

Diabetes mellitus a chronická renální insuficience

Peter Girman

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Se zvyšujícím se počtem diabetiků v populaci dochází také ke zvýšení mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Poškození ledvin představuje jednu z hlavních příčin mortality u pacientů s diabetem. Klasifikace diabetické nefropatie je založena na hodnotě glomerulární filtrace a stupni albuminurie a rozděluje pacienty do tříd podle mortalitního rizika. Léčba pacientů je založena na datech z velkých multicentrických studií, které prokázaly kardiovaskulární benefit zejména při používání gliflozinů. Proto glifloziny a statiny společně s metforminem patří mezi léky první volby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a renálním postižením. Komplexní péče o tyto nemocné by současně měla zahrnovat pravidelné dietologické konzultace, fyzickou aktivitu a psychologickou podporu. Odlišná situace je zatím u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Glifloziny se u těchto nemocných nedoporučují používat. Zde základem farmakoterapie zůstávají ACEi nebo sartany a současně dostatečná kompenzace diabetu. V pokročilých stádiích je důležité odesílat pacienty včas ke specialistům k posouzení transplantační léčby.

Klíčová slova: diabetes, nefropatie, glifloziny, klasifikace.

Diabetes mellitus and chronic renal insufficiency

With the increasing number of diabetics in the population, there is also a rise in both microvascular and macrovascular complications. Kidney damage represents one of the leading causes of mortality in patients with diabetes. The classification of diabetic nephropathy is based on the glomerular filtration rate and the degree of albuminuria, categorizing patients into risk groups according to their mortality risk.

The treatment of these patients is based on data from large multicenter studies, which have demonstrated cardiovascular benefits, particularly with the use of gliflozins. Therefore, gliflozins and statins, together with metformin, are among the first-line treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Comprehensive care for these patients should also include regular dietary consultations, physical activity, and psychological support.

The situation is different for patients with type 1 diabetes mellitus, where the use of gliflozins is not recommended. In this group, the cornerstone of pharmacotherapy remains ACE inhibitors or sartans, along with adequate diabetes management. In advanced stages of the disease, it is crucial to refer patients to specialists in a timely manner for the evaluation of transplantation therapy.

Key words: diabetes, nephropathy, gliflozins, classification.

Epidemiologie a terminologie

Diabetes je chronické onemocnění, které celosvětově vede ke zvýšené mortalitě a nemocnosti a postihuje pacienty bez ohledu na věk, pohlaví, rasu či zemi. Počet nemocných každoročně stoupá, v roce 2021 byl diabetes diagnostikován přibližně 537 milionům lidem (1). Se zvyšujícím se počtem diabetiků stoupá i výskyt mikro- a makrovaskulárních komplikací. Z pohledu mortality se obecně za nejdůležitější považují

postižení kardiovaskulárního systému a diabetická nefropatie. Pojmem diabetická nefropatie se v užším smyslu chápe albuminurie či proteinurie doprovázená typickými histopatologickými změnami v ledvinách. Ve své čisté formě ji pozorujeme u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Tato terminologie se v čase měnila a diabetickou nefropatii nejdříve nahradil termín diabetické onemocnění ledvin, zahrnující i pacienty s diabetem bez typické albuminurie a s poklesem glomerulární filtrace.

V roce 2020 KDIGO zavedla termín diabetes u chronického onemocnění ledvin, který je ještě širší a určuje jakékoliv pacienty s jakýmkoliv typem diabetu a chronickou renální insuficiencí. Označuje skupinu pacientů, kteří mají významně vyšší úmrtnost v porovnání s ostatními skupinami pacientů. Podle studie NHANES prevalence chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem dosahuje 40 %, celková 10letá mortalita v této skupině je 30 % a stoupá se stupněm poškození ledvin. Diabetici s albuminurií a sníženou glomerulární filtrací mají úmrtnost až 41 % v desetiletém sledování (2). Podle veřejně dostupných dat z českého registru dialyzovaných pacientů je diabetes diagnostikován u 60 % dialyzovaných pacientů. Ročně jich umírá přibližně jedna pětina, a to nejčastěji z kardiovaskulárních příčin.

