



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θέμα: Σύγχρονες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις στη Διαβητική
Νεφροπάθεια**

Κωνσταντίνα Τσέλιου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE: Modern Therapeutic Approaches to Diabetic Nephropathy

Konstantina Tseliou

Examination committee:

- Bargiota Alexandra, Assistant Professor of Pathology-Endocrinology, University of Thessaly (Supervisor)
- Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine-Nephrology University of Thessaly,
- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology at University of Thessaly

Larisa, January 2024

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract	2
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	3
1.1: Σακχαρώδης Διαβήτης	3
1.2: Οι νεφροί	5
Κεφάλαιο 2: Διαβητική Νεφροπάθεια	7
2.1: Ορισμός και στάδια της νόσου	7
2.2: Αιτιολογία και επιδημιολογία της νόσου	9
2.3: Εικόνες των ασθενών	13
2.3.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών	13
2.3.2 Ιστολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών	14
2.4: Επιπτώσεις της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών	15
Κεφάλαιο 3: Αντιμετώπιση της νόσου	16
3.1 Ανοσολογία της διαβητικής νεφροπάθειας	16
3.1.1 Κύτταρα του ανοσοποιητικού υπεύθυνα για την παθολογία της νόσου	17
3.2 Θεραπείες που στοχεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα στη ΔΝ	19
3.2.1 Αναστολή διαλυτών προφλεγμονωδών μεσολαβητών	19
3.2.2 Αναστολή μεταγραφικών παραγόντων	19
3.2.3 microRNAs	20
3.2.4 Νανοϊατρική	21
3.3 Θεραπείες που στοχεύουν στους αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2)	21
3.4 Θεραπεία με αναστολείς υποδοχέα ορυκτοκορτικοειδών (MRA)	22
3.4.1 Θεραπεία βασιζόμενη στη φινερενόννη	23
3.5 Θεραπεία με αγωνιστές πεπτιδίου που μοιάζει με γλυκαγόνο (GLP1)	24
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση	25
Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα	26
Εικόνες	26
Βιβλιογραφία	27

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 επηρεάζει περισσότερους από 400 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και ο επιπολασμός αναμένεται να φτάσει τα 700 εκατομμύρια μέχρι το έτος 2045 ενώ σχετίζεται άμεσα με την διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ). Η ΔΝΝ είναι η κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας παγκοσμίως. Σε αντίθεση με άλλες επιπλοκές του διαβήτη, ο επιπολασμός της διαβητικής νεφρικής νόσου δεν έχει μειωθεί τα τελευταία 30 χρόνια με την υπεργλυκαιμία να είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας που ευθύνεται για την ανάπτυξη της ΔΝΝ. Στην παρούσα διπλωματική θα γίνει αναφορά στα αίτια, την συμπτωματολογία της νόσου, στην κλινική της εικόνα και στο πώς αυτή επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επίσης η εργασία θα επικεντρωθεί στους αναστολείς του συν-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), στους αγωνιστές πεπτιδίου 1 που μοιάζει με γλουκαγόνη (GLP1), στους αναστολείς υποδοχέα ορυκτοκορτικοειδών (MRA) και συγκεκριμένη στη φινερενόνη και στο πώς η θεραπεία με αυτούς έχει ευεργετική επίδραση στη νόσο.

Λέξεις κλειδιά: Διαβητική νεφροπάθεια, ιατρικές παρεμβάσεις, ανοσολογία της νόσου, αναστολείς SGLT2, αγωνιστές MRA, αναστολείς GLP1, φινερενόνη

Absract

Type 2 diabetes mellitus affects more than 400 million people worldwide and the prevalence is expected to reach 700 million by the year 2045 and is directly related to diabetic kidney disease (DKD). DKD is the leading cause of kidney failure worldwide. Unlike other complications of diabetes, the prevalence of diabetic kidney disease has not decreased over the past 30 years with hyperglycemia being the main causative factor responsible for the development of DKD. In this dissertation, reference will be made to the causes, the symptoms of the disease, its clinical picture and how it affects the quality of life of the patients. In addition, I will focus on sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, glucagon-like peptide 1 (GLP1) agonists, mineralocorticoid receptor blockers (MRA) and specific to finerenone and how treatment with them has beneficial effect on the disease.

Keywords: Diabetic kidney disease, medical interventions, diabetic kidney disease immunology, SGLT2 inhibitors, MRA agonists, GLP1 inhibitors, finerenone

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1: Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο διαβήτης είναι μια μακροχρόνια, επίμονη ασθένεια που εμφανίζεται λόγω της αδυναμίας του οργανισμού να επεξεργαστεί και να ρυθμίσει τη γλυκόζη του αίματος λόγω της υπερέκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας ή της αδυναμίας της ινσουλίνης να ρυθμίσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (“National Diabetes Statistics Report,” 2020). Η ινσουλίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τα βήτα κύτταρα των νησίδων Langerhans του παγκρέατος και οι λειτουργίες της είναι η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, η αφομοίωση και η χρήση της γλυκόζης (Thota & Akbar, 2020). Σε έναν διαβητικό ασθενή, υπάρχει ένα φαινόμενο που ονομάζεται «αντίσταση στην ινσουλίνη». Εμφανίζεται όταν τα κύτταρα του σώματος αντιστέκονται στην ορμόνη «ινσουλίνη», προκαλώντας έλλειψη ανταπόκρισης στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνοψίζεται ως μείωση της ευαισθησίας στις βιοχημικές δράσεις της ινσουλίνης καθώς και στη διάθεση της γλυκόζης που προκαλείται από την ινσουλίνη. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος, οδηγώντας τελικά σε διαβήτη τύπου 2 (Hill et al., 2021). Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους μπορεί να εμφανιστεί διαβήτης και ο τρόπος αντιμετώπισής του εξαρτάται από τον τύπο. Υπάρχουν διάφοροι τύποι διαβήτη, αλλά τρεις κύριοι τύποι είναι οι εξής: διαβήτης τύπου 1, διαβήτης τύπου 2 και διαβήτης κύησης (διαβήτης που προκαλείται από εγκυμοσύνη). (Εικόνα 1)



Εικόνα 1: Τύποι σακχαρώδη διαβήτη

Ο διαβήτης τύπου 1 είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και επακόλουθη υπεργλυκαιμία (DiMeglio et al., 2018). Προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή β-κυττάρων στο πάγκρεας, η οποία οδηγεί σε ολική ανεπάρκεια ινσουλίνης (*“Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers,”* 2022). Ο διαβήτης τύπου 1 επηρεάζει πολλούς ανθρώπους παγκοσμίως και χρειάζεται προσεκτική επίβλεψη για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών, όπως καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο, απώλεια όρασης και εγκεφαλικό. Η συνολική θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 1 είναι η θεραπεία με ινσουλίνη, η οποία προέρχεται από την «εξωγενή θεραπεία υποκατάστασης ινσουλίνης». Δυστυχώς, αυτή η μέθοδος δεν είναι σε θέση να επιτύχει τον βέλτιστο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος σε πολλά άτομα (Akil et al., 2021).

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια συχνή μεταβολική διαταραχή που προκαλείται από έναν συνδυασμό δύο κύριων χαρακτηριστικών: την ελλιπή έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και την αδυναμία των ιστών να ανταποκριθούν σωστά στην ινσουλίνη (Galicia-Garcia et al., 2020). Οι παράγοντες κινδύνου για αυτή τη διαταραχή είναι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, η παχυσαρκία, η υπερτριγλυκεριδαιμία, οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, η έλλειψη άσκησης, η γήρανση, το οικογενειακό ιστορικό, το στρες, το άγχος και η κατάθλιψη (Kyrou et al., 2020). Η θεραπεία με ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και άλλους παράγοντες μείωσης της γλυκόζης απαιτείται για τη θεραπεία και τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 (Bailey & Day, 2018). Ο διαβήτης κύησης είναι μια κατάσταση κατά την οποία μια έγκυος έχει υψηλό ή αυξημένο σάκχαρο στο αίμα. Εμφανίζεται μόνο κατά τη διάρκεια της κύησης σε ορισμένες γυναίκες και μπορεί να επηρεάσει τόσο τη μητέρα όσο και το παιδί. Προκαλείται από μια σειρά παραγόντων, όπως η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και η ηλικία της μητέρας. Σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2 και ισχαιμική καρδιοπάθεια (G. Li et al., 2020). Ο διαβήτης κύησης συνήθως διαγιγνώσκεται στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε ασθενείς χωρίς ιστορικό διαβήτη πριν από την περίοδο της κύησης. Είναι η πιο συχνή επιπλοκή της εγκυμοσύνης (Šimják et al., 2018). Αυτή η διαταραχή μπορεί να αντιμετωπιστεί χρησιμοποιώντας δύο στρατηγικές: τη θεραπεία με ινσουλίνη και την τροποποίηση του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφικής θεραπείας (Oskovi-Kaplan & Ozgu-Erdinc, 2020). Παγκοσμίως, οι εκτιμήσεις εμφάνισης διαβήτη δείχνουν ότι πάνω από μισό δισεκατομμύριο άνθρωποι ζουν με διαβήτη, που είναι πάνω από το 10,5% του ενήλικου πληθυσμού του πλανήτη (Sun et al., 2022).

