐比值、高白蛋白尿變異度積分、高血壓及使用腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑呈現負相關性。如進一步以 multiple linear regression 法分析，則年齡、腎絲球過濾率估算值、尿液白蛋白與肌酸酐比值、高白蛋白尿變異度積分及高血壓依舊為與腎絲球過濾率估算值年平均變動值相關之獨立變項。低與高白蛋白尿變異度積分在不同腎絲球過濾率估算值所預估出的腎絲球過濾率估算值年平均變動值呈現於圖 15。無論腎絲球過濾率估算值為何，相較於低白蛋白尿變異度積分組，高白蛋白尿變異度積分所預估出的腎絲球過濾率估算值年平均變動值均有較顯著的負向變動。

4.3.5 高白蛋白尿變異度積分可預測 5 年後的腎功能惡化狀況

在驗證世代的追蹤期間，低與高白蛋白尿變異度積分組的積分中位數（四分位距）分別為 0(0-0) 和 22(0-40)，並各別發生了 12 和 10 個試驗終點（腎絲球過濾率估算值與基準值相較下降大於 40%，且低於 60 mL/min/1.73 m²）產生。以 Kaplan-Meier 法計算的出的生存曲線呈現於圖 16。相較於低白蛋白尿變異度積分組，高白蛋白尿變異度積分組到達試驗終點粗及調整後風險比(95% 信賴區間)分別為 4.36 (1.88-10.10) 及 3.33 (1.10-10.05)。而以高和低尿液白蛋白與肌酸酐比值變異係數進行分組的風險比，則無統計學上顯著的意義（呈現於圖 14）。如以 concordance statistics 分析，將白蛋白尿變異度積分加入經完全調整的預測模式，則可將預測模式對試驗終點的預測能力自 70% 提升到 76%；若是將不同變項逐步加入預測模式，則白蛋白尿變異度積分依然可以穩定的提升預測能力。為了對白蛋白尿變異度積分做進一步驗證，驗證世代的追蹤期被再次分割：以追蹤期第一一年中的兩組尿液白蛋白與肌酸酐比值差異產生出新的白蛋白尿變異度積分，並分成高低積分兩組。在剩餘的追蹤時間（中位數 4.5 年，四分位距 4.0-4.5 年）



中，相較於低白蛋白尿變異度積分組，高白蛋白尿變異度積分組到達試驗終點粗及調整後風險比（95% 信賴區間）分別為 3.51 (1.42–8.71) 及 4.67 (1.46–14.93)。

4.3.6 白蛋白尿變異度積分與血紅素糖化指數的關聯性與合併運用可能性

之探索

在釐清白蛋白尿變異度積分對腎功能惡化的預測能力後，研究人員繼而嘗試於預測模式中加入血紅素糖化指數的影響。依第三章敘述的 simple linear regression 法，得出驗證世代血紅素糖化指數之中位數（四分位距）為 $-0.174 (-0.586-0.378)$ ；其中低白蛋白尿變異度積分組之中位數（四分位距）為 $-0.168 (-0.582-0.348)$ ，高白蛋白尿變異度積分組之中位數（四分位距）為 $-0.248 (-0.689-0.551)$ ，並無統計學上顯著的差距。白蛋白尿變異度積分與血紅素糖化指數兩者之間亦無顯著的關聯性（呈現於圖 17）。若在原先白蛋白尿變異度積分的預測模式中加入血紅素糖化指數，經 concordance statistics 分析發現並無法提升模式的預測能力；且不論以連續變項或以中位數區分為高低兩組，血紅素糖化指數皆無法獨立預測驗證世代的試驗終點。


4.4 討論

就吾人所知，本研究是第一個聚焦在白蛋白尿追蹤間變異度應用於第 2 型糖尿病患長期腎功能變化預測的研究。關於其背後機轉的假說有二：一、腎絲球內壓力是影響糖尿病患慢性腎臟病進展的重要因素¹¹³，而尿液中白蛋白的排出量與腎絲球內壓力有關¹¹⁴。因此，白蛋白尿數值的變異即可能代表了腎絲球內壓力的波動，如同血壓及血糖的波動，引起腎元內的氧化壓力及發炎反應，進一步導致慢性

腎臟病的病程惡化；二、雖然白蛋白尿普遍被認為是慢性腎臟病的標記，但腎絲球或近端腎小管發生的急性損傷亦有可能影響到尿液中白蛋白的過濾及再吸收¹¹⁵。在 Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 研究中，尿液中白蛋白排出量與急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI) 產生的風險呈正相關性¹¹⁶；在急性腎損傷的動物模式中，亦發現到尿液中白蛋白排出量增加及腎皮質中白蛋白基因表現增加的情形^{117,118}。而反覆發生的急性腎損傷，則會加速慢性腎臟病病程的進展^{119,120}。而上述的假說，仍需要進一步的研究加以驗證。

雖然先前研究證明血紅素糖化指數可預測低慢性腎臟病風險第 2 型糖尿病患的腎功能惡化，但在本研究中，將血紅素糖化指數加入預測模式中並未提升對驗證世代試驗終點的預測能力。相較於血紅素糖化指數的研究世代，本研究之驗證世代的受試者人數較少，追蹤時間較短，且開始追蹤時的慢性腎臟病風險不一（有 27% 的受試者其慢性腎臟病風險已達中度以上），均可能為造成影響的因素。值得注意的一點是，由於白蛋白尿變異度積分及血紅素糖化指數兩者沒有顯著關聯性，暗示兩個指標可能各自對應由不同機轉引起的腎損傷（圖 18）^{114,121}。至於在臨床上這兩個指標要如何搭配應用，有待更大規模的研究加以闡明。

本研究的主要強項，在於研發出評估白蛋白尿追蹤間變異度的簡易積分系統，以及提供白蛋白尿追蹤間變異度與第 2 型糖尿病患腎功能變化關聯性的實證。先前的許多研究，是以標準差或變異係數來代表變異度；然而上述兩者牽涉到較為複雜的計算，故在臨床上的應用因此受到限制。而白蛋白尿變異度積分，則是以一較清晰且直觀的方式來描述白蛋白尿追蹤間變異度；同時也提供在常規臨床標記—如腎絲球過濾率估算值及尿液白蛋白與肌酸酐比值—以外，預測第 2 型糖尿病患腎功能變化的附加資訊。而本研究的主要侷限在於：一、由於納入研究條件的限制，可能於收案時排除了沒有規律追蹤的患者而產生偏差；二、由於研究時間及參加者特性的限制，無法進行白蛋白尿變異度積分對硬性試驗終點（如末期腎臟病）預測能力的分析；三、由於使用人數過少，無法進行第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白



抑制劑及類升糖素胜肽-1 受體促效劑對白蛋白尿變異度積分影響的分析；四、如以更短的追蹤間隔產生白蛋白尿變異度積分，是否能再現本研究的呈現的預測能力，目前仍屬未知；五、因資料收集的侷限，無法釐清運動、飲食或特殊藥物如 pentoxifylline 對白蛋白尿變異度積分的影響。上述的侷限，尚需要進一步的研究來加以解明。

總體而言，本研究提供了白蛋白尿追蹤間變異度可預測第 2 型糖尿病患長期腎功能變化的實證。依目前的發現，應可期待日後的研究，來釐清其背後的生理病理機轉；同時亦尋求能進一步改良白蛋白尿變異度積分的可能性，以求更適切於臨床的應用。




第五章 結論及未來展望


近年來，由於質譜儀分析於蛋白質體學的應用逐漸普及，許多先前較不為人熟知的蛋白質分子，開始被辨識出具有做為糖尿病腎病變新穎生物標記的潛力。本團隊近來參與的研究，發現在尿液的胎球蛋白-A (fetuin-A) 片段與第 2 型糖尿病病患腎功能的惡化有關連。此發現將與其他大型的研究世代做對照驗證，以瞭解此標記蛋白在糖尿病腎病變致病機轉中所扮演的角色。而吾人至目前的研究成果，展現了利用臨床常規檢驗項目的尿液白蛋白與肌酸酐比值及糖化血色素，所發展出的白蛋白尿變異度積分及血紅素糖化指數，應用於對第 2 型糖尿病病患腎功能惡化早期預測的潛力；同時亦初步探索了新穎生物標記做為第 2 型糖尿病病患腎功能惡化預測因子的可行性。這些發現，雖然對現行糖尿病腎病變預測模式的改進有所助益，但仍有許多有待完善之處。為了避免運用單一因子的可能侷限，吾人認為：今後要發展理想的糖尿病腎病變預測模式，需將整個疾病的病程發展納入考量—其應包括背景因素（特定基因的影響、環境影響如血糖、血壓控制狀況及藥物的使用等）、與致病機轉有關的指標（如白蛋白尿變異度積分、血紅素糖化指數及新穎生物標記等）以及臨床表現型的測量（如腎絲球過濾率估算值、尿液白蛋白與肌酸酐比值等）（圖 19），經由全面性的評估，方能對病患的腎功能變化做出更及時、更準確的預測，最終進而能達成對糖尿病腎病變防治的早期預防目標。



參考文獻

1. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002;23(4):373–8.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
3. Sheen Y-J, Hsu C-C, Jiang Y-D, Huang C-N, Liu J-S, Sheu WH-H. Trends in prevalence and incidence of diabetes mellitus from 2005 to 2014 in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2019;118 Suppl 2:S66–73.
4. Lin C-L, Chang Y-T, Liu W-C, et al. Exploring and Developing a New Culturally-Appropriate Diabetes Distress Scale in Taiwan. *Front Public Health* 2022;10:838661.
5. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013;93(1):137–88.
6. Wu MS, Wu IW, Shih CP, Hsu KH. Establishing a Platform for Battling End-stage Renal Disease and Continuing Quality Improvement in Dialysis Therapy in Taiwan-Taiwan Renal Registry Data System (TWRDS). *Acta Nephrologica* 2011;25(3):148–53.
7. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an

- 
- ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37(10):2864–83.
8. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2019. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2021.
 9. United States Renal Data System. 2021 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, 2021.
 10. Lin K-D, Hsu C-C, Ou H-Y, Wang C-Y, Chin M-C, Shin S-J. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: An analysis of nationwide data from 2005 to 2014. *J Formos Med Assoc* 2019;118 Suppl 2:S103–10.
 11. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol* 2012;74:351–75.
 12. Vallon V. Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. *News Physiol Sci* 2003;18:169–74.
 13. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(1):11–26.

- 
14. Muskiet MHA, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut–renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 2013;10:88.
 15. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27(2):195–207.
 16. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4(1):39–45.
 17. Brosius FC 3rd. New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(4):245–54.
 18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461–70.
 19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12.
 20. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee., Draznin B, et al. 11.

Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in
Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Supplement_1):S175–84.



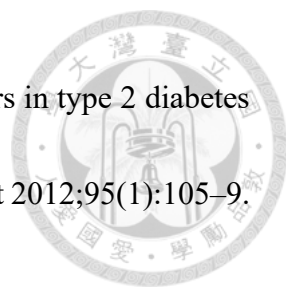
21. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013;3(1):1–150.
22. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38(10):1933–53.
23. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):348–54.
24. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40(10):1921–6.
25. Ogawa Y, Goto T, Tamasawa N, et al. Serum cystatin C in diabetic patients. Not only an indicator for renal dysfunction in patients with overt nephropathy but also a predictor for cardiovascular events in patients without nephropathy. *Diabetes Res*



- Clin Pract 2008;79(2):357–61.
26. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61(4):1453–61.
 27. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48(5):699–707.
 28. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
 29. 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(24):3273–7.
 30. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55(6):1832–9.
 31. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced



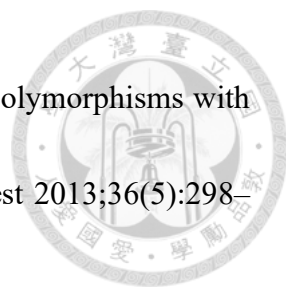
- chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int* 2010;77(1):57–64.
32. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther* 2021;38(1):180–200.
 33. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305(15):1553–9.
 34. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;315(2):164–74.
 35. Yang Y-H, He X-J, Chen S-R, Wang L, Li E-M, Xu L-Y. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009;36(1):45–51.
 36. Nielsen SE, Schjoedt KJ, Astrup AS, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabet Med* 2010;27(10):1144–50.

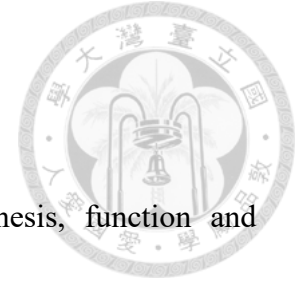
- 
37. Fu W-J, Li B-L, Wang S-B, et al. Changes of the tubular markers in type 2 diabetes mellitus with glomerular hyperfiltration. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95(1):105–9.
38. Hong CY, Chia KS, Ling SL. Urinary protein excretion in Type 2 diabetes with complications. *J Diabetes Complications* 2000;14(5):259–65.
39. Kern EFO, Erhard P, Sun W, Genuth S, Weiss MF. Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am J Kidney Dis* 2010;55(5):824–34.
40. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Chiba M, Hirai A, Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia* 1999;42(8):995–8.
41. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Suzuki C, Suzuki M, Toyota T. Urinary excretion of 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a predictor of the development of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002;45(6):877–82.
42. Calabrese V, Mancuso C, Sapienza M, et al. Oxidative stress and cellular stress response in diabetic nephropathy. *Cell Stress Chaperones* 2007;12(4):299–306.
43. Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, et al. Relationship between glyco-oxidation, antioxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*

2009;52(7):1419–25.



44. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(3):516–24.
45. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(3):507–15.
46. Vardarli I, Baier LJ, Hanson RL, et al. Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes maps to 18q22.3-23. *Kidney Int* 2002;62(6):2176–83.
47. Bowden DW, Colicigno CJ, Langefeld CD, et al. A genome scan for diabetic nephropathy in African Americans. *Kidney Int* 2004;66(4):1517–26.
48. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, et al. Genetic variations in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005;54(4):1171–8.
49. Pezzolesi MG, Katavetin P, Kure M, et al. Confirmation of genetic associations at ELMO1 in the GoKinD collection supports its role as a susceptibility gene in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009;58(11):2698–702.