Diagnóza, klasifikace a klinický průběh

Diagnóza diabetické nefropatie je klinická a opírá se o přítomnost albuminurie, hodnotu glomerulární filtrace a přítomnost dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu. Typický průběh lze sledovat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu, kde většinou lze přesně stanovit datum diagnózy. U pacientů s neuspokojivou kompenzací dochází nejdříve ke zvýšení albuminurie nad fyziologické hodnoty, která postupně přechází do proteinurie. S významnou proteinurií dochází také k poklesu glomerulární filtrace a zvýšení krevního tlaku. Pokročilé poškození ledvin se může manifestovat též nefrotickým syndromem. Pacienti se zvýšenou albuminurií mají již známky mikrovaskulárního poškození na dalších orgánech, z nichž se nejlépe diagnostikuje oční poškození. Počáteční změny na očním pozadí nezhoršují vizus pacienta a dají se poznat jenom při pravidelné kontrole očního pozadí. Odlišně může probíhat poškození ledvin u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. U těchto nemocných často neumíme určit datum vzniku diabetu, nelze se tedy vyjádřit k jeho trvání, současně mohou mít často dobře vyrovnaný glukózový metabolismus. Diabetická retinopatie nemusí být přítomná a k poklesu filtrace dochází i bez prokazatelného zvýšení sekrece albuminu (3). Až ve 20 % může být příčinou selhání jiná nemoc než diabetes.

Americká diabetologická asociace a KDIGO pak rozdělují pacienty podle tíže albuminurie a hodnoty glomerulární filtrace do 18 podskupin (4). Tato klasifikace vznikla na základě shody expertů a odráží stupně rizika kardiovaskulárních komplikací a mortalitu pacientů (5). Současně určuje frekvenci ambulantních kontrol, skupiny pacientů, které je nutno léčit a které je nutné referovat k nefrologům či transplantacním specialistům. Z tohoto pohledu se za nejméně rizikovou skupinu považují pacienti bez albuminurie s normální či mírně sníženou glomerulární filtrací. Na druhou stranu albuminurie nad 30 mmol/mol při jakékoliv filtraci představuje významné zvýšení kardiovaskulárních komplikací, progresu do renálního selhání a celkové mortality. Tyto pacienty je nutné léčit a odeslat ke sledování k nefrologům či dalším specialistům.

Screening

Za nejjednodušší screening se považuje poměr koncentrace albuminu v moči a sérového kreatininu. Jde o rychlé a nenákladné vyšetření s dobrou výpovědní hodnotou. U zdravých lidí je hodnota nižší než 3 mg/mmol, hodnoty v rozpětí 3–30 mg/mmol se považují za střední stupeň a hodnoty vyšší než 30 mg/mmol označují pacienty s těžkým

stupněm albuminurie. Měření albuminu v průběhu nočního či 24hodinového sběru moče je časově náročnější a nemá žádný přínos ke screeningu. Poměr albuminu a kreatininu se může v průběhu dne měnit a ovlivňují ho také horečnaté stavy, fyzická aktivita, infekce, městnavé srdeční selhání, hyperglykemie a nekorigovaná hypertenze. K potvrzení diagnózy jsou nutné dva odběry v odstupu 3–6 měsíců. Se screenin- gem se doporučuje začít po pěti letech od diagnózy diabetu 1. typu a okamžitě u diagnózy diabetu 2. typu (6). Frekvenci kontrol pak určuje stupeň poškození ledviny, u nekomplikovaných pacientů stačí provádět vyšetření jednou za rok. Glomerulární filtrace se rutinně vypočte podle vzorce z hodnoty sérové koncentrace kreatininu navrženého pracovní skupinou CKD EPI v roce 2021 (7, 8).

Histopatologické změny

Morfologické změny v ledvinách u diabetické nefropatie jsou specifické, i když jednotlivé léze pozorujeme také u jiných nemocí. Predominantně jsou postižené glomeruly, ale významné změny vidíme na tubulech a arteriolách. Renal Pathology Society klasifikovala diabetickou nefropatii do 4 stadií (9). První změnou, která je dokumentovatelná již po roce a půl od diagnózy, je ztlustění glomerulární bazální membrány. Paralelně dochází ke ztlustění tubulární bazální membrány. Elektronovou mikroskopií lze detekovat ještě časnější poškození pediklů u podocytů a jejich postupný zánik. Mesangiální proliferace nastává později přibližně po 6–7 let trvání diabetu. Prakticky u všech pacientů s chronickým renálním selháním je přítomna ztlustělá bazální membrána glomerulů a expanze mesangia. Pokročilá stadia jsou charakterizována difúzní glomerulosklerózou a přítomností Kimmelstiel-Wilsonových nodulů. Další změny přispívající k progresi renálního selhání ale nejspíš v menší míře zahrnují atrofii tubulů a hyalinózu aferentní a eferentní arterioly. Variabilita histologických nálezů je ještě vyšší u pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kde mimo normálních či minimálních změn ve smyslu diabetické nefropatie nebo typické diabetické nefropatie nacházíme i jiné nemoci. Koincidence jiných příčin onemocnění ledviny s diabetem závisí na vzorku populace, u které se provádí biopsie vlastních ledvin. Rozdíly v biopsických nálezech mohou částečně vysvětlovat, proč někteří pacienti neodpovídají na léčbu moderními léky.