Ο διαβήτης είναι μια πολύπλοκη ασθένεια που επηρεάζει την αιμόσταση και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (Sobczak & Stewart, 2019). Ανάμεσα στις επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη είναι η εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας. Αυτή η ασθένεια αναπτύσσεται στο 30% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και στο 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 (Reutens, 2013). Η ασθένεια αυτή σχετίζεται με αλλοιώσεις στα νεφρά σε ασθενείς με διαβήτη (τόσο σε ασθενείς τύπου 1 όσο και σε ασθενείς τύπου 2) και με συγκεκριμένες παθολογικές δομές και λειτουργίες που προκύπτουν από την επίδραση του διαβήτη στους νεφρούς. Τα συμπτώματα και η παθοφυσιολογία της ασθένειας θα συζητηθούν λεπτομερώς στο επόμενο κεφάλαιο.

1.2: Οι νεφροί

Οι νεφροί είναι δομές σε σχήμα φασολιού που βρίσκονται οπισθοπεριτοναϊκά στην οσφυϊκή περιοχή, κάθε μία εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Η πλευρική άκρη του νεφρού είναι κυρτή, ενώ η έσω όψη είναι κοίλη με μια εγκοπή που ονομάζεται χείλος. Δέχεται το αίμα και τα λεμφικά αγγεία, τα νεύρα και τον ουρητήρα και περιέχει μια κοιλότητα, τον νεφρικό κόλπο, όπου ο ουρητήρας διαστέλλεται για να σχηματίσει τη νεφρική λεκάνη. Ο φυσιολογικός ενήλικος νεφρός έχει μήκος περίπου 10–12 cm (Johnson et al., 2010).

Κάθε νεφρός αποτελείται από το παρέγχυμα και το συλλεκτικό σύστημα. Το παρέγχυμα αποτελείται από έναν εξωτερικό φλοιό και έναν εσωτερικό μυελό. Ο μυελός χωρίζεται σε έναν έξω (προς τον φλοιό) και έναν εσωτερικό μυελό (προς τη λεκάνη). Το συλλεκτικό σύστημα περιλαμβάνει τους κάλυκες, τη νεφρική λεκάνη και τους ουρητήρες. Οι κύριοι κάλυκες ενώνονται για να σχηματίσουν τη νεφρική λεκάνη. Η νεφρική λεκάνη παροχετεύεται στον ουρητήρα, ο οποίος συνδέει το νεφρό με την ουροδόχο κύστη (Johnson et al., 2010).

Η κύρια δομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας, τα συστατικά του οποίου περιλαμβάνουν τα σπειράματα, τα νεφρικά σωληνάρια και την κάψουλα του Bowman. Το σπείραμα είναι μια σφαιρική δομή στον νεφρικό φλοιό, το οποία δημιουργεί ένα υπερδιήθημα πλάσματος που αποτελείται από νερό, ηλεκτρολύτες και μικρές πρωτεΐνες. Τα σπειραματικά στοιχεία είναι ένα τριχοειδές δίκτυο επενδεδυμένο από ένα λεπτό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων, μια κεντρική περιοχή μεσαγγειακών κυττάρων και μια περιβάλλουσα μεσαγγειακή μήτρα, τα σπλαχνικά επιθηλιακά κύτταρα ή τα ποδοκύτταρα και τα βρεγματικά επιθηλιακά κύτταρα της κάψουλας του Bowman με τη

σχετική βασική μεμβράνη. Τα δύο επιθηλιακά στρώματα χωρίζονται από μια στενή κοιλότητα που δέχεται το πρωτεύον υπερδιήθημα που προσδιορίζεται ως κάψουλα του Bowman (Bariety et al., 2006). Συνήθως, κάθε νεφρός δέχεται μία νεφρική αρτηρία. Η φλεβική παροχέτευση κάθε νεφρού γίνεται μέσω μιας νεφρικής φλέβας, η οποία παροχετεύει το αίμα από το νεφρό στην κάτω κοίλη φλέβα. Η αριστερή νεφρική φλέβα δέχεται επίσης την αριστερή υπερνεφρική και την αριστερή γοναδική φλέβα, εκτός από τη φλέβα που βγαίνει από το όργανο (Bergman et al., 1992).

Οι νεφροί είναι όργανα ζωτικής σημασίας που διατηρούν τον έλεγχο της ισορροπίας των υγρών και των διαλυμένων ουσιών του σώματος με την απέκκριση και το φιλτράρισμα των άχρηστων προϊόντων. Χρησιμεύουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση ενός συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ελέγχοντας την επαναρρόφηση του νερού, διατηρώντας το σωστό επίπεδο pH καθώς και τη χημική ισορροπία και την κατάσταση του ενδοαγγειακού υγρού του σώματος. Επαναπορροφούν τη γλυκόζη και τα αμινοξέα και συμμετέχουν στη ρύθμιση των ορμονικών λειτουργιών μέσω της ενεργοποίησης της ερυθροποιητίνης, της καλσιτριόλης και της βιταμίνης D (Gaschen et al., 2000).

Ασθενείς με κοινούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης διάρκειας διαβήτη, της υπέρτασης, του ανεπαρκούς μεταβολικού ελέγχου, του καπνίσματος, της παχυσαρκίας και της υπερλιπιδαιμίας είναι πιο επιρρεπείς να αναπτύξουν διαβητικές επιπλοκές (Daneman, 2005). Βλάβη στους νεφρούς που μπορεί να προκληθεί από αυτά τα υποκείμενα νοσήματα, τα καθιστά ανίκανα να εκτελούν τις λειτουργίες τους. Πιο συγκεκριμένα η διαβητική νεφροπάθεια είναι νεφρική νόσος που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα του διαβήτη. Είναι η κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας παγκοσμίως και ευθύνεται για τη νεφρική ανεπάρκεια περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ο σκοπός εργασίας είναι να γίνει βιβλιογραφική έρευνα για τα στάδια, τα συμπτώματα την κλινική εικόνα και τις σύγχρονες θεραπείες της διαβητικής νεφροπάθειας. Θα δοθεί έμφαση στα στάδια της νόσου, στην παθοφυσιολογία της αλλά και στο πώς αυτή αντιμετωπίζεται.

Κεφάλαιο 2: Διαβητική Νεφροπάθεια

2.1: Ορισμός και στάδια της νόσου

Η διαβητική νεφροπάθεια παραμένει μια κύρια αιτία νοσηρότητας και θανάτου για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2. Στις δυτικές χώρες, ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία πρόκλησης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Πράγματι, σε πολλές χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, περισσότερο από το 50% των ασθενών που βρίσκονται σε προγράμματα θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας (McCullough et al., 2019). Η διαβητική νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά ως μια τριάδα υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας και, τελικά, νεφρικής δυσλειτουργίας (Cooper, 1998). Τα κλασικά πέντε στάδια νεφροπάθειας, όπως περιγράφονται από τους Mogensen και συνεργάτες, αν και δεν είναι απολύτως ακριβή, παραμένουν ο καλύτερος τρόπος περιγραφής αυτής της κατάστασης. Αυτή η περιγραφή βασίζεται στη λειτουργική αξιολόγηση της νεφρικής νόσου και βασίζεται σε σειριακές μετρήσεις του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της λευκωματουρίας (Mogensen et al., 1983).

Τα στάδια της νόσου είναι τα ακόλουθα:

1. σπειραματική υπερδιήθηση
2. ένα σιωπηλό στάδιο νεφροπάθειας
3. αρχόμενη νεφροπάθεια με μικρολευκωματινουρία (το πρώτο κλινικά ανιχνεύσιμο σημάδι)
4. μακρολευκωματινουρία ή εμφανής νεφροπάθεια
5. ουραιμικό στάδιο (Mogensen et al., 1983)

Το πρώτο στάδιο συνδέεται με αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της τριχοειδικής σπειραματικής πίεσης. Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο ότι αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης εμφανίζεται μόνο σε μια σημαντική μειοψηφία ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της ταυτόχρονης νεφρικής υπερτροφίας καθώς και λόγω μιας σειράς ενδονεφρικών αιμοδυναμικών ανωμαλιών που συμβάλλουν στη σπειραματική υπέρταση (Allen et al., 2004; Hostetter et al., 1981; Thomson et al., 2004). Η σημασία αυτής της φάσης υπερδιήθησης ως πρόβλεψης και οδηγού σε διαβητική νεφροπάθεια παραμένει αμφιλεγόμενη. Αρκετές ομάδες έχουν επιβεβαιώσει την αρχική σχέση μεταξύ του αυξημένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης

και της μετέπειτα ανάπτυξης πρωτεϊνουρίας που περιγράφεται από τους Mogensen και Christensen. Ωστόσο, αυτό δεν ήταν ένα καθολικό εύρημα (Mogensen & Christensen, 1984).

Στο δεύτερο στάδιο δεν υπάρχουν εμφανείς ενδείξεις οποιασδήποτε μορφής νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς έχουν συνήθως φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης χωρίς ένδειξη λευκωματουρίας. Ωστόσο, αυτή η φάση συνδέεται με σημαντικές δομικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και της μεσαγγειακής διαστολής. Πράγματι, με τη διεξαγωγή λεπτομερών ποσοτικών μελετών της μορφολογίας των νεφρών είναι συχνά δυνατό να ανιχνευθούν εκείνοι που θα αναπτύξουν νεφρική βλάβη. Αυτή είναι μια πολύ σημαντική φάση από κλινικής άποψης, επειδή ελπίζουμε ότι οι ερευνητές θα είναι σε θέση να αναπτύξουν νέες δοκιμές, όπως βιοσήμανση, μετρήσεις στο πλάσμα ή στα ούρα ή πολύπλοκες αξιολογήσεις από υλικό νεφρικής βιοψίας, για να προσδιοριστεί ποιοι ασθενείς θα εξελιχθούν σε πιο προχωρημένη νεφρική νόσο (Mauer et al., 1984).