- 
50. Wu HY, Wang Y, Chen M, et al. Association of ELMO1 gene polymorphisms with diabetic nephropathy in Chinese population. *J Endocrinol Invest* 2013;36(5):298–302.
51. Maeda S, Araki S-I, Babazono T, et al. Replication study for the association between four Loci identified by a genome-wide association study on European American subjects with type 1 diabetes and susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010;59(8):2075–9.
52. Pezzolesi MG, Jeong J, Smiles AM, et al. Family-based association analysis confirms the role of the chromosome 9q21.32 locus in the susceptibility of diabetic nephropathy. *PLoS One* 2013;8(3):e60301.
53. McDonough CW, Palmer ND, Hicks PJ, et al. A genome-wide association study for diabetic nephropathy genes in African Americans. *Kidney Int* 2011;79(5):563–72.
54. Cooke JN, Bostrom MA, Hicks PJ, et al. Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(4):1505–11.
55. Sapienza C, Lee J, Powell J, et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without



- nephropathy. *Epigenetics* 2011;6(1):20–8.
56. Chua JH, Armugam A, Jeyaseelan K. MicroRNAs: biogenesis, function and applications. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11(2):189–99.
57. Schena FP, Sallustio F, Serino G. microRNAs in glomerular diseases from pathophysiology to potential treatment target. *Clin Sci* 2015;128(11):775–88.
58. Argyropoulos C, Wang K, McClarty S, et al. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS One* 2013;8(1):e54662.
59. Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy. *PLoS One* 2013;8(11):e73798.
60. Peng H, Zhong M, Zhao W, et al. Urinary miR-29 correlates with albuminuria and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients. *PLoS One* 2013;8(12):e82607.
61. Zhou J, Peng R, Li T, et al. A potentially functional polymorphism in the regulatory region of let-7a-2 is associated with an increased risk for diabetic nephropathy. *Gene* 2013;527(2):456–61.
62. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and

- future. *World J Diabetes* 2014;5(6):763–76.
63. Rossing K, Mischak H, Dakna M, et al. Urinary proteomics in diabetes and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1283–90.
64. Zürlbig P, Jerums G, Hovind P, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012;61(12):3304–13.
65. Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013;56(2):259–67.
66. Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1563–70.
67. Han L-D, Xia J-F, Liang Q-L, et al. Plasma esterified and non-esterified fatty acids metabolic profiling using gas chromatography-mass spectrometry and its application in the study of diabetic mellitus and diabetic nephropathy. *Anal Chim Acta* 2011;689(1):85–91.
68. Zhu C, Liang Q-L, Hu P, Wang Y-M, Luo G-A. Phospholipidomic identification of potential plasma biomarkers associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic







- nephropathy. *Talanta* 2011;85(4):1711–20.
69. Hirayama A, Nakashima E, Sugimoto M, et al. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy. *Anal Bioanal Chem* 2012;404(10):3101–9.
70. Sharma K, Karl B, Mathew AV, et al. Metabolomics reveals signature of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(11):1901–12.
71. Pena MJ, Lambers Heerspink HJ, Hellemons ME, et al. Urine and plasma metabolites predict the development of diabetic nephropathy in individuals with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2014;31(9):1138–47.
72. Niewczas MA, Sirich TL, Mathew AV, et al. Uremic solutes and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes: metabolomic study. *Kidney Int* 2014;85(5):1214–24.
73. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–72.
74. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of

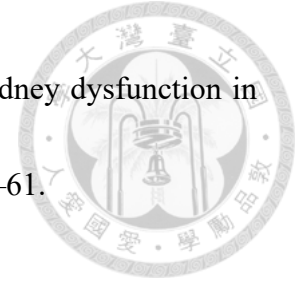


hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376(9739):419–30.

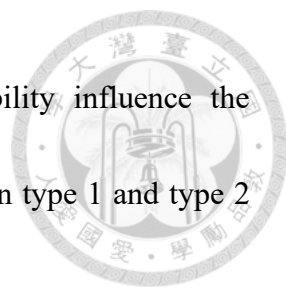
75. Rohlfing C, Wiedmeyer H-M, Little R, et al. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem* 2002;48(7):1116–8.
76. Wilson DM, Xing D, Cheng J, et al. Persistence of individual variations in glycated hemoglobin: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Randomized Trial. *Diabetes Care* 2011;34(6):1315–7.
77. Soros AA, Chalew SA, McCarter RJ, Shepard R, Hempe JM. Hemoglobin glycation index: a robust measure of hemoglobin A1c bias in pediatric type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes* 2010;11(7):455–61.
78. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, et al. Association between hemoglobin glycation index and hepatic steatosis in non-diabetic individuals. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;134:53–61.
79. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ Jr, Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications* 2002;16(5):313–20.

- 
80. Liu S, Hempe JM, McCarter RJ, Li S, Fonseca VA. Association between Inflammation and Biological Variation in Hemoglobin A1c in U.S. Nondiabetic Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2364–71.
81. Marini MA, Fiorentino TV, Succurro E, et al. Association between hemoglobin glycation index with insulin resistance and carotid atherosclerosis in non-diabetic individuals. *PLoS One* 2017;12(4):e0175547.
82. Rhee E-J, Cho J-H, Kwon H, et al. Association Between Coronary Artery Calcification and the Hemoglobin Glycation Index: The Kangbuk Samsung Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(12):4634–41.
83. Ahn CH, Min SH, Lee D-H, et al. Hemoglobin Glycation Index Is Associated With Cardiovascular Diseases in People With Impaired Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(8):2905–13.
84. Cheng PC, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Relationship between hemoglobin glycation index and extent of coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *PeerJ* 2017;5:e3875.
85. Kim MK, Jeong JS, Yun J-S, et al. Hemoglobin glycation index predicts cardiovascular disease in people with type 2 diabetes mellitus: A 10-year

- 
- longitudinal cohort study. *J Diabetes Complications* 2018;32(10):906–10.
86. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(6):1259–64.
87. van Steen SC, Woodward M, Chalmers J, et al. Haemoglobin glycation index and risk for diabetes-related complications in the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2018;61(4):780–9.
88. Chen Y-W, Wang J-S, Sheu WH-H, et al. Hemoglobin glycation index as a useful predictor of therapeutic responses to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2017;12(2):e0171753.
89. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):1269–324.



90. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69(12):2155–61.
91. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* [Internet] 1986; Available from: <https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/73/1/13/246001>
92. Williams R. Using the Margins Command to Estimate and Interpret Adjusted Predictions and Marginal Effects. *Stata J* 2012;12(2):308–31.
93. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* [Internet] 2018; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
94. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(10):776–85.
95. Stitt AW. Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85(6):746–53.

- 
96. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, et al. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2011;34(8):1843–7.
97. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615–25.
98. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(5):382–91.
99. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(11):2442–7.
100. Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2012;220(1):155–9.
101. Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(7):1908–12.
102. Noshad S, Mousavizadeh M, Mozafari M, Nakhjavani M, Esteghamati A. Visit-

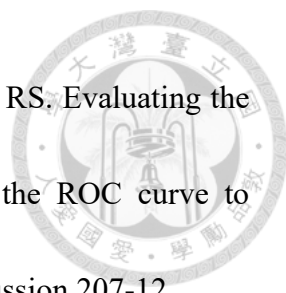


to-visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 2014;28(1):37–43.

103. Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Matsuyama Y, Iwamoto Y. Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:15–23.
104. Wan EYF, Fung CSC, Yu EYT, Fong DYT, Chen JY, Lam CLK. Association of Visit-to-Visit Variability of Systolic Blood Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality in Primary Care Chinese Patients With Type 2 Diabetes-A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2017;40(2):270–9.
105. Wightman SS, Sainsbury CAR, Jones GC. Visit-to-visit HbA1c variability and systolic blood pressure (SBP) variability are significantly and additively associated with mortality in individuals with type 1 diabetes: An observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):1014–7.
106. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014;37(8):2359–



- 65.
107. Li S, Nemeth I, Donnelly L, Hapca S, Zhou K, Pearson ER. Visit-to-Visit HbA1c Variability Is Associated With Cardiovascular Disease and Microvascular Complications in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(2):426–32.
108. Takenouchi A, Tsuboi A, Kitaoka K, et al. Visit-to-Visit Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability Is an Independent Determinant of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res* 2017;9(4):310–6.
109. Rotbain Curovic V, Theilade S, Winther SA, et al. Visit-to-visit variability of clinical risk markers in relation to long-term complications in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2021;38(5):e14459.
110. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, Sinclair AJ. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(6):476–86.
111. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:109–38.

- 
112. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27(2):157–72; discussion 207-12.
113. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 9:ix26-30.
114. Tsuda A, Ishimura E, Uedono H, et al. Association of Albuminuria With Intraglomerular Hydrostatic Pressure and Insulin Resistance in Subjects With Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2018;41(11):2414–20.
115. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1301–11.
116. Grams ME, Astor BC, Bash LD, Matsushita K, Wang Y, Coresh J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1757–64.
117. Yu Y, Jin H, Holder D, et al. Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nat Biotechnol* 2010;28(5):470–7.

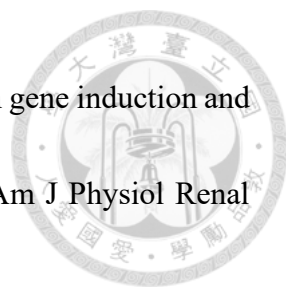
- 
118. Ware LB, Johnson ACM, Zager RA. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(3):F628-38.
119. Hsu RK, Hsu C-Y. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016;36(4):283–92.
120. Rodríguez E, Arias-Cabrales C, Bermejo S, et al. Impact of Recurrent Acute Kidney Injury on Patient Outcomes. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(1):34–44.
121. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011;29(9):1802–9.

表 1：台灣地區糖尿病的盛行率

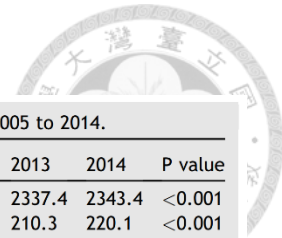


Table 1A Population with diabetes mellitus and prevalence of diabetes mellitus in Taiwan from 2005 to 2014.

Year	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	P value
Residents (10 ⁴)	2277.0	2287.7	2295.8	2303.7	2312.0	2316.2	2322.5	2331.6	2337.4	2343.4	<0.001
Total DM (10 ⁴)	132.6	141.2	150.5	159.9	170.0	179.9	189.8	199.9	210.3	220.1	<0.001
Women (10 ⁴)	65.4	69.4	73.9	78.3	83.0	87.7	92.5	97.4	102.3	106.9	<0.001
Men (10 ⁴)	67.3	71.8	76.6	81.6	86.9	92.1	97.3	102.6	108.0	113.1	<0.001
Residents (10 ⁴), 20–79 y/o	1648.6	1665.1	1680.6	1699.1	1715.3	1732.5	1747.6	1762.9	1778.7	1793.5	<0.001
Prevalence (%), 20–79 y/o	7.15	7.45	7.71	8.04	8.41	8.76	9.10	9.49	9.81	10.10	<0.001
Standardized Prevalence (%)	4.57	4.76	4.93	5.13	5.37	5.59	5.81	6.06	6.26	6.45	<0.001
Residents (10 ⁴), 0–19 y/o	584.9	575.4	565.1	551.1	539.6	523.2	511.4	502.7	490.4	479.5	<0.001
Prevalence (%), 0–19 y/o	0.08	0.09	0.10	0.10	0.11	0.12	0.12	0.13	0.13	0.14	<0.001
Standardized Prevalence (%)	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	<0.001
Aged DM (%), ≥65 y/o ^a	48.9	48.9	49.0	49.0	48.5	48.3	48.6	48.9	49.5	50.3	0.134
Women (%) ^b	53.0	53.4	53.8	54.0	53.8	53.8	54.1	54.6	55.4	56.3	<0.001
Men (%) ^b	44.8	44.5	44.4	44.2	43.5	43.1	43.2	43.5	44.0	44.6	0.272
Prevalence of DM in the aged population (%) ^c	29.64	30.60	31.80	33.01	33.98	35.43	36.92	38.17	39.16	39.93	<0.001
Prevalence in women (%) ^c	31.55	32.40	33.50	34.52	35.41	36.73	38.06	39.14	39.98	40.56	<0.001
Prevalence in men (%) ^c	27.70	28.74	30.01	31.39	32.44	34.00	35.65	37.07	38.22	39.21	<0.001

^a Numerator is population with DM who are aged ≥65 years, and denominator is total population with DM.
^b Numerator is aged women (men) with DM, and denominator is total population of women (men) with DM.
^c Numerator is women and/or men with DM aged ≥65 years, and denominator is total population of women and/or men aged ≥65 years.

引用自 Sheen Y-J, et al. J Formos Med Assoc 2019;118 Suppl 2:S66–73.

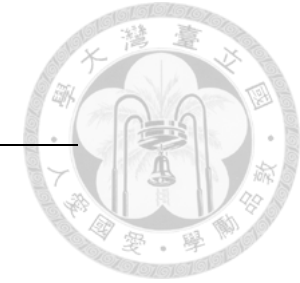


表 2 : 有臨床應用潛力的糖尿病腎臟病單一新穎生物標記

Biomarker	Validation study design	Sample size	Type of diabetes	Specimen	Advantages
NGAL	CC	112	2	Urine	Indicator of glomerular hyperfiltration
KIM1	CC	112	2	Urine	Indicator of glomerular hyperfiltration
NAG	CC	434	1	Urine	Baseline level predicts development of DKD
	CC	946	2		
8-oxodG	PC	396	2	Urine	Baseline level predicts development of DKD
Pentosidine	CC	434	1	Urine	Baseline level predicts progression of albuminuria
TNFR1/2	RC	628	1	Serum	Baseline level predicts development of advanced CKD
	RC	410	2		

NGAL: NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM1: kidney injury molecule 1; NAG: N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase; 8-oxodG: 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine; TNFR: tumor necrosis factor receptor; CO: case-only; CC: case-control; PC: prospective cohort; RC: retrospective cohort; GFR: glomerular filtration rate; DKD: diabetic kidney disease; CKD: chronic kidney disease.