Je diabetická nefropatie reverzibilní?

Reverzibilita diabetických změn je dlouho předmětem diskuzí. Odpovědi získáváme z biopsických studií provedených u transplantovaných pacientů. Fioretto et al. provedli biopsie vlastních ledvin u pacientů s diabetem mellitem 1. typu před transplantací a následně 5 a 10 let po transplantaci pankreatu. Transplantace slinivky navodila u všech příjemců normoglykemii. Z toho pohledu se jedná o unikátní soubor příjemců vyléčených z diabetu. Všichni pacienti měli histologicky potvrzenou diabetickou nefropatii a tento nález byl stejný i po 5 letech od transplantace. Kontrolní biopsické vyšetření provedená po 10 letech normoglykemie však ukázala zcela normální nálezy, a to i u pacientů, kteří měli před transplantací typickou Kimmelstiel-wilsonovou glomerulosklerózu. Jeví se tedy pravděpodobně, že k vymizení diabetických změn je nutná dlouhá doba normoglykemie (10). Histologické změny v ledvinách u pacientů s diabetem mellitem 2. typu jsou variabilnější

a odpověď na jejich reverzibilitu opět hledáme u nemocných po transplantaci ledvin. Přibližně 30 % dárců ledviny má diabetes a dokumentovatelné histologické známky diabetické nefropatie. Transplantace těchto ledvin nediabetickým příjemcům umožňuje sledovat vývoj histologických nálezů v čase při pravidelných biopsiích. V recentně publikovaných pracích roční normoglykemie nevedla k úpravě histologických nálezů, což je celkem očekávaný výsledek. I zde se zdá, že k normalizaci nálezu vede nejspíš delší doba normoglykemie (11, 12).

Prevence

Kontrola kompenzace diabetu s cílovou hodnotu HbA_{1c} do 53 mmol/mol a léčba hypertenze s cílovou hodnotou krevního tlaku pod 130/80 mm Hg se považují za jediné způsoby léčby v primární prevenci renálního onemocnění ledvin u diabetiků. Léčba blokátory renin-angiotensin-aldosteronového systému není efektivní a nedoporučuje se ji používat u normoalbuminurických a normotenzních pacientů.

Principy terapie

Principy terapie jsou detailně zpracované v doporučených postupech odborné společnosti KDIGO a Americké společnosti pro léčbu diabetu. Základem léčby jsou režimová opatření zahrnující racionální stravu, dostatek pohybu, omezení kouření a snížení nadváhy (4).

Dietní doporučení vycházejí z dat klinických studií a většinou berou v úvahu riziko kardiovaskulárních komplikací, a méně se ohlížejí na kvalitu života při dodržování jednotlivých dietních pravidel. Strava by měla být obecně bohatá na zeleninu, ovoce, vlákninu a luštěniny. Z bílkovinných produktů se upřednostňují výrobky z rostlin, dále ořechy a nenasycené mastné kyseliny. Omezení se týká zejména slazených nápojů, zpracovaných masných výrobků a rychlých sacharidů. Nejvíce klinických studií zkoumá vliv snížení příjmu bílkovin. Za rozumné se považuje příjem proteinů 0,8 g/kg denně. Větší redukce denního příjmu bílkovin nevede k lepším výsledkům a zejména ve spojení s redukcí denního příjmu sacharidů u diabetiků může způsobit podvýživu. Některé dietní režimy jsou založené na vyšším příjmu bílkovin (více než 0,8 g/kg), což umožňuje snížit příjem sacharidů a eventuálně snížit celkový energetický příjem u pacientů s nadváhou. Dlouhodobý vliv vysokoproteinové diety není prozkoumán a může vést k vyššímu vylučování aminokyselin a zhoršení metabolické acidózy. Situace je odlišná v případě potřeby dialyzační léčby, kdy se doporučuje zvýšit příjem bílkovin na 1–1,2 g/kg hmotnosti. Důležitým dietním opatřením se zdá být omezení příjmu sodíku na 2 g denně. Vyšší příjem je spojený s hypertenzí, zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění, cévní mozkové příhody a celkové mortality. Individuálně lze modifikovat příjem sodíku u pacientů s ortostatickou hypotenzí a v oblastech, kde sůl je zdrojem jodidu.