Το τρίτο στάδιο είναι η μικρολευκωματινουρία ή αλλιώς στάδιο της αρχόμενης νεφροπάθειας. Σε αυτό το στάδιο, συχνά 5 έως 15 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση του διαβήτη τύπου 1, ο ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα έχει αυξηθεί σε ένα εύρος 30-300mg/ 24 ώρες (Mogensen et al., 1995). Στο παρελθόν, η μικρολευκωματινουρία θεωρούνταν ως προγνωστικός παράγοντας παρά ως εκδήλωση της διαβητικής νεφρικής νόσου. Όμως πλέον είναι αποδεδειγμένο πως στη μικρολευκωματουρική φάση υπάρχουν ήδη ενδείξεις προχωρημένων δομικών αλλαγών του σπειράματος (Steinke et al., 2005). Ταυτόχρονα με αυτές τις αλλαγές, η συστολική και η διαστολική πίεση αυξάνονται. Επιπλέον, η νυχτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα συχνά χάνεται με την ανάπτυξη μικρολευκωματινουρίας. Η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης μπορεί να είναι αυξημένη, φυσιολογική ή μειωμένη (Lurbe et al., 2002).

Το επόμενο στάδιο είναι η φάση της μακρολευκωματινουρίας ή η έκδηλη νεφροπάθεια. Αυτό το στάδιο αντιπροσωπεύει τη φάση που έχει περιγραφεί προηγουμένως ως διαβητική νεφροπάθεια και είναι εξαιρετικά προγνωστικό για επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια εάν δεν θεραπευτεί. Χαρακτηρίζεται από ρυθμό απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα μεγαλύτερο από 300 mg/24ωρο. Αυτή η φάση εμφανίζεται συνήθως μετά από 10 έως 15 χρόνια από την εμφάνιση του διαβήτη (Bilous et al., 1989).

Στην επόμενη εικόνα παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των 5 σταδίων της νόσου.

Σπειραματική υπερδιήθηση	▪ Σπειραματική υπερδιήθηση και υπερτροφία ▪ Φυσιολογικά επίπεδα λευκωματίνης (<30mg/g) ▪ Αυξημένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Σιωπηλή νεφροπάθεια	▪ Ήπια πάχυνση της σπειραματικής μεμβράνης και εστιακή μεσαγγειακή σκλήρυνση ▪ Φυσιολογικά επίπεδα λευκωματίνης (<30mg/g) ▪ Φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Αρχόμενη νεφροπάθεια	▪ Ήπια έως μέτρια πάχυνση της σπειραματικής μεμβράνης και μεταβλητή μεσαγγειακή σκλήρυνση ▪ Μέτρια αυξημένη αλβουμινουρία (30-300mg/g) ▪ Φυσιολογικός ή ελαφρά αυξημένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Εμφανής νεφροπάθεια	▪ Εμφανής πάχυνση της σπειραματικής μεμβράνης και διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση ▪ Σοβαρά αυξημένη αλβουμινουρία (>300mg/g) ▪ Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ▪ Υπέρταση
Ουραιμικό στάδιο	▪ Διάχυτη σφαιρική σπειραματοσκλήρωση ▪ Μείωση της αλβουμινουρίας ▪ Ρυθμός σπειραματικής διήθησης <15ml/min ▪ Υπέρταση

Εικόνα 2: Χαρακτηριστικά των πέντε σταδίων της διαβητικής νεφροπάθειας

Σε σχέση με αυτή την αύξηση της πρωτεϊνουρίας, περισσότερα από τα δύο τρίτα των ασθενών έχουν εμφανή συστηματική υπέρταση. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, η αρτηριακή πίεση συνεχίζει να αυξάνεται, επιταχύνοντας τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η οποία προάγει περαιτέρω αύξηση της αρτηριακής πίεσης, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο προοδευτικής νεφρικής ανεπάρκειας που τελικά οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Η τελική ουραιμική φάση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε έως και 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1, απαιτεί την έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (Fioretto et al., 1998).

2.2: Αιτιολογία και επιδημιολογία της νόσου

Υπολογίζεται ότι το 25% έως 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και το 5% έως 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 αναπτύσσουν τελικά διαβητική νεφρική νόσο. Έως και 20% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 έχουν ήδη διαβητική νεφρική νόσο όταν διαγνωστούν με διαβήτη και ένα επιπλέον 30% έως 40% αναπτύσσουν διαβητική νεφροπάθεια, κυρίως εντός 10 ετών από τη διάγνωση. Αν και η νεφροπάθεια φαίνεται να είναι πιο συχνή στον διαβήτη τύπου 1, λόγω του μεγάλου και αυξανόμενου αριθμού ατόμων με διαβήτη τύπου 2, περισσότερο από το 80% των διαβητικών ασθενών σε

προγράμματα νεφρικής υποκατάστασης έχουν διαβήτη τύπου 2 (Thomas & Karalliedde, 2019).

Η νόσος είναι πιο συχνή σε Αφροαμερικανούς, Ασιάτες-Αμερικανούς και ιθαγενείς Αμερικανούς (Young et al., 2003). Η προοδευτική νεφρική νόσος είναι πιο συχνή σε Καυκάσιους ασθενείς με σακχαρώση διαβήτη τύπου 1 παρά διαβήτη τύπου 2, αν και ο επιπολασμός της σε διαβητικούς τύπου 2 ο τύπος ΣΔ είναι πιο διαδεδομένος (Cowie et al., 1989). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η εμφάνισή της διπλασιάστηκε σε ασθενείς που ξεκινούσαν νεφρική αντικατάσταση στα τέλη του ενενήντα (Young et al., 2003).

Επιπλέον επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το οικογενειακό ιστορικό, ο διαβήτης κύησης, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη διαβητική νεφροπάθεια. Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβολικών και αιμοδυναμικών αλλαγών που προκαλούνται από υπεργλυκαιμία, την αυξημένη συστολική πίεση, την πρωτεϊνουρία, την γενετική προδιάθεση και το κάπνισμα (Raile et al., 2007).

Τα πρώιμα σημεία πειραματικής υπερδιάχυσης και υπερδιήθησης προκύπτουν από τη μειωμένη αντίσταση τόσο στις προσαγωγές όσο και στις απαγωγές αρτηρίες του σπειράματος με το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης να εμπλέκεται σε αυτήν την ελαττωματική αυτορρύθμιση. Αυτές οι πρώιμες αιμοδυναμικές αλλαγές διευκολύνουν τη διαρροή λευκοματίνης από τα πειραματικά τριχοειδή αγγεία, καθώς και την πάχυνση της πειραματικής βασικής μεμβράνης και τον τραυματισμό των ποδοκυττάρων (Ziyadeh & Wolf, 2008). Επιπλέον, η αυξημένη μηχανική καταπόνηση που προκύπτει από αυτές τις αιμοδυναμικές αλλαγές μπορεί να προκαλέσει εντοπισμένη απελευθέρωση ορισμένων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων (Wolf & Ziyadeh, 1999).

Ένας άλλος μηχανισμός ανάπτυξης της νόσου είναι η υπεργλυκαιμία η οποία σχετίζεται με αύξηση του πολλαπλασιασμού και της υπερτροφίας των μεσαγγειακών κυττάρων, με αυξημένη παραγωγή μήτρας και πάχυνση της βασικής μεμβράνης (Heilig et al., 1995). Η επέκταση των μεσαγγειακών κυττάρων φαίνεται να προκαλείται εν μέρει από αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης των μεσαγγειακών κυττάρων, καθώς παρόμοιες αλλαγές στη μεσαγγειακή λειτουργία μπορούν να προκληθούν σε ένα φυσιολογικό περιβάλλον γλυκόζης με υπερέκφραση μεταφορέων γλυκόζης, όπως GLUT1 και GLUT4, αυξάνοντας έτσι την είσοδο γλυκόζης στα κύτταρα (Heilig et al., 1995; Mishra et al., 2005).

Η υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να αυξήσει την έκφραση του VEGF στα ποδοκύτταρα, που με τη σειρά της θα μπορούσε να αυξήσει σημαντικά την αγγειακή διαπερατότητα (Wolf & Ziyadeh, 2007). Τρεις μηχανισμοί έχουν διατυπωθεί που εξηγούν πώς η υπεργλυκαιμία προκαλεί βλάβη στους ιστούς: η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση που δημιουργεί τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης, η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C (PKC) και η επιτάχυνση της οδού της αναγωγής της αλδόξης (Brownlee, 2001; Singh et al., 2001).