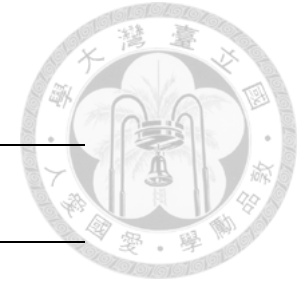


表 3：各種微核糖核酸在糖尿病腎臟病的表現情況

Type of diabetes	Specimen	miRNA expression
1	Urine	Decreased miR-323b-5p, miR-221-3p, miR-524-5p, miR-188-3p
1	Urine	Increased miR-214-3p, miR-92b-5p, hsa-miR-765, hsa-miR-429, miR-373-5p, miR-1913, miR-638
2	Urine	Decreased miR-155, miR-424
2	Blood	Increased miR-130a, miR-145
2	Urine	miR-29 expression positively correlated to the severity of albuminuria
2	Blood	Reduced expression of miR-let-7a

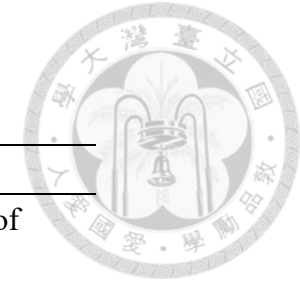


表 4：代謝體學於糖尿病腎臟病診斷的可能應用

Specimen	Panel	Application
Plasma	Fatty acids C10:0, C12:0, C14:0, C16:1n-9, C16:0, C18:2, C18:1n-9, C18:1n-11, C18:0, C20:4, C20:5, C20:3, C20:2, C 20:0; C22:6	Diverse profiles in different stages of DKD
Plasma	Phospholipids C18:2-LPC, C16:0/18:1-PE, pC18:0/20:4-PE, C18:0/22:6-PI, C18:0/18:0-PS, dC18:0/20:2-SM	Diagnosis of DKD
Serum	γ -butyrobetaine, SDMA, azelaic acid, MID 114, MID 127	Diagnosis of DKD
Urine	3-hydroxy isovalerate, aconitic acid, citric acid, 2-ethyl 3-OH propionate, glycolic acid, homovanillic acid, 3-hydroxy isobutyrate, 2- methyl acetoacetate, 3-methyl adipic acid, 3-methyl crotonyl glycine, 3- hydroxy propionate, tiglylglycine, uracil	Reduced expression in DKD patients
Plasma & urine	Plasma: histidine, butenoylcarnitine Urine: hexose, glutamine, tyrosine	Addition to the original predictive model improved risk estimation for albuminuria progression
Plasma	P-cresol sulfate, phenylacetylglutamine, myoinositol, pseudouridine, urate	Predicting progression toward ESRD

LPC: lysophosphatidylcholine; PE: phosphatidylethanolamine; PI: phosphatidylinositol; PS: phosphatidylserine; SM: sphingomyelin; SDMA: symmetric dimethylarginine; MID: metabolite ID; DKD: diabetic kidney disease; ESRD: end-stage renal disease



表 5 : 參加者在基準點的各项數值

	Total N = 780	Low HGI N = 390	High HGI N = 390
Age, years	60 (53–66)	60 (54–67)	59 (52–66)
Duration, years	9 (6–14)	9 (5–13)	10 (7–15)*
Male, n (%)	411 (53)	201 (52)	210 (54)
BMI, kg/m ²	24.8 (22.6–27.3)	24.4 (22.5–26.6)	25.6 (22.7–28.0)*
SBP, mmHg	130 (120–140)	127 (120–136)	130 (120–140)
DBP, mmHg	76 (70–81)	76 (70–80)	78 (70–82)
Hypertension, n (%)	487 (62)	230 (59)	257 (66)*
Fasting glucose, mg/dl	130 (113–147)	131 (114–147)	129 (110–148)
HbA _{1c} , %	7 (6.6–7.6)	6.6 (6.3–7.0)	7.5 (7.1–8.2)*
HbA _{1c} , mmol/mol	53 (49–60)	49 (45–53)	58 (54–66)*
HbA _{1c} quartiles, n (%)			
1	195 (25)	185 (47)	10 (3)



2	195 (25)	131 (34)	64 (16)
3	195 (25)	60 (15)	135 (35)
4	195 (25)	14 (4)	181 (46)
HGI	-0.145 (-0.517-0.332)	-0.517 (-0.768--0.318)	0.332 (0.070-0.875)*
Creatinine, mg/dl	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.7-1.0)	0.9 (0.8-1.0)
eGFR, ml/min/1.73 m ²	83 (73-95)	84 (74-95)	83 (73-95)
TC, mg/dl	174 (154-196)	174 (157-195)	175 (151-197)
LDL-C, mg/dl	93 (77-109)	92 (78-108)	93 (76-110)
HDL-C, mg/dl	46 (39-53)	46 (39-54)	45 (39-53)
TG, mg/dl	107 (77-154)	107 (77-158)	107 (77-150)
Use of medications, n (%)			
Insulin secretagogue	525 (67)	249 (64)	276 (71)*
Metformin	673 (86)	331 (85)	342 (88)
Thiazolidinedione	163 (21)	69 (18)	94 (24)*
α -glucosidase inhibitor	25 (3)	11 (3)	14 (4)



DPP-4 inhibitor	42 (5)	19 (5)	23 (6)
SGLT-2 inhibitor	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GLP-1 receptor agonist	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.5)
Insulin	124 (16)	27 (7)	97 (25)*
β-blocker	68 (9)	34 (9)	34 (9)
Calcium channel blocker	128 (16)	60 (15)	68 (17)
RAAS blocker	300 (39)	136 (35)	164 (42)*
Diuretic	33 (4)	13 (3)	20 (5)
Statin	340 (44)	158 (41)	182 (47)
Anti-platelet agent	109 (14)	60 (15)	49 (13)

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HGI, hemoglobin glycation index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2; GLP-1, glucagon-like peptide 1; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

Data are shown in median (25th–75th percentile) or number (%).

*Significantly different ($P < 0.05$) from the low HGI group.

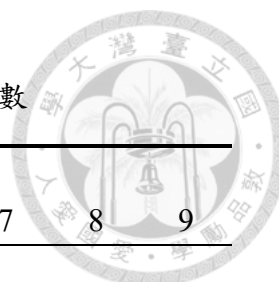


表 6：各個試驗終點於每次追蹤的剩餘參加者人數及事件發生數

	Visit								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Average eGFR decline rate >3 ml/min/1.73 m²/year									
Low HGI									
Number at risk	390	350	322	303	250	228	209	166	59
Event number	40	28	19	11	5	4	2	2	0
High HGI									
Number at risk	390	317	293	279	228	205	183	151	42
Event number	73	24	14	17	7	8	3	2	0
Average eGFR decline rate >3 ml/min/1.73 m²/year and resultant eGFR <60 ml/min/1.73 m²									
Low HGI									
Number at risk	390	384	375	372	312	283	252	189	64
Event number	6	9	3	2	6	3	1	2	0
High HGI									
Number at risk	390	370	364	355	296	261	236	193	47
Event number	20	6	9	6	7	4	1	2	0
Average eGFR decline rate >5 ml/min/1.73 m²/year									
Low HGI									
Number at risk	390	352	336	324	270	249	229	181	64
Event number	38	16	12	3	2	2	1	1	0
High HGI									
Number at risk	390	320	302	294	247	222	200	164	47
Event number	70	18	8	5	4	2	1	1	0
Average eGFR									



**decline rate >5
ml/min/1.73
m²/year and
resultant eGFR <60
ml/min/1.73 m²**

Low HGI

Number at risk	390	385	381	377	318	288	258	196	67
Event number	5	4	4	0	7	2	0	1	0

High HGI

Number at risk	390	370	364	358	302	269	244	199	51
Event number	20	6	6	3	4	2	0	1	0

Onset of

Macroalbuminuria

Low HGI

Number at risk	390	390	389	389	322	298	266	201	67
Event number	0	1	0	44	7	14	30	81	59

High HGI

Number at risk	390	387	384	384	325	294	265	215	53
Event number	3	3	0	34	10	10	22	108	49

Progression of

CKD risk

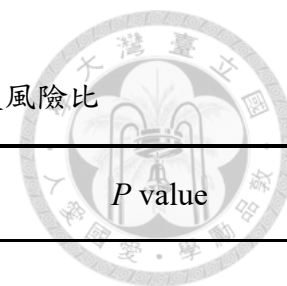
Low HGI

Number at risk	390	351	321	294	226	182	142	100	29
Event number	39	30	27	59	34	31	29	52	28

High HGI

Number at risk	390	335	302	271	198	162	125	89	16
Event number	55	33	31	60	29	33	24	59	16

表 7：高對低血紅素糖化指數組於各個試驗終點之粗及調整後風險比



	Low HGI (reference)	High HGI	P value
Average eGFR decline rate >3 ml/min/1.73 m ² /year			
Crude HR	1	1.43 (1.11–1.82)	0.005
Model 1	1	1.44 (1.12–1.85)	0.004
Model 2	1	1.53 (1.19–1.97)	0.001
Model 3	1	1.87 (1.32–2.63)	<0.001
Average eGFR decline rate >3 ml/min/1.73 m ² /year and resultant eGFR <60 ml/min/1.73 m ²			
Crude HR	1	1.78 (1.15–2.75)	0.009
Model 1	1	1.90 (1.22–2.95)	0.004
Model 2	1	1.86 (1.20–2.90)	0.006
Model 3	1	2.12 (1.14–3.93)	0.017
Average eGFR decline rate >5 ml/min/1.73 m ² /year			
Crude HR	1	1.53 (1.15–2.06)	0.004
Model 1	1	1.56 (1.15–2.10)	0.004
Model 2	1	1.62 (1.20–2.18)	0.002
Model 3	1	1.98 (1.31–2.99)	0.001
Average eGFR decline rate >5 ml/min/1.73 m ² /year and resultant eGFR <60 ml/min/1.73 m ²			
Crude HR	1	1.89 (1.14–3.15)	0.014
Model 1	1	2.05 (1.22–3.43)	0.006



Model 2	1	2.05 (1.23–3.44)	0.006
Model 3	1	2.37 (1.15–4.88)	0.019
Onset of macroalbuminuria			
Crude HR	1	1.17 (0.98–1.41)	0.082
Model 1	1	1.15 (0.96–1.39)	0.129
Model 2	1	1.21 (1.01–1.46)	0.040
Model 3	1	1.02 (0.81–1.29)	0.845
CKD risk progression			
Crude HR	1	1.21 (1.04–1.41)	0.015
Model 1	1	1.20 (1.03–1.40)	0.022
Model 2	1	1.20 (1.03–1.41)	0.019
Model 3	1	1.05 (0.86–1.30)	0.612

Model 1: Adjusted for baseline age, sex, BMI, hypertension, use of RAAS blocker and use of diuretic.

Model 2: Adjusted for baseline age, sex, BMI, hypertension, use of RAAS blocker, use of diuretic and eGFR.

Model 3: Adjusted for baseline age, sex, BMI, hypertension, use of RAAS blocker, use of diuretic, eGFR and HbA_{1c} quartiles.

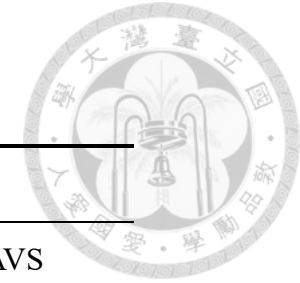


表 8 : 兩個研究世代於基準點的相關資料

	Development cohort		Validation cohort	
	Low AVS n = 500	High AVS n = 508	Low AVS n = 256	High AVS n = 54
Age, years	60 (53–67)	60 (53–68)	63 (56–69)	64 (57–70)
Male, n (%)	281 (57)	246 (48)*	151 (59)	25 (46)
Duration, years	10 (7–15)	9 (6–14)	13 (10–18)	13 (9–19)
Follow-up period, years	7.4 (6.5–7.8)	6.6 (4.7–7.5)*	5.4 (4.9–5.4)	5.4 (4.9–5.4)
BMI, kg/m ²	24.5 (22.4–26.7)	25.6 (23.1–28.4)*	24.2 (21.9–26.2)	25.9 (23.3–27.7)*
SBP, mmHg	130 (120–140)	130 (120–140)*	129 (120–135)	133 (128–140)*
DBP, mmHg	75 (70–80)	80 (70–85)*	75 (69–80)	77 (70–85)
Hypertension, n (%)	311 (62)	369 (73)*	182 (71)	49 (91)*
Smoking status, n (%)				
Smoker	60 (12)	59 (12)	30 (12)	6 (11)
Ever-smoker	79 (16)	78 (15)	47 (19)	8 (15)

HbA _{1c} , %	7.0 (6.5–7.5)	7.2 (6.6–7.9)*	7.0 (6.6–7.5)	7.1 (6.5–8.0)
eGFR, ml/min/1.73 m ²	81 (72–93)	84 (71–96)	90 (76–97)	84 (65–99)
UACR, mg/mmol	1.0 (0.7–1.7)	2.1 (0.9–6.0)*	0.9 (0.6–1.7)	6.2 (2.5–11.7)*
TC, mmol/L	4.6 (4.0–5.1)	4.4 (3.9–5.1)*	4.2 (3.6–4.6)	4.1 (3.5–4.8)
LDL-C, mmol/L	2.4 (2.0–2.8)	2.4 (1.9–2.8)	2.5 (2.0–2.8)	2.4 (2.0–2.7)
HDL-C, mmol/L	1.2 (1.0–1.4)	1.1 (1.0–1.3)*	1.2 (1.0–1.3)	1.2 (1.0–1.3)
TG, mmol/L	2.7 (1.9–3.7)	3.1 (2.1–4.6)*	2.9 (2.1–3.9)	3.5 (2.2–5.7)*
Use of medications, n (%)				
Insulin secretagogue	345 (69)	337 (66)	168 (66)	35 (65)
Metformin	427 (86)	449 (88)	218 (85)	44 (81)
Thiazolidinedione	118 (24)	94 (19)*	4 (2)	1 (2)
α-glucosidase inhibitor	13 (3)	18 (4)	5 (2)	0 (0)
DPP-4 inhibitor	17 (3)	45 (9)*	34 (13)	8 (15)
Insulin	65 (13)	122 (24)*	47 (18)	14 (26)
β-blocker	38 (8)	59 (12)*	41 (16)	12 (22)





Calcium channel blocker	80 (16)	130 (26)*	53 (21)	20 (37)*
RAAS blocker	199 (40)	223 (44)	115 (45)	37 (69)*
Diuretic	18 (4)	28 (6)	17 (7)	2 (4)
Statin	193 (39)	235 (46)*	122 (48)	22 (41)
Antiplatelet agent	78 (16)	91 (18)	54 (21)	14 (26)

AVS, albuminuria variability score; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin–creatinine ratio; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

Data are shown in median (25th–75th percentile) or number (%).