Cílové hodnoty kompenzace diabetu a vedení léčby je vhodné stanovit individuálně po zvážení rizika progresu komplikací, osobních preferencí pacientů, zhodnocení výskytu hypoglykemií, přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění a odhadnuté délky života. Ke zhodnocení kompenzace se doporučuje používat glykovaný hemoglobin. U pacientů používajících senzory lze porovnávat i jiné parametry, a to zejména time in range a čas trávený v hypoglykemii. Hodnota glykovaného hemoglobinu by se měla pohybovat v rozmezí 48–64 mmol/mol.

Vztah hodnoty glykovaného hemoglobinu s výskytem nežádoucích účinků má tvar písmena U. To znamená, že příliš nízké hodnoty jsou spojené s vyšším výskytem hypoglykemií, ale mají pozitivní vliv na zpomalení mikrovaskulárních či makrovaskulárních komplikací. Naopak příliš vysoké hodnoty zvyšují výskyt kardiovaskulárních komplikací, ale snižují výskyt hypoglykemií. Léčba pacienta s diabetem a CKD má být vedena zkušeným diabetologem schopným posoudit tato rizika, určit individuálně cílovou hodnotu kompenzace a vybrat k jejímu dosažení vhodné léky. Pro pacienty s diabetem mellitem 2. typu jako první lék volíme metformin. V případě, že se rozhodneme dosáhnout vyšší kompenzace, vybíráme do kombinace léčiva bez hypoglykemického efektu (glitazony, glifloziny, GLP-1 analogy, akarbozu). Za nejvhodnější volbu do kombinace se považuje gliflozin. U starších lidí s kardiálním postižením a nutností aplikace inzulínu volíme spíše vyšší cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu. Pacienti s diabetem mellitem 1. typu mohou dlouhodobě dosahovat pomocí nových technologií téměř normálních hodnot glykemií. Pokud nemají těžké hypoglykemie, je to žádoucí výsledek, který zpomaluje progresi diabetických komplikací. Flexibilní přístup k léčbě tak umožňuje každému pacientovi optimalizovat rizika a výhody léčby s přihlédnutím na individualitu jednotlivce. Zatím chybí data k tomu, jak vést léčbu diabetika ve stadiu pokročilého renálního selhání nebo na dialýze.

Farmakologická léčba

Všichni pacienti s albuminurií, hypertenzí a diabetem by měli být léčeni ACEi nebo v případě intolerance ATII blokátory. Dávka léků by měla být maximální, kterou pacient toleruje a je schválena výrobcem. Doporučení se opírá o výsledky studií s irbesartanem a losartanem (IDNT, RENAAL, INNOVATION) (13, 14, 15). Do těchto studií byli zařazeni i normotenzní pacienti s albuminurií a léčba blokátory angiotensin reninového systému (ARB) vedla k redukcí sekrece albuminu. Proto i tito pacienti by měli být léčeni ACEi nebo sartany. Nedílnou součástí léčby je kontrola glomerulární filtrace a koncentrace draslíku. Vzestup sérového kreatininu nad 30 % původní hodnoty po 4 týdnech léčby je důvodem k redukcí dávky či vysazení ARB. Hyperkalemii je vhodné se pokusit zvládnout úpravou stravy, bikarbonátem či diuretiky. Snížení dávky či vysazení ARB je až druhým krokem.

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu a CKD by měli být léčeni také SGLT2 inhibitory (SGLT2i). Důkazy pro toto doporučení vyplývají z výsledků velkých multicentrických randomizovaných studií a jejich metaanalýz. Léčba SGLT2i vede k významně nižší celkové i kardiovaskulární mortalitě, snižuje výskyt hospitalizací pro kardiální selhání, snižuje progresi albuminurie a nutnost dialyzační léčby. Preferují se léky s prokázanou nefroprotektivitou snižující kardiovaskulární mortalitu (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin) (16–19). Léčbu je vhodné přerušovat pouze v případě akutní nemoci, dlouhodobějšího hladovění či většího chirurgického výkonu. Léčba SGLT2i přináší malé riziko vzniku euglykemické ketoacidózy. V případě hypotenzí a současně léčby diuretiky se preferuje nejdříve snížit dávku diuretik a ponechat léčbu glifloziny. Zatím není dostupný dostatek dat o použití těchto léků u pacientů s diabetem mellitem 1. typu a u pacientů po orgánových transplantacích. Pokud u pacientů léčených SGLT2 inhibitory dochází

k poklesu filtrace pod 20 ml/min, doporučuje se v léčbě empagliflozinem a kanyliflozinem pokračovat.