Η ενεργοποίηση κυτοκινών, προφιβρωτικών στοιχείων, φλεγμονής και αγγειακών αυξητικών παραγόντων όπως ο VEGF μπορεί να εμπλέκονται στη συσσώρευση μήτρας που προκύπτει στη διαβητική νεφροπάθεια. Αν και ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο VEGF αυξάνει τη διαπερατότητα του φραγμού σπειραματικής διήθησης στις πρωτεΐνες, τα επίπεδα αυτού του αυξητικού παράγοντα μπορεί να είναι χαμηλά σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (Hohenstein et al., 2006). Η υπεργλυκαιμία πιστεύεται ότι διεγείρει την έκφραση του VEGF και, του επιτρέπει να δράσει ως μεσολαβητής της ενδοθηλιακής βλάβης στον ανθρώπινο διαβήτη. Επίσης αυξάνει επίσης την έκφραση του TGF-β1 στα σπειράματα. Η πρωτεΐνη αυτή συμβάλλει στην κυτταρική υπερτροφία και στην αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου, τα οποία είναι συμπτώματα της διαβητικής νεφροπάθειας (K. Sharma & Ziyadeh, 1995).

Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας, συγκεκριμένα η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η IL-6 και η IL-18 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου. Οι συγκεντρώσεις όλων αυτών των κυτοκινών αυξήθηκαν σε μοντέλα διαβητικής νεφροπάθειας και φάνηκε να επηρεάζουν τη νόσο μέσω πολλαπλών μηχανισμών (Navarro-González & Mora-Fernández, 2008). Η IL-1 μεταβάλλει την έκφραση των χημειοτακτικών παραγόντων και των μορίων προσκόλλησης, αλλάζει την ενδοσπειραματική αιμοδυναμική. Η IL-6 έχει ισχυρή συσχέτιση με την ανάπτυξη πάχυνσης της σπειραματικής βασικής μεμβράνης καθώς και με πιθανές σχέσεις με αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα και πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων. Η IL-18 επάγει την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-1, η ιντερφερόνη γ και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου, και μπορεί να συσχετιστεί με την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου προκαλεί άμεση νεφρική βλάβη καθώς και επηρεάζει την απόπτωση, τη σπειραματική αιμοδυναμική, τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και την προσκόλληση κυττάρων (DiPetrillo et al., 2003; Jones et al., 2001; Navarro-González & Mora-Fernández, 2008).

Μικρά λιπίδια που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας. Η κυκλο-οξυγενάση 2 διασπά το αραχιδονικό οξύ σε πολλά διαφορετικά προστανοειδή. Σε ένα μοντέλο διαβήτη σε αρουραίους, αυξήθηκαν τα επίπεδα φλεγμονωδών προστανοειδών, όπως οι προσταγλανδίνες E2 και I2 (Imig, 2006). Επιπλέον, αυξημένη έκφραση της κυκλοοξυγενάσης 2 έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα για διαβήτη και στην ωχρά κηλίδα των νεφρών από ανθρώπους με διαβήτη (Pope et al., 1993).

Γενικά, η μεταβολική δραστηριότητα εντός του νεφρώνα παράγει μεγάλη ποσότητα δραστικών ειδών οξυγόνου που αντισταθμίζονται από μεγάλο αριθμό αντιοξειδωτικών ενζύμων και συστημάτων δέσμευσης ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν πολλές αρνητικές βιολογικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, της οξειδωσίας των πρωτεϊνών, της νεφρικής αγγειοσύσπασης και της βλάβης στο DNA (Nishikawa et al., 2007). Η υπεργλυκαιμία προκαλεί την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι περισσότερες από τις οποίες φαίνεται να δημιουργούνται στα μιτοχόνδρια και προκαλούν οξειδωτικό στρες, ακόμη και πριν ο διαβήτης γίνει κλινικά εμφανής (Vasavada & Agarwal, 2005).

Τέλος οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας τόσο της επίπτωσης όσο και της σοβαρότητας της διαβητικής νεφροπάθειας. Από την εμφάνιση και την εξέλιξη της γονιδιωματικής, πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εντοπίσουν τους γενετικούς οδηγούς της νόσου. Πολλά γονίδια ελέγχθηκαν για πολυμορφισμούς σε ασθενείς με νεφρική νόσο. Ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα είναι αυτό του πολυμορφισμού εισαγωγής/διαγραφής του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο D έχουν ισχυρότερη δραστηριότητα του ενζύμου αυτού και φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της ασθένειας. Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αποδείξουν αυτό το αποτέλεσμα με ποικίλα αποτελέσματα. Αυτά συγκεντρώθηκαν πρόσφατα σε μια μετα-ανάλυση που επιβεβαίωσε κάπως τη συσχέτιση του αλληλόμορφου D με τη νόσο, με τα στοιχεία να είναι ισχυρότερα στην ασιατική υποομάδα (Monva et al., 2007).

2.3: Εικόνα των ασθενών

2.3.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου είναι η επίμονη λευκωματουρία, με συνυπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια και χωρίς ενδείξεις εναλλακτικής νεφρικής νόσου. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αυτός ο ορισμός είναι εξαιρετικά συγκεκριμένος, δηλαδή, εάν υπάρχουν αυτά τα χαρακτηριστικά, τότε η ιστολογική εικόνα θα είναι σχεδόν βέβαιο ότι είναι αυτή της διαβητικής σπειραματοπάθειας (Parving et al., 1988). Είναι σπάνιο να εκδηλωθεί η ΔΝ σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 τα πρώτα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση, αλλά μεταξύ 10 και 20 ετών η επίπτωση της ΔΝ είναι περίπου 3% ετησίως. Συνολικά, περίπου το 15% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 έχουν σοβαρή λευκωματουρία και ένα επιπλέον 15% εμφανίζει μέτρια λευκωματουρία (Koye et al., 2017). Μετά από 20 χρόνια, το ποσοστό επίπτωσης μειώνεται έτσι ώστε τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα μετά από 30 χρόνια διαβήτη τύπου 1 διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΝ (Rossing et al., 2005). Επομένως, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΔΝ ποικίλλει μεταξύ των ατόμων και εξαρτάται όχι μόνο από τη διάρκεια του διαβήτη τύπου 1, αλλά επηρεάζεται επίσης από άλλους παράγοντες, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα.

Στον διαβήτη τύπου 2 υπάρχει μεγαλύτερη ετερογένεια ως προς στην κλινική παρουσίαση και στις υποκείμενες παθολογικές βλάβες της νόσου (Saeedi et al., 2019). Αυτό περιλαμβάνει μεγαλύτερη διακύμανση στο χρονοδιάγραμμα μεταξύ της διάγνωσης του διαβήτη και της ανάπτυξης ΔΝ, με έως και 3% των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 να έχουν ήδη αναπτύξει λευκωματουρία τη στιγμή της διάγνωσης. Αυτό συνήθως προκύπτει από μια περίοδο προηγούμενου αδιάγνωστου διαβήτη ή προδιαβήτη, αν και περιστασιακά μπορεί να υποδηλώνει εναλλακτική νεφρική παθολογία (Ali et al., 2018). Επιπλέον, η νόσος εμφανίζεται χωρίς συνυπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια έως και στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, ένα σενάριο που είναι πολύ πιο συχνό στον διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το διαβήτη τύπου 1 (He et al., 2013; Parving et al., 1992). Επιπλέον, ενώ η παρουσία επίμονης λευκωματουρίας με συνυπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια στον διαβήτη τύπου 2 υποδεικνύει ΔΝ στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αυτό δεν συμβαίνει πάντα. Μελέτες βιοψίας του νεφρού ασθενών με διαβήτη τύπου 2 έδειξαν η λευκωματουρία και η αμφιβληστροειδοπάθεια είχαν τιμές που

ανταποκρίνονταν σε μη διαβητικές μορφές της νόσου (He et al., 2013; J. Zhou et al., 2008).

2.3.2 Ιστολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Η βιοψία νεφρού χρησιμοποιείται για τη διάγνωση μόνο σε μια μειοψηφία περιπτώσεων ΔΝ, αλλά τα τυπικά ιστολογικά χαρακτηριστικά περιγράφονται σε ένα διεθνές σύστημα ταξινόμησης. Το 2010, η Νεφρική Παθολογική Εταιρεία (RPS) επινόησε ένα σύστημα ταξινόμησης για τη ΔΝ προκειμένου να τυποποιήσει τις συγκρίσεις μεταξύ βιοψιών, με ξεχωριστές κατηγορίες για σπειραματικές, διάμεσες και αγγειακές βλάβες. Οι κατηγορίες I έως IV χαρακτηρίζονται από πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειραματικού, μεσαγγειακή επέκταση, οζώδη σκλήρυνση (βλάβη Kimmelstiel-Wilson) και σοβαρή σπειραματοσκλήρωση, αντίστοιχα. Εκτός από αυτά τα χαρακτηριστικά σπειραματικά χαρακτηριστικά, διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία, η διάμεση ίνωση, η αρτηριακή υαλίνωση και η αρτηριοσκλήρωση είναι επίσης συχνά παρούσα (Tervaert et al., 2010).