*Significantly different ($P < 0.05$) from the low AVS group.

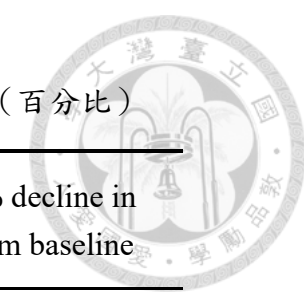


表 9：以不同追蹤間尿液白蛋白與肌酸酐比值差異切點定義出的白蛋白尿變異度積分組中，試驗終點發生的次數（百分比）

	Declined eGFR	Rapidly declined eGFR	Resultant eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	Over 40% decline in eGFR from baseline
AVS by ΔUACR \geq3.39 mg/mmol				
Below median (n = 50 0)	64 (13)	9 (2)	44 (9)	7 (1)
Above median (n = 50 8)	103 (20)	47 (9)	109 (21)	37 (7)
AVS by ΔUACR \geq5.65 mg/mmol				
Below median (n = 56 3)	75 (13)	13 (2)	56 (10)	10 (2)
Above median (n = 44 5)	92 (21)	43 (10)	97 (22)	34 (8)
AVS by ΔUACR \geq8.48 mg/mmol				



Below median (n = 56 3)	75 (13)	13 (2)	56 (10)	10 (2)
Above median (n = 44 5)	92 (21)	43 (10)	97 (22)	34 (8)
AVS by ΔUACR \geq11.30 mg/mmol				
Below median (n = 65 4)	94 (14)	21 (3)	79 (12)	16 (2)
Above median (n = 35 4)	73 (21)	35 (10)	74 (21)	28 (8)

AVS, albuminuria variability score; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin–creatinine ratio.

表 10：高對低白蛋白尿變異度積分組對各試驗終點鑑別力的 AUROC 分析結果

	AUROC	SE	95% CI
Declined eGFR			
$\Delta\text{UACR} \geq 3.39 \text{ mg/mmol}$	0.7734	0.0188	0.7366–0.8102
$\Delta\text{UACR} \geq 5.65 \text{ mg/mmol}$	0.7734	0.0189	0.7363–0.8106
$\Delta\text{UACR} \geq 8.48 \text{ mg/mmol}$	0.7734	0.0189	0.7363–0.8106
$\Delta\text{UACR} \geq 11.30 \text{ mg/mmol}$	0.7744	0.0189	0.7373–0.8115
Rapidly declined eGFR			
$\Delta\text{UACR} \geq 3.39 \text{ mg/mmol}$	0.8344	0.0254	0.7845–0.8842
$\Delta\text{UACR} \geq 5.65 \text{ mg/mmol}$	0.8343	0.0249	0.7855–0.8831
$\Delta\text{UACR} \geq 8.48 \text{ mg/mmol}$	0.8343	0.0249	0.7855–0.8831
$\Delta\text{UACR} \geq 11.30 \text{ mg/mmol}$	0.8262	0.0279	0.7715–0.8808
Resultant eGFR <60 ml/min/1.73 m²			
$\Delta\text{UACR} \geq 3.39 \text{ mg/mmol}$	0.8537	0.0160	0.8222–0.8851
$\Delta\text{UACR} \geq 5.65 \text{ mg/mmol}$	0.8513	0.0163	0.8195–0.8832
$\Delta\text{UACR} \geq 8.48 \text{ mg/mmol}$	0.8513	0.0163	0.8195–0.8832
$\Delta\text{UACR} \geq 11.30 \text{ mg/mmol}$	0.8472	0.0172	0.8135–0.8808
Resultant eGFR decline >40% from baseline			
$\Delta\text{UACR} \geq 3.39 \text{ mg/mmol}$	0.8283	0.0327	0.7643–0.8924
$\Delta\text{UACR} \geq 5.65 \text{ mg/mmol}$	0.8259	0.0311	0.7649–0.8870
$\Delta\text{UACR} \geq 8.48 \text{ mg/mmol}$	0.8259	0.0311	0.7649–0.8870
$\Delta\text{UACR} \geq 11.30 \text{ mg/mmol}$	0.8064	0.0376	0.7328–0.8800

AUROC, area under the receiver operating characteristic; SE, standard error; CI: confidence interval; UACR, urine albumin–creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate.





表 11：在模式建立世代中，加入不同預測因子對各試驗終點鑑別力的 AUROC 之改進程度

	Declined eGFR	Rapidly declined eGFR	Resultant eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	Over 40% decline in eGFR from baseline
AUROC				
Model 1	0.6887	0.7746	0.7531	0.7811
Model 2	0.7754	0.8166	0.8550	0.8311
Model 3	0.7837	0.8478	0.8644	0.8511
Model improvement (Model 2 vs. Model 3)				
Absolute IDI	0.0099*	0.0237**	0.0200**	0.0290**
Relative IDI	6.75%	17.57%	7.42%	31.23%

eGFR, estimated glomerular filtration rate; AUROC, area under the receiver operating characteristic; IDI, integrated discrimination improvement.

Model 1: age, sex, BMI, smoking, hypertension, use of RAAS blockers, HbA_{1c}

Model 2: Model 1 + eGFR + mean UACR + an increasing trend in UACR

Model 3: Model 2 + AVS

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$



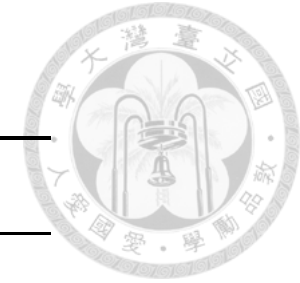


表 12：各個獨立變項與腎絲球過濾率估算值年平均變動值的關係

	SLR		MLR	
	Regression coefficient (95% CI)	<i>P</i> value	Regression coefficient (95% CI)	<i>P</i> value
AVS groups				
Low	(Reference)		(Reference)	
High	-1.294 (-1.568--1.019)	<0.001	-0.955 (-1.238--0.673)	<0.001
Age	-0.026 (-0.040--0.013)	<0.001	-0.062 (-0.077--0.046)	<0.001
BMI	-0.046 (-0.082--0.009)	0.014	-0.035 (-0.071--0.001)	0.057
eGFR	-0.020 (-0.030--0.010)	<0.001	-0.045 (-0.056--0.034)	<0.001
UACR	-0.010 (-0.013--0.007)	<0.001	-0.005 (-0.008--0.002)	0.001
Hypertension				
No	(Reference)		(Reference)	



Yes	-0.751 (-1.053--0.450)	<0.001	-0.377 (-0.731--0.023)	0.037
Use of RAAS blocker				
No	(Reference)		(Reference)	
Yes	-0.403 (-0.692--0.114)	0.006	-0.009 (-0.347-0.329)	0.958

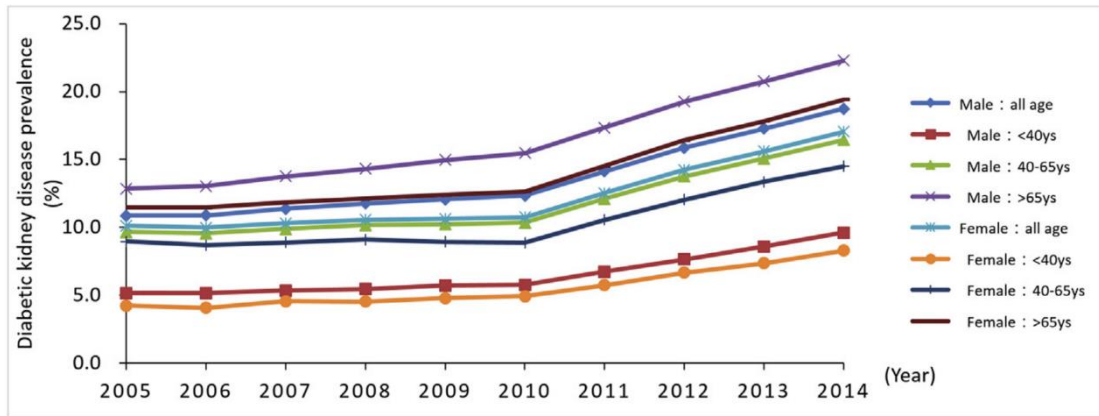
AVS, albuminuria variability score; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-creatinine ratio;

RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.



圖 1：台灣地區糖尿病腎臟病盛行率的變化

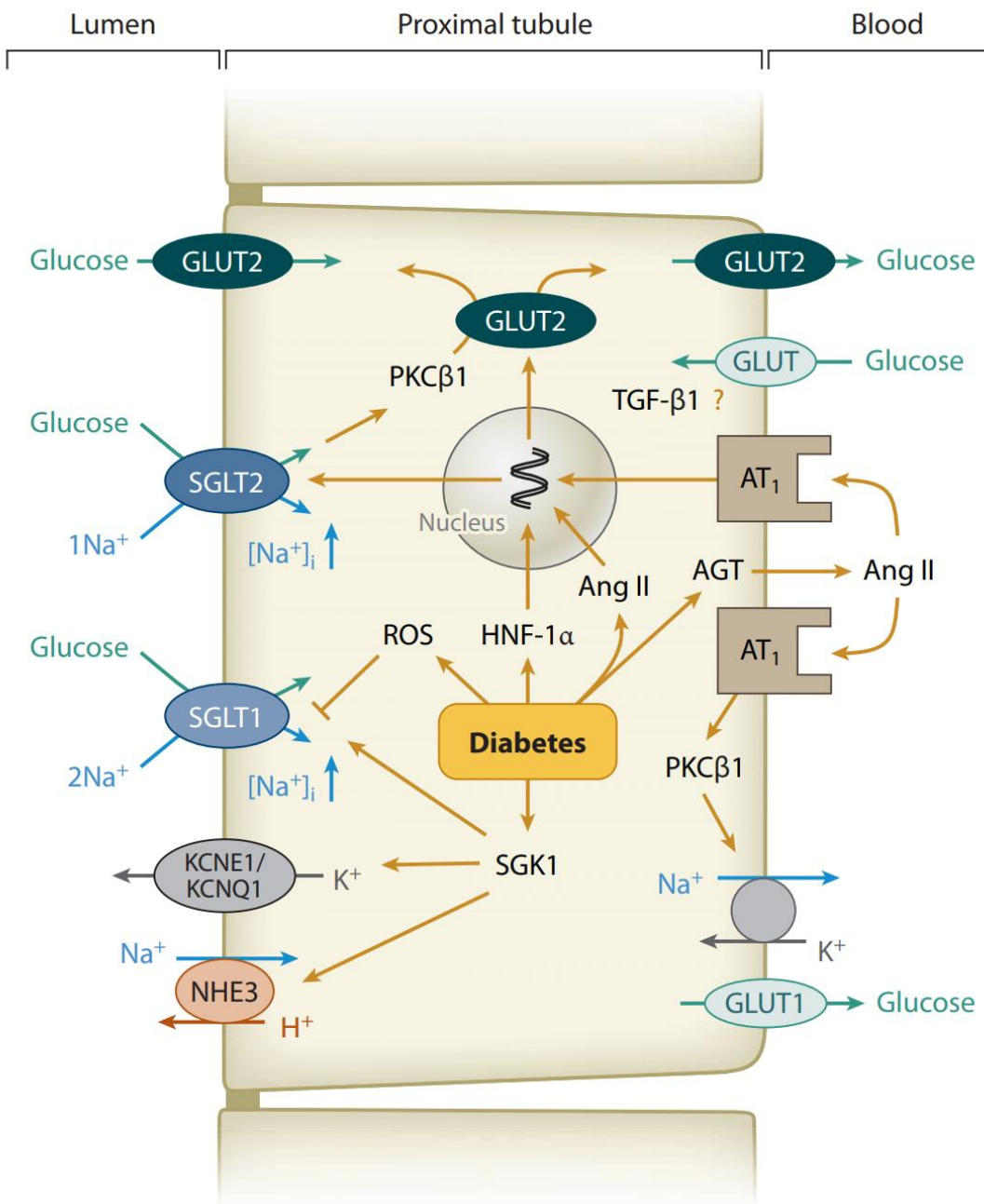
A.



引用自 Lin K-D, et al. J Formos Med Assoc 2019;118 Suppl 2:S103–10.



圖 2：糖尿病腎臟病於近端腎小管產生的變化



引用自 Vallon V, et al. Annu Rev Physiol 2012;74:351–75.