Další skupinou účinných léků jsou nesteroidní inhibitory mineralokortikoidních receptorů. Tyto léky se dělí na steroidní (spironolakton) a nesteroidní (finerenon a esaxerenon) (20).

Jsou indikovány u pacientů s filtrací vyšší než 25 ml/min a přítomnou albuminurií. Lze je přidávat také do kombinace s ARB a SGLT2 inhibitory. Výsledky velkých klinických studií naznačují možný aditivní efekt SGLT2i a finerenonu. Současně tato kombinace může snížit riziko hyperkalemie.

Transplantace ledviny, transplantace pankreatu a ledviny

Transplantační léčba je nedílnou součástí managementu pacienta s diabetem a onemocněním ledvin. Z praktického pohledu je důležité vědět, kdy pacienta odeslat ke specialistům. Pacienti s nefrotickým syndromem nebo filtrací nižší než 30 ml/min bez ohledu na typ diabetu by měli být již v péči nefrologa. Prakticky všem pacientům by měla být nabídnuta transplantace ledviny a v prvním kroku zejména transplantace ledviny od žijícího dárce. Za tento postup jsou již odpovědná jednotlivá transplantační centra, do kterých jsou tito pacienti referováni.

U pacientů s diabetem mellitem 1. typu je situace jiná. Jako nejvhodnější z pohledu přežívání se jeví provést kombinovanou transplantaci

pankreatu a ledviny od kadaverózního dárce. V případě, že je možné provést transplantaci ledviny od žijícího dárce, pak se tento postup upřednostní před kombinovanou transplantací od kadaverózního dárce. Je ovšem důležité vždy doplnit tento výkon o transplantaci inzulínu produkující tkáň. Starším pacientům lze nabídnout kombinovanou transplantaci ostrůvků a ledviny jako méně zatěžující operaci. Ke kombinované transplantaci pankreatu/ostrůvků a ledviny je důležité odeslat pacienta ještě v období před zahájením dialýzy, nejlépe při hodnotě filtrace 30 ml/min (21, 22).

Závěr

Léčba pacienta s diabetem a chronickým onemocněním ledvin je komplexní a vyžaduje multioborovou spolupráci. V ideálním případě je prováděna na specializovaném pracovišti a doplněna o pravidelnou individuální či skupinovou edukaci. Současně bude důležité do praxe implementovat výsledky výzkumu založeného na kvantitativním měření genetické informace na úrovni mRNA anebo proteinů (23). Podle nedávno prezentovaných výsledků se potvrzuje to, co pozorujeme v klinické praxi, a sice, že u části pacientů progreduje nefropatie rychleji. Tyto pacienty je možné identifikovat dříve, než u nich dojde k albuminurii či poklesu glomerulární filtrace. Zajímavé budou také výsledky bioptických studií, které by mohly přesněji definovat jednotlivé typy nefropatií (24).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zasílána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Supported by MH CZ – DRO („Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, IN 00023001“) Supported by the project CarDia (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5104) – Funded by the European Union – Next Generation EU. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-8.
3. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2003;289(24):3273-7.
4. Peter Rossing MLC, Juliana C N Chan, Hiddo J L Heerspink, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5 s):S1-S127.
5. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-73.
6. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-90.
7. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories. *Clin Chem.* 2022;68(4):511-20.
8. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49.
9. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556-63.
10. Fioretto P, Barzon I, Mauer M. Is diabetic nephropathy reversible? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):323-8.
11. Lee KW, Sim J, Park SSW, et al. Recoverability of Diabetic Nephropathy of Donor Kidney After Kidney Transplantation. *Transpl Int.* 2022;35:10714.
12. Harada S, Ushigome H, Nishimura A, et al. Histological reversibility of diabetic nephropathy after kidney transplantation from diabetic donor to non-diabetic recipient. *Nephrology (Carlton).* 2015;20 Suppl 2:40-4.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1(4):328-35.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.
15. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1577-8.
16. 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.
17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
19. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
20. 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.
21. Boggi U, Vistoli F, Andres A, et al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II - recommendations. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 3(Suppl 3):17-59.
22. Boggi U, Vistoli F, Marchetti P, Kandaswamy R, Berney T. First world consensus conference on pancreas transplantation: Part I-Methods and results of literature search. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 3(Suppl 3):1-16.
23. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRI-ORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(4):301-12.
24. Palmer MB, Abedini A, Jackson C, et al. The Role of Glomerular Epithelial Injury in Kidney Function Decline in Patients With Diabetic Kidney Disease in the TRIDENT Cohort. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):1066-80.