Η πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της νόσου, προβλέπει την εξέλιξη της σε μια κοόρτη ασθενών με διαβήτη τύπου 1 (Caramori et al., 2013) ενώ μείωση του αριθμού των ποδοκυττάρων παρατηρείται σε μεταγενέστερα στάδια (White et al., 2002). Επίσης χαρακτηρίζεται από οζώδη σπειραματοσκλήρωση και καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων (Barrera-Chimal & Jaisser, 2020). Στο πρώιμο στάδιο της ασθένειας, υπάρχει σωληναριακή υπερτροφία, που τελικά μετατρέπεται σε διάμεση ίνωση με σωληναριακή ατροφία. Σε προχωρημένο στάδιο, ο τραυματισμένος νεφρός διηθείται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Kikkawa et al., 2003). Στον διαβήτη τύπου 2, αρκετές ιστολογικές βλάβες συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του αριθμού των ποδοκυττάρων προηγούνται της λευκωματουρίας (Meyer et al., 1999; N. Campbell et al., 2011; Pagtalunan et al., 1997). Επιπλέον, οι βλάβες στο διαβήτη τύπου 2 είναι μάλλον ετερογενείς και μόνο τυπικά χαρακτηριστικά διαβητικής νεφροπάθειας περιγράφηκαν ότι συμβάλλουν στην απώλεια του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Nosadini et al., 2000).

2.4: Επιπτώσεις της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αναφέρεται στις πεποιθήσεις, τις αντιλήψεις, τις εμπειρίες και τις προσδοκίες ενός ατόμου και πώς μπορεί να επηρεαστεί από την κατάσταση της υγείας του ατόμου (Finkelstein et al., 2009). Η ΔΝ μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ζωής των ασθενών επειδή απαιτεί επίπονη δια βίου διαχείριση. Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει παράγοντες που συσχετίζονται με χαμηλή ποιότητα ζωής σε ασθενείς με τη νόσο. Οι γιατροί δεν μπορούν να εξετάσουν τη βραχυπρόθεσμη ποιότητα ζωής των ασθενών. Αντίθετα, πρέπει να επικεντρωθούν στη μείωση του κινδύνου επιπλοκών των ασθενών για να βελτιώσουν τη μακροπρόθεσμη ποιότητα ζωής τους (Bradley & Speight, 2002). Για παράδειγμα, οι διακυμάνσεις της γλυκόζης επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ποιότητα ζωής (Cox et al., 2002). Μεταξύ των ασθενών με διαβήτη, η ποιότητα ζωής είναι χαμηλότερη στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, ειδικά όσον αφορά την ψυχική υγεία. Η ποιότητα ζωής βρέθηκε να είναι χειρότερη μεταξύ των νεαρών γυναικών από ό,τι στους άνδρες με υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης A1c (HbA1c) (Undén et al., 2008). Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη όταν οι ασθενείς ήταν νεότεροι, η διάγνωση του διαβήτη τους είχε γίνει τα τελευταία 5 χρόνια, το επίπεδο HbA1c τους ήταν χαμηλότερο από 7%, δεν είχαν άλλες επιπλοκές ή ιστορικό νοσηλείας και ο δείκτης μάζας σώματος ήταν κάτω από 24 kg/m² (Akinci et al., 2008).

Σε μια πρόσφατη μελέτη εξετάστηκαν κλινικοί και ψυχοφυσικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων συμπεριφορών που σχετίζονται με την υγεία που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής, σε ασθενείς με DKD σταδίου 3-5, εστιάζοντας ιδιαίτερα σε τροποποιήσιμους παράγοντες. Διαπιστώθηκε ότι η κατάθλιψη ήταν ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της χαμηλής ποιότητας ζωής σε αυτούς τους ασθενείς, ανεξάρτητα από παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, συννοσηρότητες, κατάσταση καπνίσματος, νεφρική λειτουργία, αναιμία, επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου, ποιότητα ύπνου, άγχος και επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (Kim et al., 2022). Γι' αυτόν το λόγο και η θεραπεία της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς στοχεύει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου, στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Τρόποι αντιμετώπισης της νόσου συζητούνται στο επόμενο κεφάλαιο.

Κεφάλαιο 3: Αντιμετώπιση της νόσου

3.1 Ανοσολογία της διαβητικής νεφροπάθειας

Η διαβητική νεφροπάθεια δεν θεωρούνταν ως ασθένεια που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά μάλλον ως διαταραχή που προκαλείται από μεταβολικούς και αιμοδυναμικούς παράγοντες (Tesch, 2017). Ωστόσο, οι μελέτες έδειξαν έναν κεντρικό ρόλο της φλεγμονής που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα στη νόσο, που περιλαμβάνει τόσο τον έμφυτο όσο και τον προσαρμοστικό κλάδο (Akira et al., 2006; Kong et al., 2022; Tesch, 2017; Wan et al., 2021). Τα μακροφάγα, ως τα κυρίαρχα έμφυτα ανοσοκύτταρα της νόσου, παρατηρούνται συνήθως στα σπειράματα και το διάμεσο σε πειραματικά μοντέλα και κλινικές δοκιμές σε όλα τα στάδια της ΔΝ (F. Chow et al., 2004; F. Y. Chow et al., 2004; Guiteras et al., 2019). Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται κυρίως από Τ κύτταρα και Β κύτταρα. Η εξέλιξη της ΔΝ συσχετίζεται με την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων στο αίμα και τον αυξημένο αριθμό των CD4⁺ Τ κυττάρων στους νεφρούς (C.-C. Wu et al., 2011).

Ο ανοσοπαθογόνος μηχανισμός της νόσου είναι πολύπλοκος και περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μοριακών μονοπατιών. Στον σακχαρώδη διαβήτη, η υπεργλυκαιμία και τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένου του οξειδωτικού στρες, των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και των οξειδωμένων λιπιδίων, βλάπτουν τα νεφρικά κύτταρα, οδηγώντας στην απελευθέρωση μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με τη βλάβη και στη συνέχεια ενεργοποιούν το προ-φλεγμονώδες οδού σηματοδότησης (Kanwar et al., 2011). Επιπλέον, οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες, όπως τα τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης, μπορούν να ενεργοποιήσουν άμεσα το σύστημα του συμπληρώματος και να πυροδοτήσουν προφλεγμονώδη σηματοδότηση (Flyvbjerg, 2017). Σε απόκριση στη συνεχή ενεργοποίηση της έμφυτης βλάβης του ανοσοποιητικού, τα νεφρικά μεσαγγειακά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ποδοκύτταρα παράγουν μια ποικιλία φλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων κυτοκινών, χημειοκινών και μορίων προσκόλλησης. Αυτά ενεργοποιούν και στρατολογούν μονοκύτταρα και μακροφάγα, οδηγώντας σε περαιτέρω φλεγμονώδεις αποκρίσεις καταρράκτη (Tang & Yiu, 2020). Η παρατεταμένη χρόνια φλεγμονή οδηγεί τελικά στην αναδιαμόρφωση της νεφρικής δομής και της σωληναριακής διάμεσης ίνωσης (Hickey & Martin, 2018; Komada & Muruve, 2019; Zheng & Zheng, 2016).

3.1.1 Κύτταρα του ανοσοποιητικού υπεύθυνα για την παθολογία της νόσου

- Μακροφάγα

Τα μακροφάγα είναι ο πιο σημαντικός τύπος ανοσοκυττάρων σε νεφρικές βιοψίες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματικά ζωικά μοντέλα και κλινικούς ασθενείς (Tesch, 2010). Η συσσώρευση μακροφάγων θετικών που ανιχνεύθηκαν με ανοσοϊστοχημική χρώση ή κυτταρομετρία ροής ήταν ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ασθένειας (Awad et al., 2015; Yu et al., 2019). Σε ποντίκια με διαβήτη τύπου 1 ή 2, τα μακροφάγα συσσωρεύονται στα νεφρά και ενεργοποιούνται, γεγονός που σχετίζεται με υπεργλυκαιμία, εναπόθεση πειραματικού ανοσοποιητικού συμπλέγματος και αυξημένη παραγωγή χημειοκίνης, οδηγώντας τελικά σε νεφρική βλάβη και ίνωση (F. Chow et al., 2004; F. Y. Chow et al., 2004). Αν και οι λεπτομερείς μοριακοί μηχανισμοί της μετανάστευσης των μακροφάγων και της επιστροφής στο νεφρό δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, μόρια κυτταρικής προσκόλλησης και υποδοχείς χημειοκινών/χημειοκίνης εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία. Το αγγειακό ενδοθήλιο υπερεκφράζει μόρια κυτταρικής προσκόλλησης στην επιφάνειά του, όπως το μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1), τα οποία συλλαμβάνουν κυκλοφορούντες πρόδρομους μακροφάγους (Sugimoto et al., 1997). Τα μεσαγγειακά κύτταρα, τα ποδοκύτταρα και τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα διεγείρονται για να εκκρίνουν μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1 (MCP-1) και οστεοποντίνη για να διευκολύνουν τη μετανάστευση των μακροφάγων μέσω του αγγειακού ενδοθηλίου και εντός του νεφρού (F. Y. Chow et al., 2007; YAMAGUCHI et al., 2004). Τα νεφρικά παρεγχυματικά κύτταρα σε διαβητικούς ποντικούς παράγουν επίσης παράγοντα διέγερσης αποικίας μακροφάγων 1 (CSF-1), ο οποίος προάγει τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων των νεφρών (F. Y. Chow et al., 2004; Tesch, 2010).