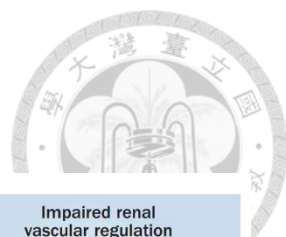
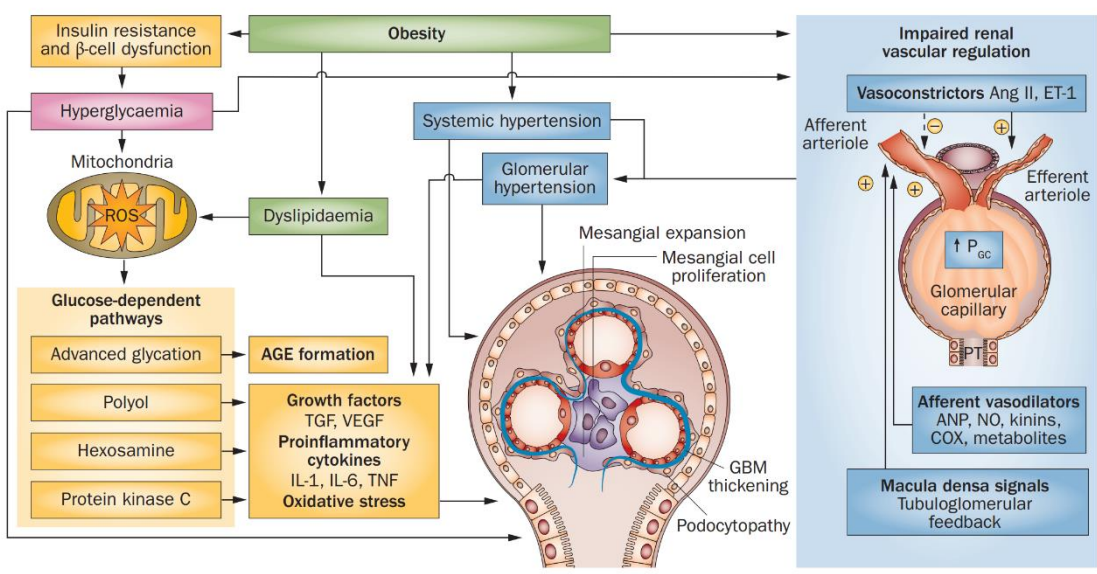


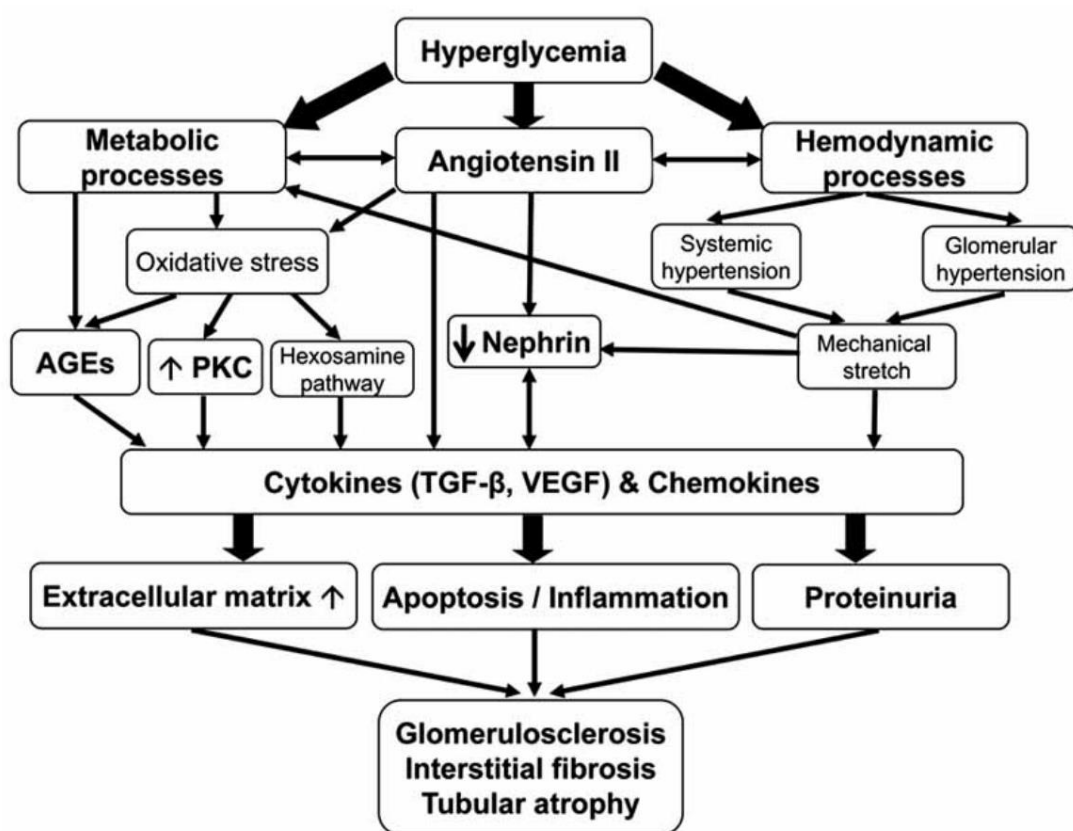
圖 3：糖尿病腎臟病的致病機轉之一



引用自 Muskiet MHA, et al. Nat Rev Nephrol 2013;10:88.



圖 4：糖尿病腎臟病的致病機轉之二



引用自 Fioretto P, et al. Semin Nephrol 2007;27(2):195–207.

圖 5：腎絲球過濾率估算值的計算公式



MDRD 公式

腎絲球過濾率估算值 = $175 \times \text{血清肌酸酐濃度 (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{年齡 (歲)}^{-0.203}$
 $\times 1.212$ (如為黑人) $\times 0.742$ (如為女性)

CKD-EPI 公式

腎絲球過濾率估算值 = $141 \times [\text{血清肌酸酐濃度 (mg/dL)} / \kappa \text{ 或 } 1 \text{ 兩者中較小值}]^\alpha$
 $\times [\text{血清肌酸酐濃度 (mg/dL)} / \kappa \text{ 或 } 1 \text{ 兩者中較大值}]^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齡}} \times 1.018$
(如為女性) $\times 1.159$ (如為黑人)

男性之 $\kappa=0.9, \alpha=-0.411$

女性之 $\kappa=0.7, \alpha=-0.329$

引用自 Levey AS, et al. Ann Intern Med 1999;130(6):461–70. 及

Levey AS, et al. Ann Intern Med 2009;150(9):604–12.



圖 6：理想中預測模式的建立 (A) 與實際的狀況 (B)

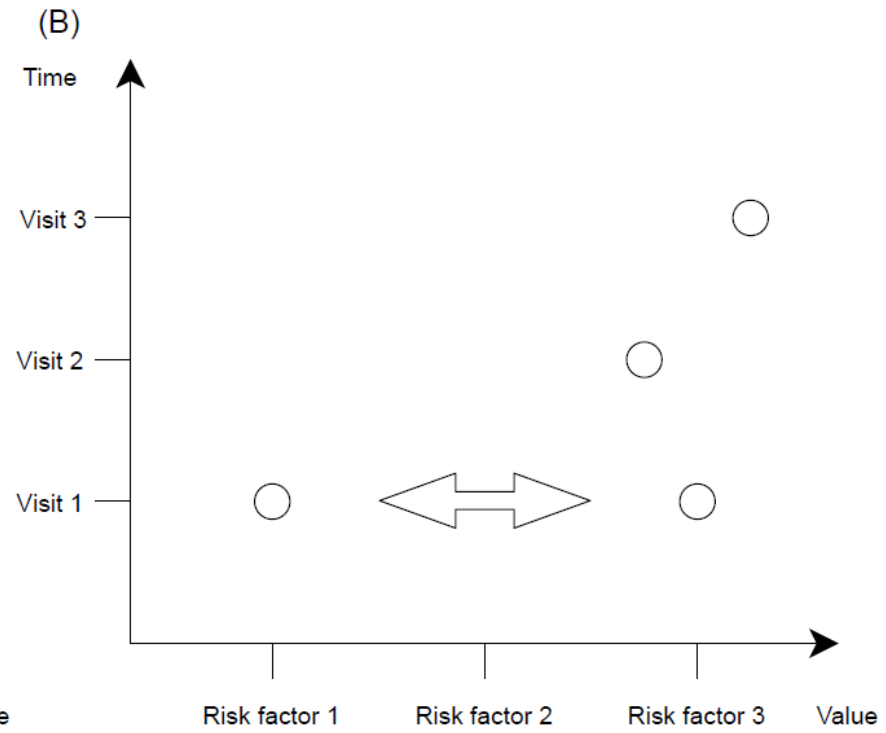
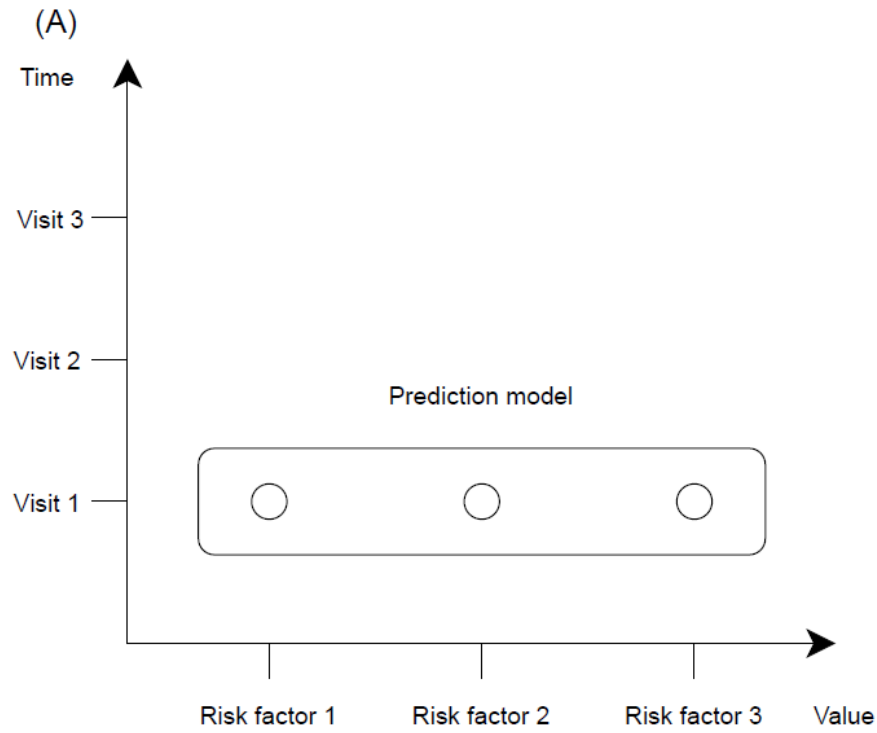




圖 7：糖化血色素預估值與空腹血糖的關聯性

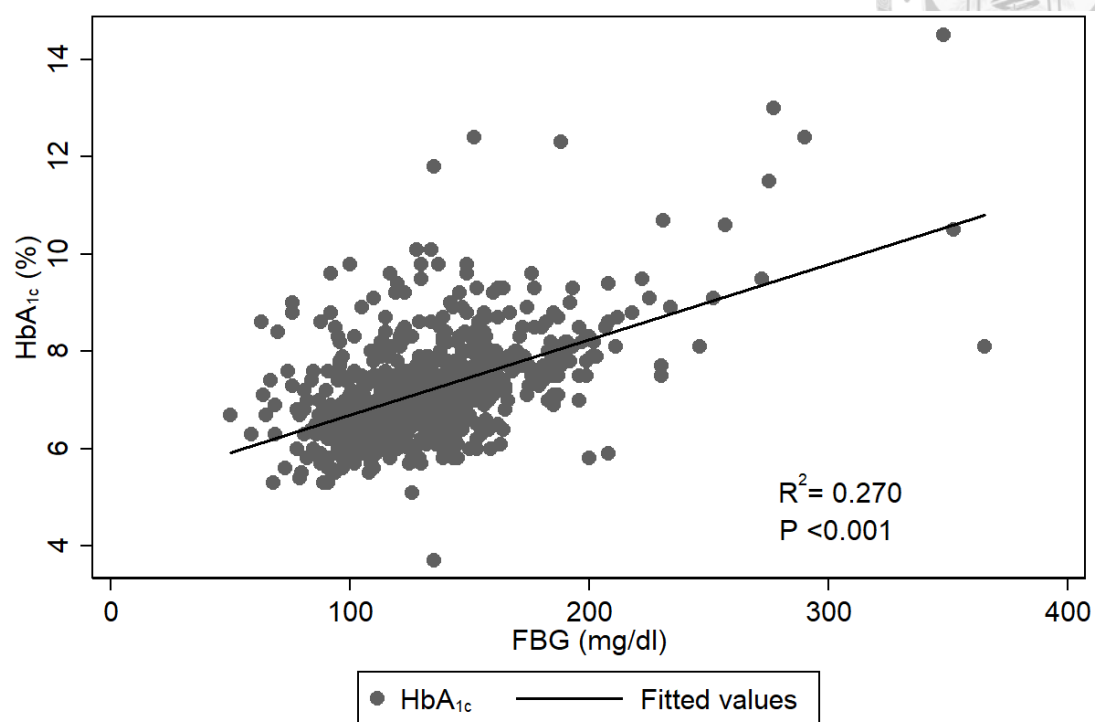




圖 8：本研究參加者的血紅素糖化指數分布狀況

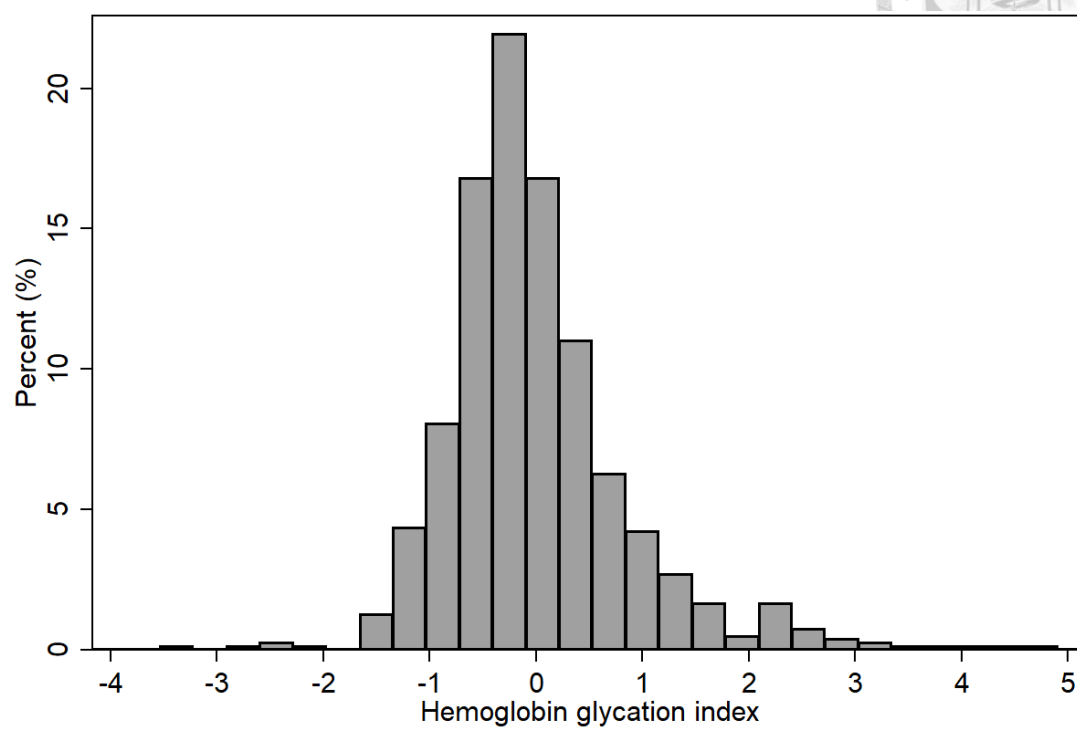




圖 9：本研究以 Kaplan-Meier 法計算出於各試驗終點的生存曲線

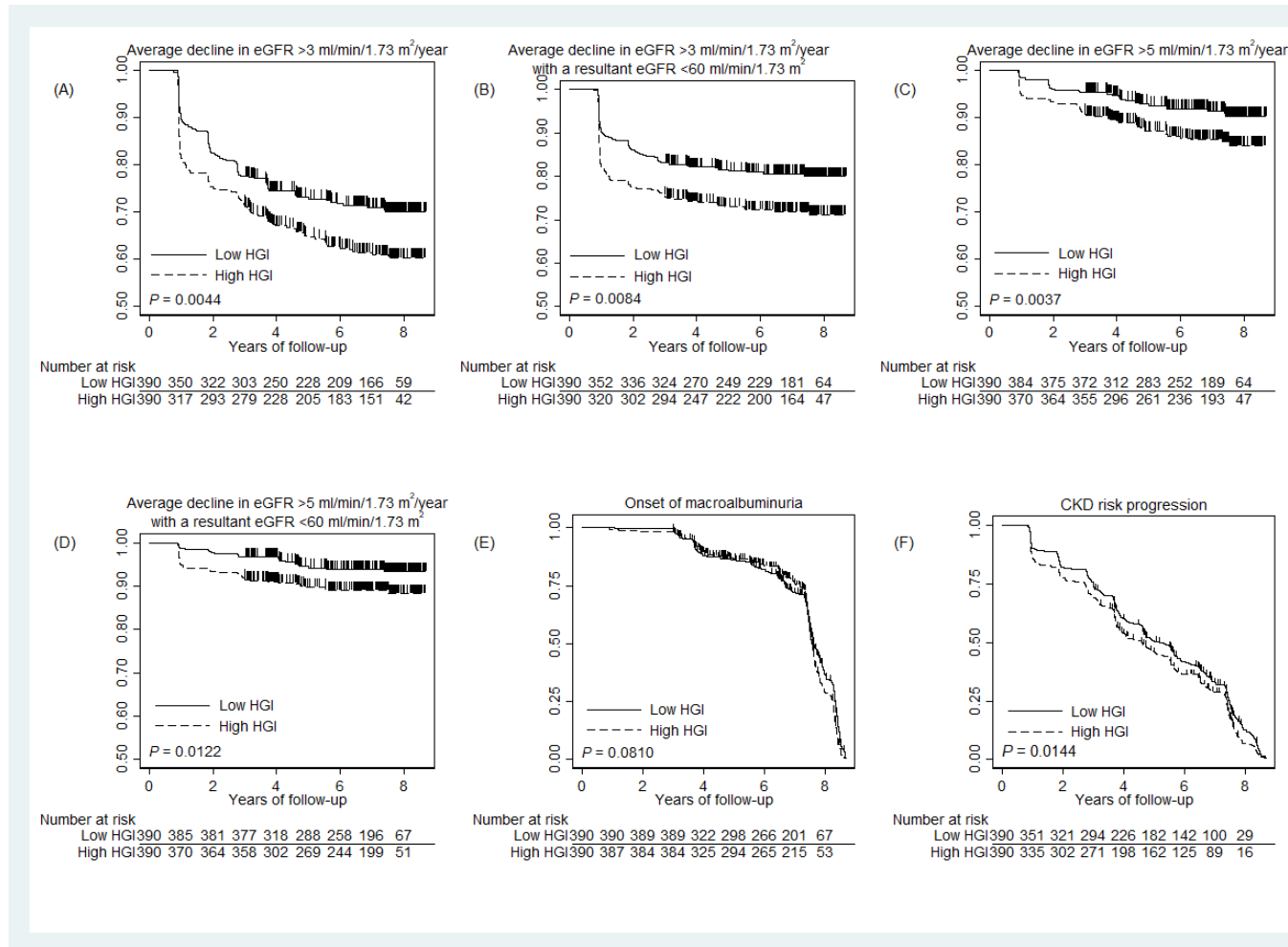




圖 10：不同程度的白蛋白尿在不同血紅素糖化指數所預估出的 1 年 (A) 或 3 年間 (B) 腎絲球濾過率估算值預測變化

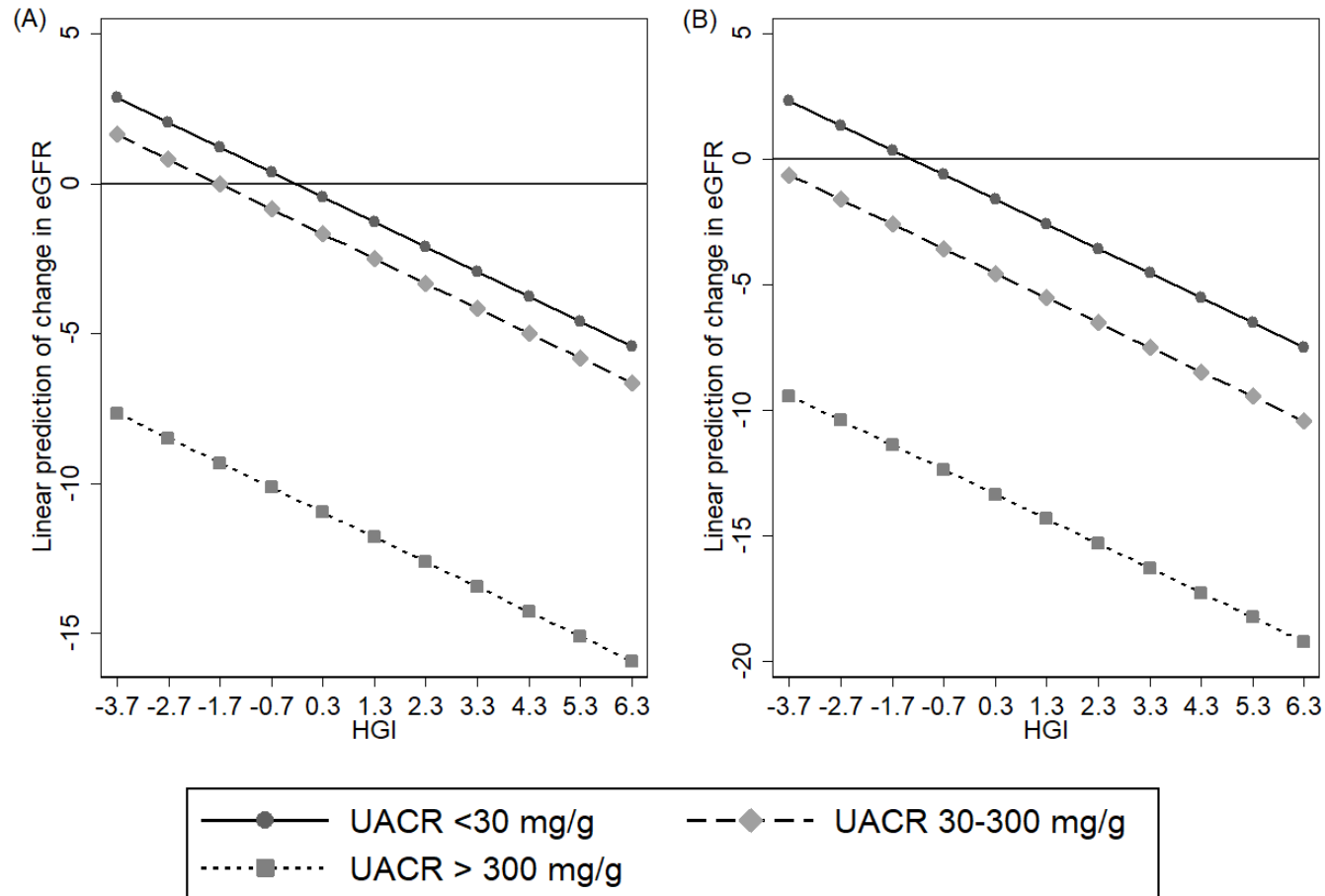




圖 11：模式建立世代及驗證世代的建立流程

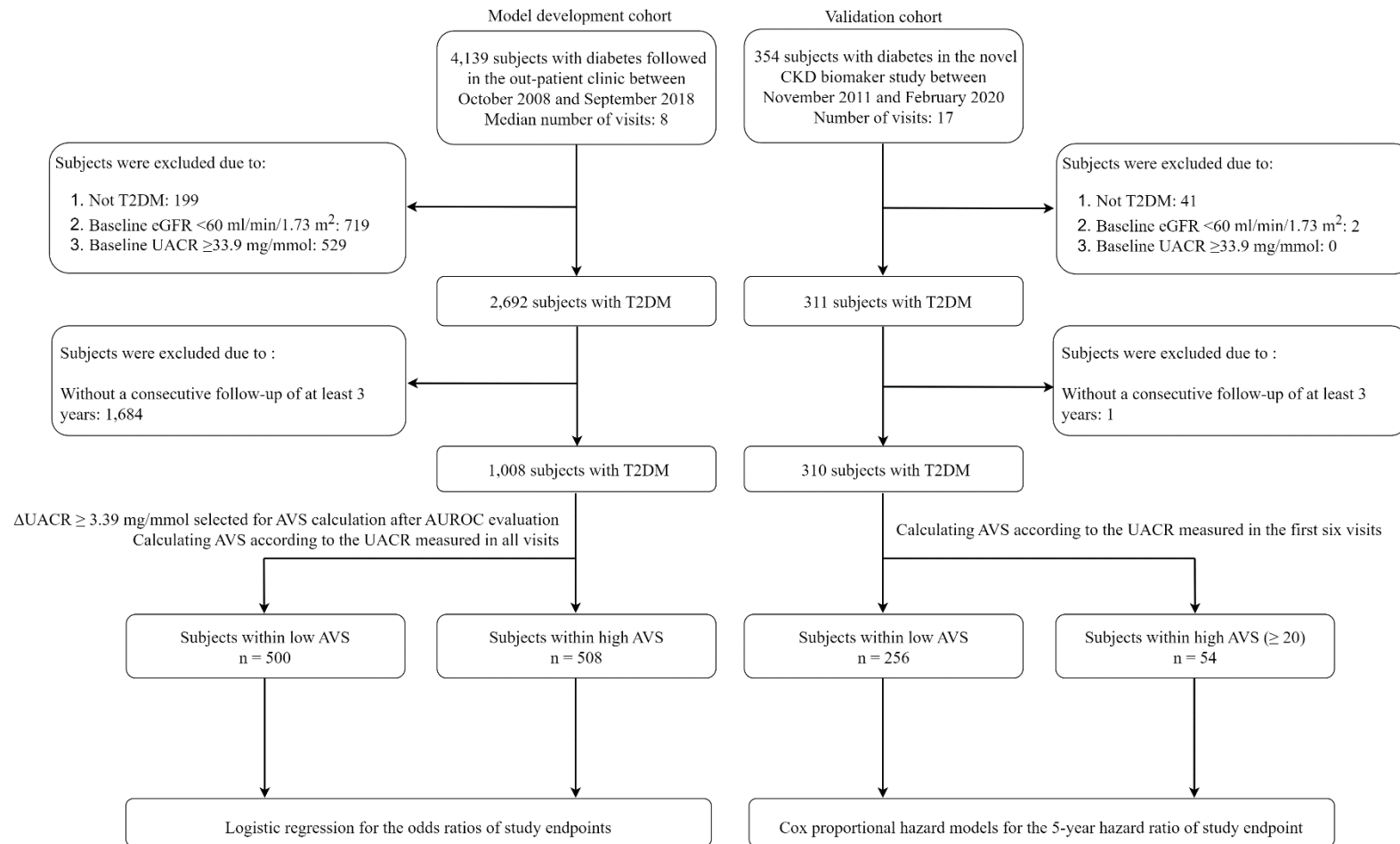
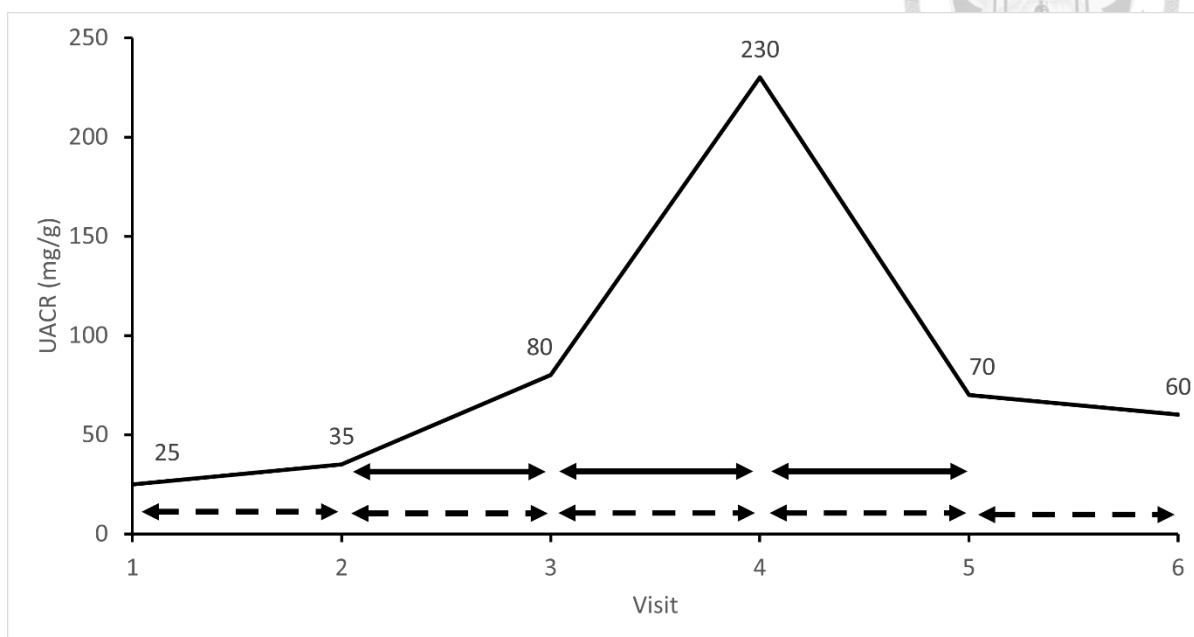