- T Λεμφοκύτταρα

Τα T κύτταρα, τα οποία συνοδεύουν τη στρατολόγηση μακροφάγων, συμβάλλουν επίσης στην εξέλιξη της ΔΝ. Αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των CD4+ T κυττάρων στο νεφρικό διάμεσο συσχετίζεται με το επίπεδο λευκοματουρίας σε μοντέλα ζώων με ΔΝ (Herrera et al., 2017; Moon et al., 2012), ο μηχανισμός με τον οποίο τα T κύτταρα μεταναστεύουν στο νεφρό στο διαβήτη είναι ελάχιστα κατανοητός. Τα μόρια

προσκόλλησης και οι χημειοκίνες αναφέρεται ότι εμπλέκονται στη στρατολόγηση Τ κυττάρων (Hickey & Martin, 2018). Το αντιγόνο 1 που σχετίζεται με τη λειτουργία των λευκοκυττάρων (LFA-1), το οποίο εκφράζεται στα Τ κύτταρα, θα μπορούσε να συνδυαστεί με το ICAM-1 που εκφράζεται σε νεφρικά ενδοθηλιακά κύτταρα, σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και μεσαγγειακά κύτταρα για να προωθήσει τη μετανάστευση των Τ κυττάρων στους νεφρούς (Galkina & Ley, 2006). Τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ιντερφερόνη γάμμα (IFN-γ) και TNF-α (Moon et al., 2012), οι οποίες βλάπτουν άμεσα το νεφρό μέσω κυτταροτοξικών επιδράσεων και έμμεσα προάγουν την εγκατάσταση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων (C.-C. Wu et al., 2011). Επιπλέον, τα AGEs μπορούν να συνδεθούν με τον υποδοχέα AGE που εκφράζεται στα Τ κύτταρα, ο οποίος με τη σειρά του διεγείρει τα Τ κύτταρα να εκκρίνουν IFN-γ, οδηγώντας σε φλεγμονή των νεφρών (Imani et al., 1993). Τα CD8⁺ Τ κύτταρα είναι κυρίως κυτταροτοξικά και βλάπτουν το νεφρό με άμεση σηματοδότηση κυττάρου-κυττάρου μέσω μορίων επιφάνειας και έμμεση σηματοδότηση μέσω κυτοκινών (Zhang et al., 2020).

- B Λεμφοκύτταρα

Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο των Β κυττάρων στην παθογένεση του DN. Τα IgG⁺ Β κύτταρα έδειξαν μέτρια αύξηση στα σπειράματα των μη παχύσαρκων διαβητικών ποντικών (Smith et al., 2017). Μελέτες έχουν δείξει ότι τα CD20⁺ Β κύτταρα παρατηρήθηκαν στο νεφρικό διάμεσο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, υποδηλώνοντας τη δυνατότητα συμμετοχής των Β κυττάρων στην εξέλιξη της νόσου (Kleffel et al., 2015). Το υπεργλυκαιμικό περιβάλλον μπορεί να αυξήσει άμεσα τον αριθμό των Β-λεμφοκυττάρων που παράγουν αντισώματα και κυτοκίνη και να συμβάλει στην ανάπτυξη της νόσου (Smith et al., 2017). Επί του παρόντος, ο μηχανισμός των Β κυττάρων που ρυθμίζουν τη ΔΝ είναι ελάχιστα κατανοητός και ο ρόλος τους οφείλεται πιθανότατα στα αντισώματα που παράγονται από τα Β κύτταρα. Αυτά τα αντισώματα μπορούν να κατευθύνουν εναντίον αντιγόνων όπως το oxLDL και τα AGEs και να οδηγήσουν στο σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων, προκαλώντας φλεγμονή και σπειραματονεφρίτιδα (Smith et al., 2017).

3.2 Θεραπείες που στοχεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα στη ΔΝ

3.2.1 Αναστολή διαλυτών προφλεγμονωδών μεσολαβητών

Μεταξύ των φλεγμονωδών μεσολαβητών που σχετίζονται με τη ΔΝ, ο TNF-α έχει ίσως μελετηθεί καλύτερα για τις θεραπευτικές του δυνατότητες: αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει πώς η αναστολή του μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου (Donate-Correa et al., 2020). Το infliximab είναι ένα χημειοκίνητο μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού/ανθρώπου ανοσοσφαιρίνης G1κ που αναπτύχθηκε ως θεραπευτικός παράγοντας κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της νόσου του Crohn (Baert et al., 1999; Maini et al., 1998). Ωστόσο βρέθηκε να μειώνει την έκφραση του TNF-βελτιώνοντας τα συμπτώματα της σε διαβητικούς ποντικούς (Moriwaki et al., 2007).

Οι άμεσοι αναστολείς του TGF-β μπορούν να εμποδίσουν αποτελεσματικά την εξέλιξη της ΔΝ (GAGLIARDINI & BENIGNI, 2006). Αλλά η έμμεση αναστολή έχει επίσης δείξει όφελος (Rashed et al., 2018; Winiarska et al., 2016). Η μελατονίνη, μια ορμόνη που εκκρίνεται από την επίφυση, μπορεί να βελτιώσει τη φλεγμονή των νεφρών και τη διάμεση ίνωση στη ΔΝ αναστέλλοντας τις οδούς σηματοδότησης TLR4 και TGF-β/Smad3 (Rashed et al., 2018). Δεδομένου ότι η μελατονίνη είναι επίσης ικανή να μειώνει την απέκκριση στα ούρα και να προστατεύει τα ποδοκύτταρα, μπορεί να αποδειχθεί πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στη ΔΝ. Η σιταγλιπτίνη είναι ένας αναστολέας της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 περισσότερο γνωστός για τις υπογλυκαιμικές της ιδιότητες (Bae, 2016). Σε διαβητικούς ποντικούς, η σιταγλιπτίνη βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία αναστέλλοντας το μονοπάτι σηματοδότησης TGF-β/Smad (L. Li et al., 2019).

3.2.2 Αναστολή μεταγραφικών παραγόντων

Αναστολείς του μονοπατιού NF-κΒ έχουν χρησιμοποιηθεί για τον περιορισμό της ΔΝ και της φλεγμονώδους βλάβης του νεφρού, καθώς και για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (D. Sharma et al., 2017). Οι θειαζολιδινεδιόνες, αγωνιστές του υποδοχέα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξεισωμάτων, χρησιμοποιούνται ευρέως ως ευαισθητοποιητές στην ινσουλίνη στη θεραπεία του διαβήτη (Mirza et al., 2019). Αυτοί οι συνδέτες διαπιστώθηκε πως κατέστειλαν τη νεφρική βλάβη σε ένα πειραματικό μοντέλο ΔΝ αναστέλλοντας τη δραστηριότητα NF-κΒ (Ding et al., 2019). Η προεπεξεργασία καλλιεργημένων νεφρικών σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων με 15a, ένα παράγωγο της σαλβιαδόνης, εμπόδισε την επαγόμενη από υψηλή γλυκόζη ενεργοποίηση του NF-κΒ και την έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών (L. Li et al., 2020). Σε ποντίκια με διαβήτη που προκαλείται από στρεπτοζοτοκίνη, το αντιοξειδωτικό

τοκοτριενόλη κατέστειλε την ενεργοποίηση του NF-κB, μείωσε τα επίπεδα TNF-α και TGF-β και ανέστρεψε τη νεφρική δυσλειτουργία (Kolati et al., 2015; Wada & Makino, 2013).

Διάφορα φάρμακα και ενώσεις μπορεί να εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα στη ΔΝ αναστέλλοντας τη σηματοδότηση του παράγοντα JAK-STAT (Marrero et al., 2006). Η παιονιφλορίνη, ένας μονοτερπενικός γλυκοσίδης βρέθηκε πως ανέστειλε τη φωσφορυλίωση των JAK2 και STAT3 στον διαβητικό νεφρό (X. Li et al., 2018). Η βαρισιτινίμη, ένας εκλεκτικός αναστολέας των JAK1 και JAK2, μείωσε τη λευκωματουρία σε ασθενείς με ΔΝ που σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2 σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης 2 (O'Shea & Plenge, 2012; Tuttle et al., 2018). Άλλοι αναστολείς διαφόρων πρωτεϊνών JAK, όπως η ρουζολιτινίμη και η τοφασιτινίμη, έχουν ήδη εγκριθεί για κλινική χρήση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (O'Shea & Plenge, 2012).

3.2.3 microRNAs

Τα microRNAs είναι σημαντικοί μεσολαβητές του μηχανισμού ελέγχου μετα-μεταγραφικής ανάδρασης και συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της φλεγμονής. Η πρωτοποριακή έρευνα με τα microRNA έχει προσφέρει μια νέα προοπτική για τα μόρια και τις οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΔΝ. Τα MicroRNA είναι μη κωδικοποιητικά RNA που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών και ως εκ τούτου μπορεί να επιτρέψουν το σχεδιασμό φαρμάκων που θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη νόσο πριν εμφανιστεί (Kato & Natarajan, 2015; H. Zhou et al., 2021). Τόσο το miR-192 όσο και το miR-21 έχουν εμπλακεί στη νεφρική ίνωση, αν και μέσω διαφορετικών μηχανισμών (Zhong et al., 2013). Η μείωση του miR-21 στους νεφρούς των διαβητικών ποντικών db/db βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία και ανέστειλε τη νεφρική ίνωση και τη φλεγμονή κατά τη διάρκεια της ΔΝ που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 2 (Wang et al., 2013). Η επαγωγή των νεφρικών προστατευτικών miRNAs και η σίγαση των miRNAs που προκαλούνται από τραυματισμό σε ασθενείς με DN έχει αποδειχθεί ότι αποκαθιστά τη νεφρική λειτουργία (Kato & Natarajan, 2015). Επί του παρόντος, πολλά παρασκευάσματα που βασίζονται σε miRNA έχουν εισέλθει σε κλινικές δοκιμές, όπως το Miravirsen, ένας αναστολέας του miR-122 για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (Janssen et al., 2013), και το MRX24, ένα μιμητικό miR-34 με βάση το λιπόσωμα για τη θεραπεία του καρκίνου (Ling et al., 2013).