圖 12 : 白蛋白尿變異度積分的計算範例



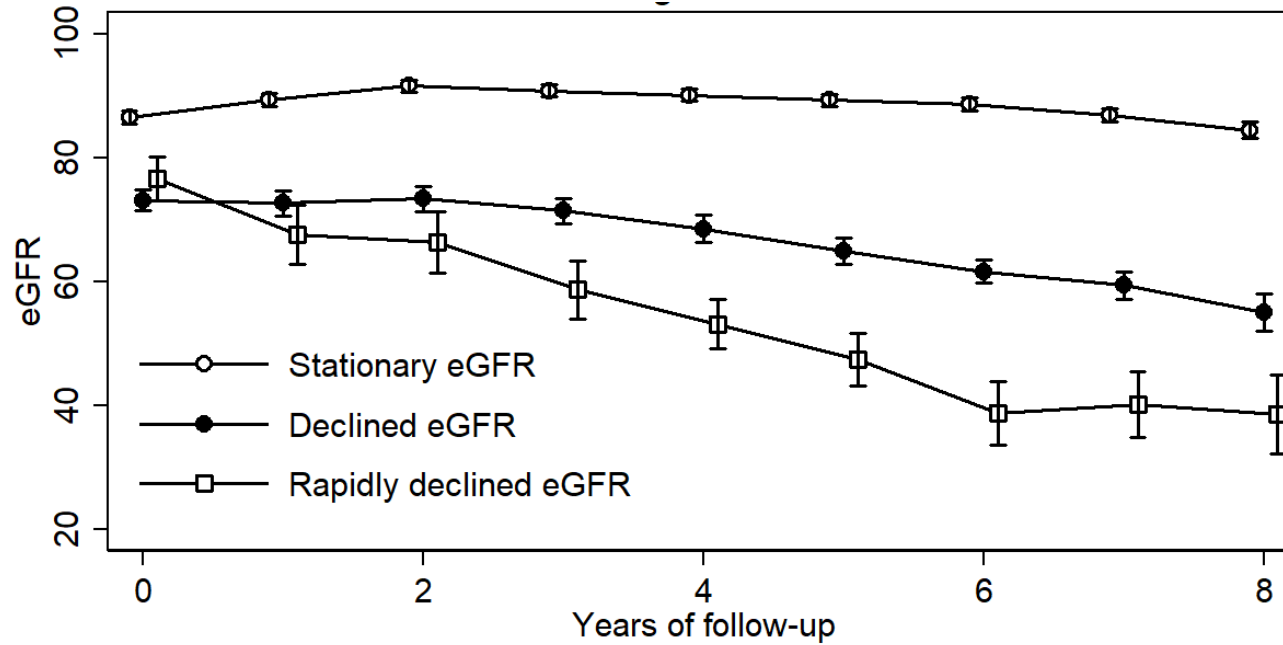
The number of Δ UACR calculated = 5

The number of Δ UACR \geq threshold (e.g. 30 mg/g) = 3

$$AVS = (3/5) * 100 = 60$$



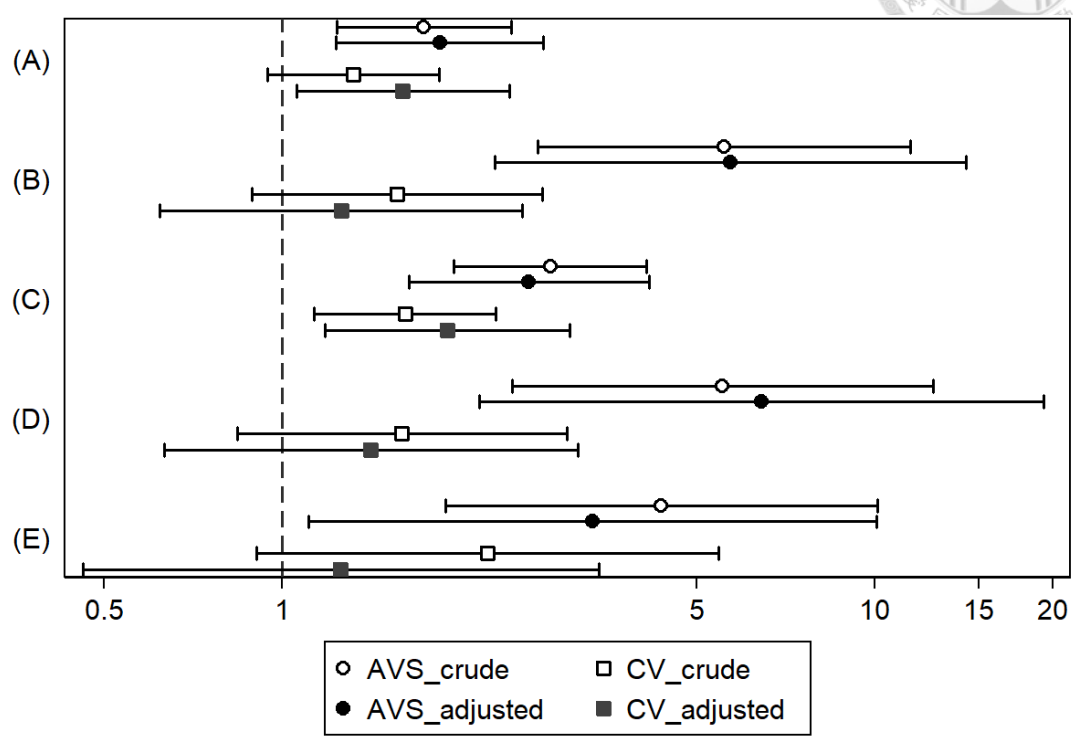
圖 13：模式建立世代中腎絲球過濾率估算值變動趨勢的分組



The mean (95% confidence interval) changes in eGFR of the stationary (white circles), declined (black circles), and rapidly declined (white squares) eGFR trajectory groups in the model development cohort.



圖 14：以白蛋白尿變異度積分及變異係數高低分組在模式建立世代及驗證世代中對試驗終點的鑑別及預測結果



模式建立世代

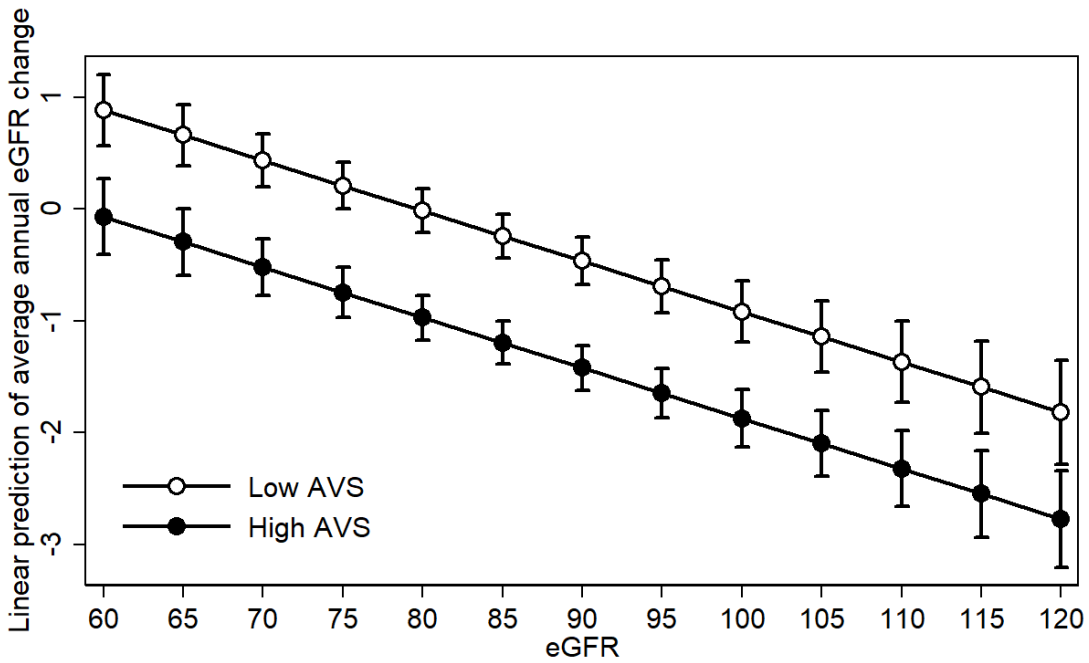
- (A) 腎絲球過濾率估算值下降
- (B) 腎絲球過濾率估算值快速下降
- (C) 腎絲球過濾率估算值低於 60 mL/min/1.73 m²
- (D) 腎絲球過濾率估算值與基準值相較下降大於 40%

驗證世代

- (E) 腎絲球過濾率估算值與基準值相較下降大於 40%，且低於 60 mL/min/1.73 m²

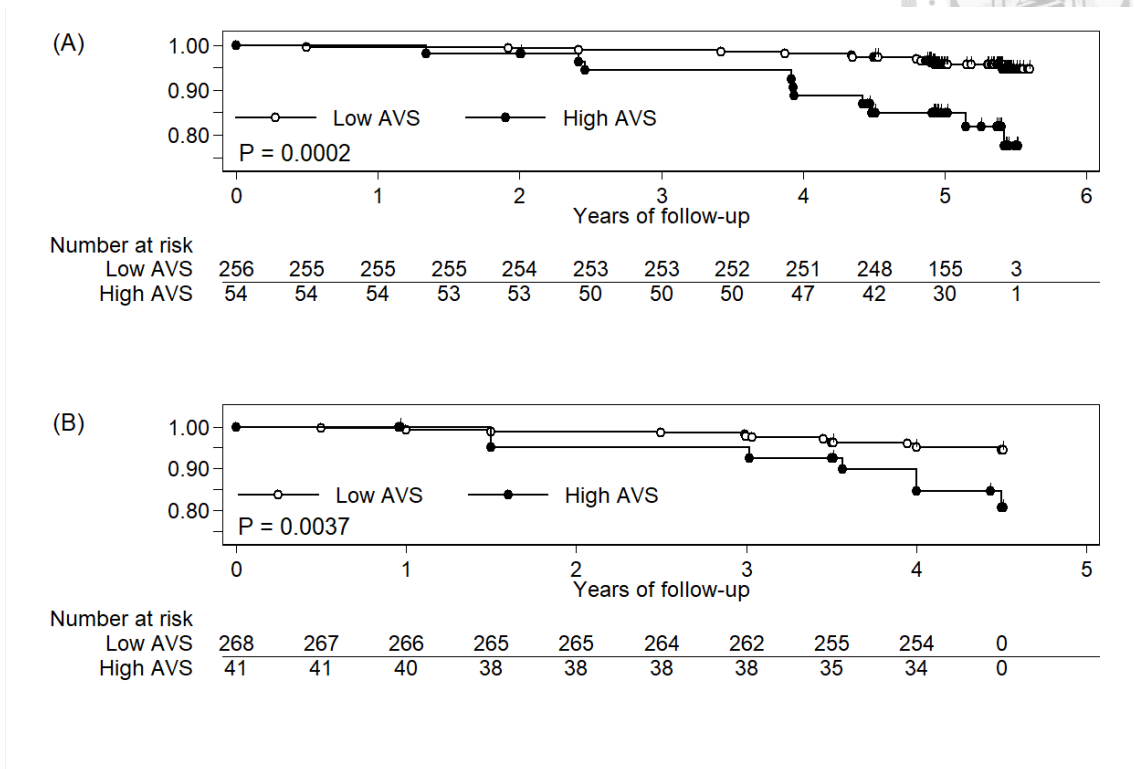


圖 15 : 白蛋白尿變異度積分在不同腎絲球過濾率估算值所預估出的腎絲球過濾率估算值年平均變動值



The predictive average annual changes in eGFR at low (white circles) and high (black circles) AVS levels in the model development cohort.