3.2.4 Νανοϊατρική

Πολυάριθμα συστήματα χορήγησης φαρμάκων που βασίζονται σε νανοϊατρική έχουν αναπτυχθεί για την παροχή θεραπευτικών παραγόντων ειδικά στο νεφρό (Pelaz et al., 2017). Για παράδειγμα, νανოსύμπλοκα φαρμάκων που περιέχουν χιτοζάνη χαμηλού μοριακού βάρους δεσμεύουν τον υποδοχέα megalin-cubilin στα εγγύς σωληνάρια (Lin et al., 2022). Τα νανοσωματίδια λευκωματίνης με συγκεκριμένο μέγεθος στοχεύουν τα μεσαγγειακά κύτταρα. Μια έρευνα ανέφερε ότι τα νανοσυζεύγματα αλβουμίνης-μεθυλπρεδνιζολόνης με μέγεθος περίπου 10 nm μπορούν να στοχεύουν ειδικά τα ποδοκύτταρα (L. Wu et al., 2017). Αυτά τα νανοσυζεύγματα αποφεύγουν τις παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς με ΔΝ. Μια άλλη έρευνα ανέπτυξε ένα νανοςύζευγμα βαϊκαλίνης και λυσοζύμης με καλή νεφρική στόχευση. Αυτό το σύζευγμα βελτίωσε επιτυχώς τη νεφρική ίνωση και τη φλεγμονή μέσω των σηματοδοτικών μονοπατιών NF-κB, TGF-β1/Smad3 και IGF-1/p38 MAPK. Οι (Manna et al., 2019) ανέπτυξαν και μελέτησαν την επίδραση των νανοσωματιδίων χρυσού που έχουν σταθεροποιηθεί με εκχύλισμα φλοιού ροδιού σε μοντέλο διαβητικών ποντικών ΔΝ. Σε ποντίκια ΔΝ, τα PPE-AuNPs βελτίωσαν σημαντικά τη νεφρική ίνωση και τη σπειραματική σκλήρυνση. Συγκεκριμένα, ανακούφισε τη νεφρική φλεγμονή ρυθμίζοντας τον άξονα MAPK/NF-κB/STAT3/κυτοκίνη.

3.3 Θεραπείες που στοχεύουν στους αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2)

Οι SGLT2 συμπεριλαμβανομένων των καναγλιφλοζίνης και δαπαγλιφλοζίνης είναι υπογλυκαιμικοί παράγοντες που προάγουν την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα και έχουν αναφερθεί ότι μειώνουν την ανάπτυξη νεφροπάθειας καθώς και καρδιαγγειακής νόσου σε αρκετές μεγάλες κλινικές δοκιμές (G. Bakris et al., 2020; McMurray et al., 2021; Perkovic et al., 2019; Wanner et al., 2016; Wheeler et al., 2020). Η επίδραση των αναστολέων SGLT2 στη σπειραματική υπέρταση είναι ο πιο ευρέως αποδεκτός μηχανισμός που έχει ως αποτέλεσμα την προστασία των νεφρών. Αναστέλλοντας το SGLT2 στο εγγύς σωληνάριο, οι αναστολείς SGLT2 παράγουν νατριουρητικό αποτέλεσμα, το οποίο προκαλεί σωληναριακή-σπειραματική ανάδραση με αποτέλεσμα αγγειοσυστολή στο προσαγωγό αρτηρίδιο, μειώνοντας τη σπειραματική υπερδιήθηση. Η μείωση της υπερδιήθησης τελικά επιβραδύνει την εξέλιξη της ΔΝ (Fioretto et al., 2016).

Οι αναστολείς SGLT2 μπορούν να αποτρέψουν τη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Αν και η σχετική μείωση του κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας είναι παρόμοια μεταξύ των ασθενών με και χωρίς σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία (μετρημένη ή εκτιμώμενη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα ≥ 300 mg/ημέρα), η μείωση του κινδύνου είναι μεγαλύτερη μεταξύ αυτών με σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία, καθώς αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρού νεφρικού επεισοδίου (Palmer et al., 2021; Salah et al., 2021).

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς SGLT2 μπορούν να προσομοιάσουν αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη μονοπάτια σηματοδότησης, τα οποία μπορούν δυνητικά να αντιστρέψουν μοριακές διεργασίες που σχετίζονται με τη φλεγμονή, την ανακύκλωση της εξωκυτταρικής μήτρας και την ίνωση (Hasan et al., 2020; Heerspink et al., 2017). Επίσης, οι αναστολείς SGLT2 μπορούν να προκαλέσουν χαμηλή κετωτική κατάσταση μέσω της αυξημένης παραγωγής κετονικών σωμάτων και της μειωμένης απέκκρισής τους στα ούρα (Ferrannini et al., 2016). Οι αναστολείς SGLT2 παράγουν σήματα που επάγουν αγγειοσύσπασση των προσαγωγών αρτηριών, μειώνουν τη σπειραματική υπέρταση και, σε μακροπρόθεσμη βάση, εξασθενούν την εξέλιξη της ΔΝ (Cherney et al., 2014). Σε νέους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και υπερδιήθηση, η αναστολή του SGLT2 μείωσε παρομοίως την νεφρική υπερδιάχυση και υπερδιήθηση σε συνδυασμό με αύξηση της απέκκρισης αδενοσίνης στα ούρα (Vallon et al., 2009).

3.4 Θεραπεία με αναστολείς υποδοχέα ορυκτοκορτικοειδών (MRA)

Οι μηχανισμοί δράσης των MRA υπερβαίνουν τον ανταγωνισμό τους στα επιθηλιακά κανάλια νατρίου στα σωληνάρια συλλογής. Οι υποδοχείς αυτοί είναι παρόντες σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των ιστών του παχέος εντέρου, της καρδιάς και των αγγείων (Buonafine et al., 2018). Εκτός από τη μεταφορά υγρών και ιόντων, οι MRA παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην προσαρμοστική απόκριση στον τραυματισμό (Gomez-Sanchez & Gomez-Sanchez, 2014). Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και τη φλεγμονή και η υπερέκφραση αυτού του υποδοχέα έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε νεφρική υπερτροφία (Gomez-Sanchez & Gomez-Sanchez, 2012; Le Menuet et al., 2001). Μετα-αναλύσεις ήδη υπάρχοντων ερευνών έδειξαν ότι αυτά τα στεροειδή MRAs είναι αποτελεσματικοί παράγοντες στη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία

με αποκλεισμό RAAS (Alexandrou et al., 2019; Navaneethan et al., 2009). Παρά αυτό το πιθανό νεφρικό όφελος, αυτά τα φάρμακα παραμένουν ανεπαρκώς χρησιμοποιημένα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, δεδομένης της ανησυχίας για υπερκαλιαιμία (Alexandrou et al., 2019; McMurray & O'Meara, 2004; Navaneethan et al., 2009) και επιδείνωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Kolkhof et al., 2015).

Η μονοθεραπεία με τον αναστολέα MRA σπιρονολακτόνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη λευκωματουρία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με ΔΝ τόσο αποτελεσματικά όσο η συνδυασμένη θεραπεία με σπιρονολακτόνη συν λοσαρτάνης για 3 μήνες. Στο τέλος αυτής της μελέτης, και οι δύο ομάδες έδειξαν συγκρίσιμα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας (70% στην ομάδα της σπιρονολακτόνης και 83,3% στην ομάδα της σπιρονολακτόνης συν λοσαρτάνης), που ορίστηκε ως μείωση περισσότερο από 50% στη λευκωματουρία (Makhlough et al., 2014). Μια άλλη έρευνα ανέφερε ότι η 18μηνη συνδυαστική χορήγηση σπιρονολακτόνης και λοσαρτάνης ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΔΝ από τον διπλό συνδυασμό ACEis και ARBs (Esteghamati et al., 2013).

Η επλερενόνη είναι ένα στεροειδές MRA που έχει υψηλότερη εκλεκτικότητα για MRA από τη σπιρονολακτόνη. Αυτός ο αναστολέας βρέθηκε να μειώνει τη λευκωματουρία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε αυτή τη δοκιμή, 286 συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν στην ομάδα του placebo φαρμάκου, στην ομάδα επλερενόνης 50 mg και στην ομάδα επλερενόνης 100 mg. Μετά από 12 εβδομάδες, η αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης μειώθηκε κατά 7,4, 41,0 και 48,4% στις ομάδες placebo φαρμάκου, επλερενόνης 50 mg και επλερενόνης 100 mg, αντίστοιχα (Epstein et al., 2006).