圖 16 : 以 Kaplan - Meier 法計算的出的白蛋白尿變異度積分分組生存曲線



(A) 原始的驗證世代

(B) 經再次分割的驗證世代



圖 17：驗證世代中白蛋白尿變異度積分與血紅素糖化指數的關聯性

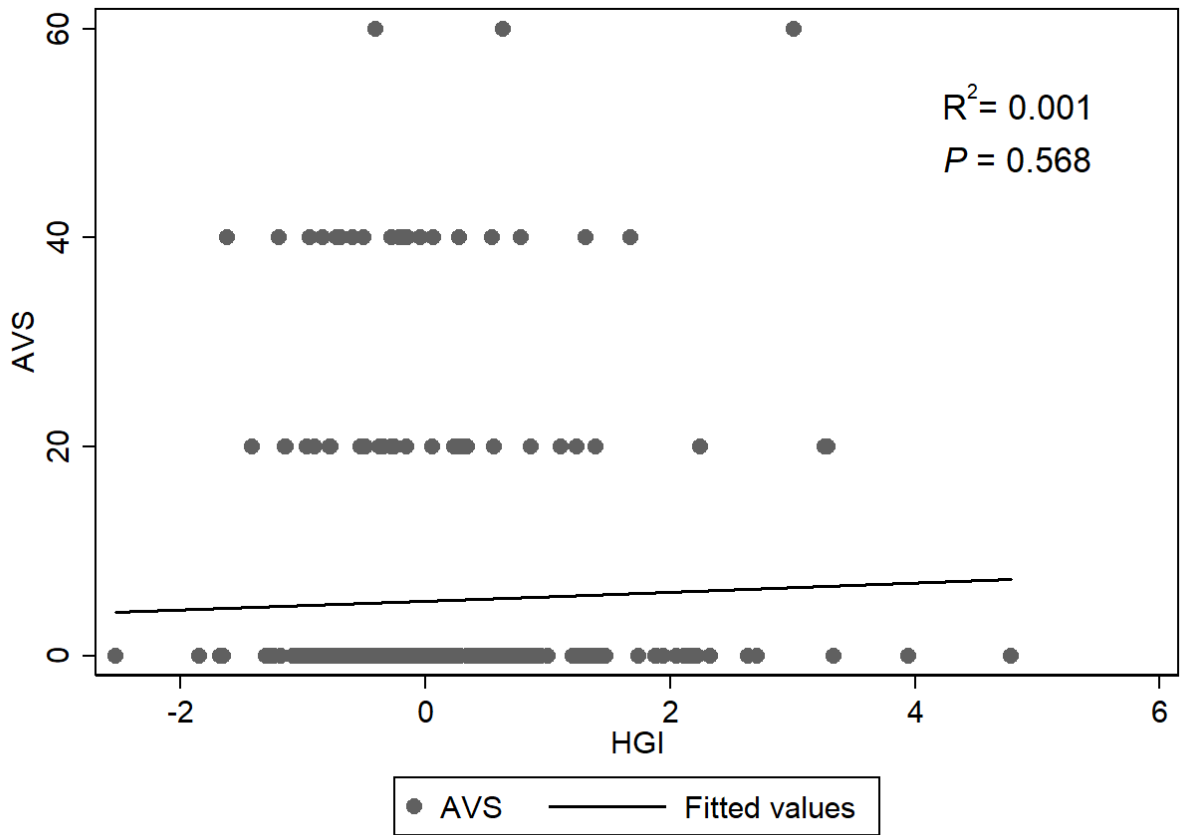




圖 18 : 白蛋白尿變異度積分與血紅素糖化指數所可能代表的不同意義

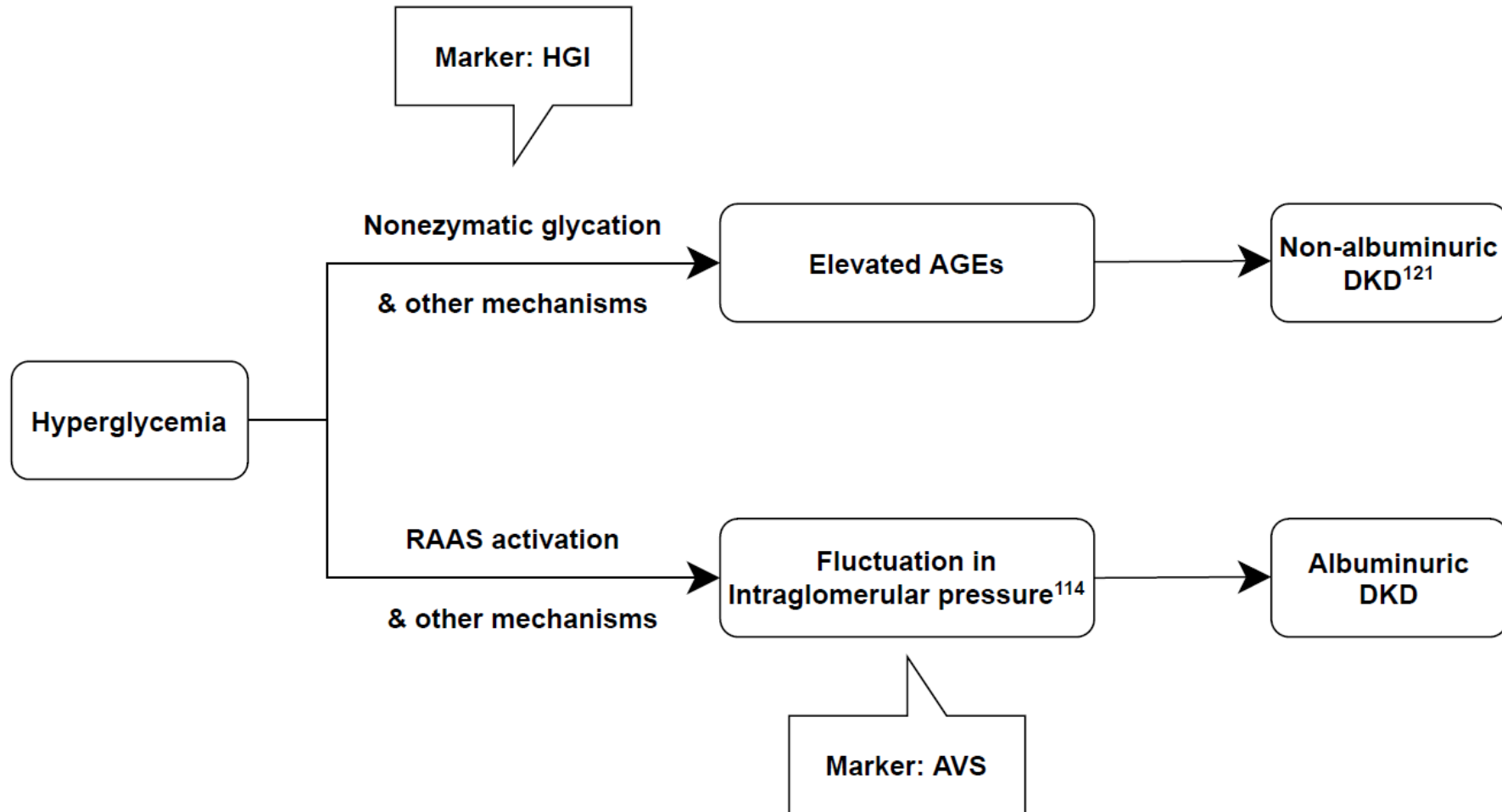
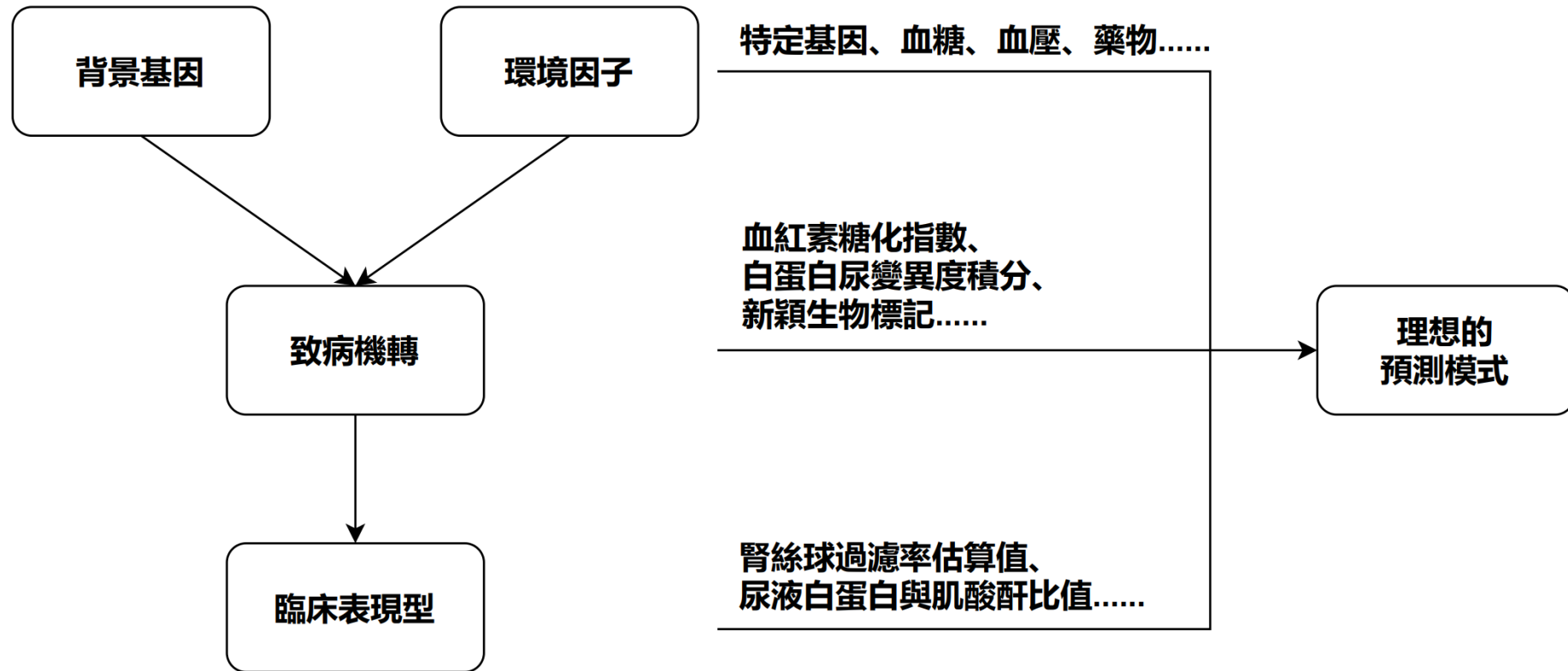




圖 19：理想的糖尿病腎病變預測模式



附錄



Group-based trajectory modeling (GBTM) 的執行方法

The GBTM of eGFR was performed using a censored normal distribution, with the censors set at values well beyond the range of any data values (minimum eGFR = 0 ml/min/1.73 m² and maximum eGFR = 150 ml/min/1.73 m²). A repeated trajectory analysis was performed by gradually increasing the number of groups. The Bayesian information criterion (BIC) was used to estimate the number of trajectory patterns. The number of groups with the highest BIC was considered the appropriate one. After the number of groups was decided, each group of trajectories was further tested as linear, quadratic, or cubic to confirm the accurate graphical shape of change in eGFR by selecting the highest polynomial order to best characterize each trajectory group. The fitness of the trajectory models was diagnosed using the following criteria: (a) an average posterior probability >0.7; (b) an odds of correct classification >5; and (c) a close correspondence between the estimated probability and the proportion assigned according to the maximum posterior probability assignment rule.



中英對照表

中文	英文
第 1 型糖尿病	Type 1 diabetes (T1D)
第 2 型糖尿病	Type 2 diabetes (T2D)
易感受性	Susceptibility
心血管疾病	Cardiovascular disease
腦血管疾病	Cerebrovascular disease
周邊動脈阻塞疾病	Peripheral arterial occlusive disease (PAOD)
視網膜病變	Retinopathy
糖尿病腎病變	Diabetic kidney disease
神經病變	Neuropathy
慢性腎臟病	Chronic kidney disease (CKD)
末期腎臟病	End-stage kidney disease (ESKD)
腎元	Nephron
腎絲球	Glomerulus
足細胞	Podocyte
系膜	Mesangium
腎小管	Renal tubule
第 1 型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白	Sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT-1)
第 2 型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白	Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2)
第 3 型鈉 - 氫交換蛋白	Sodium-hydrogen exchanger 3 (NHE-3)
近腎絲球器	Juxtaglomerular apparatus (JGA)
緻密斑	Macula densa
腎小管腎絲球回饋	Tubuloglomerular feedback (TGF)
腎素	Renin
血管張力素	Angiotensin
入球小動脈	Afferent arteriole
出球小動脈	Efferent arteriole
超灌流	Hyperperfusion
超過濾	Hyperfiltration
氧化壓力	Oxidative stress
糖化終產物	Advanced glycation end products (AGEs)
多元醇	Polyol
己胺醣	Hexosamine

中文	英文
蛋白激酶 C	Protein kinase C (PKC)
乙型轉形生長因子	Transforming growth factor β (TGF- β)
血管內皮生長因子	Vascular endothelial growth factor (VEGF)
介白素	Interleukin (IL)
腫瘤壞死因子	Tumor necrosis factor (TNF)
細胞激素	Cytokine
基底膜	Basement membrane
蛋白多醣	Proteoglycan
白蛋白	Albumin
白蛋白尿	Albuminuria
腎小管間質組織	Tubulointerstitial tissue
玻璃樣變性	Hyalinosis
纖維化	Fibrosis
硬化	Sclerosis
生物標記	Biomarker
肌酸酐	Creatinine
腎絲球濾過率估算值	Estimated glomerular filtration rate (eGFR)
尿液白蛋白與肌酸酐比值	Urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR)
胱蛋白 C	Cystatin C
內在變異度	Intra-individual variability
嗜中性白血球明膠酶相關運載蛋白	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
第 1 型腎損傷分子	Kidney injury molecule 1 (KIM1)
N-乙酰- β -(D)-氨基葡萄糖苷酶	N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase (NAG)
8-羥基去氧鳥糞嘌呤	8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG)
戊聚醣	Pentosidine
全基因體關聯分析	Genome-wide association study (GWAS)
表觀遺傳改變	Epigenetic modification
單核苷酸多型性	Single nucleotide polymorphism (SNP)
甲基化	Methylation
微核糖核酸	MicroRNA (miRNA)
胞泌體	Exosome
蛋白質體學	Proteomics
代謝體學	Metabolomics
胜肽	Peptide

中文	英文
糖化血色素	Hemoglobin A _{1c} (HbA _{1c})
平均血糖	Mean blood glucose
血紅素糖化指數	Hemoglobin glycation index (HGI)
高效液相層析法	High-performance liquid chromatography (HPLC)
免疫比濁法	Turbidimetric immunoassay
空腹血糖	Fasting blood glucose
磺醯尿素類	Sulfonylurea
胰島素分泌促進劑	Insulin secretagogue
血管張力素轉化酶抑制劑	Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)
血管張力素受體阻斷劑	Angiotensin receptor blocker (ARB)
醛固酮拮抗劑	Aldosterone antagonist
時間相依共變數	Time-varying covariate
身體質量指數	Body mass index (BMI)
類升糖素胜肽-1 受體促效劑	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA)
恆定	Homeostasis
每次追蹤間的變異度	Visit-to-visit variability (VVV)
低密度脂蛋白膽固醇	Low-density lipoprotein cholesterol (LDL)
糖尿病共同照護網	Diabetes Shared Care Network
白蛋白尿變異度積分	Albuminuria variability score (AVS)
變異係數	Coefficient of variation (CV)
急性腎損傷	Acute kidney injury (AKI)

發表論文清冊



1. Lin CH, Chang YC, Chuang LM. Early detection of diabetic kidney disease: Present limitations and future perspectives. *World J Diabetes*. 2016 Jul 25;7(14):290-301. doi: 10.4239/wjd.v7.i14.290. PMID: 27525056; PMCID: PMC4958689.
2. Lin CH, Lai YC, Chang TJ, Jiang YD, Chang YC, Chuang LM. Visit-to-visit variability in albuminuria predicts renal function deterioration in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2022 Jun;13(6):1021-1029. doi: 10.1111/jdi.13761. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35100497; PMCID: PMC9153848.
3. Lin CH, Lai YC, Chang TJ, Jiang YD, Chang YC, Chuang LM. Hemoglobin glycation index predicts renal function deterioration in patients with type 2 diabetes and a low risk of chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Apr;186:109834. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109834. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314255.

全文完