3.4.1 Θεραπεία βασιζόμενη στη φινερενόνη

Η εισαγωγή των μη στεροειδών MRAs, με πιο αξιοσημείωτη τη φινερενόνη δυννητικά προσφέρει καρδιολογικά και πρωτεϊνουρικά οφέλη, ενώ δεν προκαλεί υπερκαλιαιμία σε μεγάλο βαθμό. Έχει πολυάριθμες ιδιότητες που τη διαφοροποιούν από τα στεροειδή MRA, συμπεριλαμβανομένης της κατανομής στους ιστούς και του τρόπου με τον οποίο προκαλεί αδρανοποίηση των υποδοχέων των ορυκτοκορτικοειδών (Kolkhof et al., 2015). Η φινερενόνη είναι ένας αντίστροφος αγωνιστής του υποδοχέα των μεταλλοκορτικοειδών, ενώ οι στεροειδείς MRA () είναι μερικοί αγωνιστές αυτού του υποδοχέα (Agarwal et al., 2021).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η φινερενόνη μειώνει τη λευκωματουρία και έχει θετικό αντίκτυπο στη λειτουργία του ενδοθηλίου και την αρτηριακή ελαστικότητα μέσω της

αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (Gil-Ortega et al., 2020; González-Blázquez et al., 2018). Επίσης αποτρέπει την εξέλιξη της οξείας νεφρικής βλάβης στη χρόνια νεφρική νόσο έχοντας αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα (Barrera-Chimal et al., 2018). Επιπλέον, η φινερερόνη φαίνεται να βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη σε παχύσαρκα ποντίκια που τρέφονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Marzolla et al., 2020). Συγκεκριμένα, σε αρουραίους με νεφρική βλάβη που προκαλείται από οξική δεοξυκορτικοστερόνη η φινερερόνη ήταν πιο αποτελεσματική από την επλερερόνη στην πρόληψη της σπειραματικής, σωληναριακής και αγγειακής βλάβης στα νεφρά, στην καταστολή της νεφρικής έκφρασης των προφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών γονιδίων και σε μείωση της πρωτεϊνουρίας (Kolkhof et al., 2014).

Σε μια τυχαιοποιημένη, μελέτη που διεξήχθη σε 23 χώρες, 823 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ΔΝ έλαβαν φινερερόνη ή το αντίστοιχο placebo φάρμακο για 90 ημέρες. Η φινερερόνη προκάλεσε δοσοεξαρτώμενες σημαντικές μειώσεις στη λευκωματουρία (G. L. Bakris et al., 2015). Πιο πρόσφατα, αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα της φινερερόνης στην κλινική δοκιμή FIDELIO-DKD στη μείωση της νεφρικής ανεπάρκειας και της εξέλιξης της νόσου στη διαβητική νεφρική νόσο (G. L. Bakris et al., 2020).

3.5 Θεραπεία με αγωνιστές πεπτιδίου που μοιάζει με γλυκαγόνο (GLP1)

Το GLP-1 είναι ορμόνη που εκκρίνεται από κύτταρα στο κατώ έντερο ως απόκριση στην πρόσληψη τροφής και στην αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα. Διευκολύνει την έκκριση ινσουλίνης από τα κύτταρα των νησιδίων β του παγκρέατος, καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, καθυστερεί τη γαστρική κένωση και προκαλεί αίσθημα κορεσμού (Tanaka et al., 2014). Εκτός από το στομάχι, οι υποδοχείς GLP1 βρίσκονται σε μια ποικιλία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων, των πνευμόνων, του παγκρέατος και των νεφρών (Bullock et al., 1996; Campos et al., 1994). Οι GLP1 έχουν επίσης έχει πολυάριθμες προστατευτικές επιδράσεις στα νεφρά, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής των φλεγμονωδών επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II (Mima et al., 2012) και της αναστολής του οξειδωτικού στρες και της λευκωματουρίας (Hendarto et al., 2012), καθώς και την ικανότητα βελτίωσης της λευκωματουρίας, της σπειραματικής υπερδιήθησης, σπειραματική υπερτροφία και επέκταση μεσαγγειακής μήτρας σε ζωικά μοντέλα (Kodera et al., 2011).

Μία μετα-ανάλυση που περιελάμβανε την κλινική δοκιμή AMPLITUDE-O έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα στα νεφρά. Οι GLP1 (σε σύγκριση με το placebo φάρμακο) αποδείχθηκαν ωφέλιμες για στους νεφρούς, με μείωση 31% στην ανάπτυξη της νέας μακρολευκωματουρίας και μείωση 40% του στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Sattar et al., 2021). Πρόσθετες διερευνητικές αναλύσεις ήταν ενθαρρυντικές σχετικά με την προστασία των νεφρών με τους αγωνιστές GLP1. Μια εκ των υστέρων εξερεύνηση των δοκιμών LEADER (λιραγλουτίδη) και SUSTAIN 6 (σεμαγλουτίδη) διαπίστωσε ότι η ετήσια μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ήταν πιο αργή για τους αγωνιστές GLP1, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα εικονικά φάρμακά τους, για τους συνολικούς πληθυσμούς (Michos et al., 2023).

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη αναμένεται να αυξηθεί δραματικά στο μέλλον, γεγονός που συμπίπτει με την αύξηση της παχυσαρκίας στους πληθυσμούς. Αυτό συνεπάγεται αντίστοιχη αύξηση της διαβητικής νεφροπάθειας. Παρά την αποτελεσματικότητα των υπογλυκαιμικών φαρμάκων, αυτά δεν θα είναι για να σταματήσουν την έναρξη και την εξέλιξη της νόσου καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ασθενών. Ως εκ τούτου, χρειάζονται επειγόντως νέες στρατηγικές και στόχοι κατά της νόσου. Το μέλλον της διαχείρισης της DKD έχει τη δυνατότητα να περιλαμβάνει μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση, όπου κάθε ασθενής μπορεί να έχει ένα προσαρμοσμένο θεραπευτικό σχήμα με βάση το γενετικό του προφίλ και το προφίλ βιοδεικτών. Η αναδυόμενη γνώση σχετικά με τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή ως γέφυρες στην παθογένεση μεταξύ μη φυσιολογικού μεταβολισμού και ΔΝ προσφέρει νέες πολλά υποσχόμενες στοχευμένες θεραπείες. Ήδη υπό διερεύνηση βρίσκονται θεραπείες που επικεντρώνονται στη ρύθμιση των φλεγμονωδών οδών και, που περιλαμβάνουν στόχους όπως ανοσοκύτταρα, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, μόρια προσκόλλησης, χημειοκίνες, σηματοδότηση JAK-STAT ή σηματοδότηση NF-κΒ. Πρόσθετοι πολλά υποσχόμενοι στόχοι μπορεί να είναι το σύστημα συμπληρώματος, τα microRNA καθώς και στόχοι συγκεκριμένων οδών σηματοδότησης φλεγμονής. Είναι σαφές ότι ο ρόλος της ανοσοαπόκρισης στην παθογένεση της ΔΝ είναι αρκετά περίπλοκος και πολύπλευρος, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη να διερευνηθούν συνδυαστικές θεραπείες.

Οι αναστολείς SGLT2 έχουν αδιαμφισβήτητα προστατευτικά οφέλη που εκτείνονται πέρα από τη ΔΝ. Η φινενερονη είναι επίσης μια πολύ νέα προσθήκη για τη θεραπεία της ασθένειας, η οποία θα περιλαμβάνει αναστολείς ACE-I, MRA, SGLT2 και πιθανώς

αγωνιστή GLP-1. Αυτές οι διευρυμένες θεραπευτικές επιλογές έχουν εγκαινιάσει μια νέα εποχή διαχείρισης της ΔΝ, με οφέλη για το καρδιαγγειακό σύστημα, τα νεφρά αλλά και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με απώτερο στόχο τη θεραπεία τους.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια επίμονη πάθηση με διάφορους παράγοντες κινδύνου και σοβαρές επιπλοκές που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, ερευνητικές μελέτες έχουν βοηθήσει στην πρόγνωση, τη διάγνωση, τη θεραπεία και τη διαχείριση των διαφορετικών μορφών του. Η παθογένεση της ΔΝ, όπως και ο ίδιος ο διαβήτης, είναι πολυπαραγοντική και έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Ο πιο οριστικός τρόπος πρόληψης της ΔΝ είναι η διατήρηση της HbA1c και ιδανικά εντός του φυσιολογικού εύρους. Μόλις εκδηλωθούν ιστολογικές και κλινικές ενδείξεις της ΔΝ, η ταυτόχρονη στόχευση πολλαπλών παθοφυσιολογικών διαταραχών είναι πιθανό να χρειαστεί για την επιβράδυνση ή την πρόληψη της εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο η σωστή διατροφή, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και η παρακολούθηση και η διατήρηση υγιών επιπέδων γλυκόζης είναι μερικοί από τους τρόπους με τους οποίους τα άτομα μπορούν να αποτρέψουν τον κίνδυνο της νόσου. Η παρουσία της νόσου συνδέεται επίσης ισχυρά καρδιαγγειακά νοσήματα και έχει σημαντική επίδραση στην επιβίωση και ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι αναστολείς SGLT2 επηρεάζουν μια σειρά από παθοφυσιολογικές διεργασίες που αποτελούν τη βάση της ανάπτυξης και της εξέλιξης της νόσου. Οι πολυπαραγοντικές δράσεις αυτής της νέας κατηγορίας φαρμάκων πιθανώς να αποτελούν τη βάση της αντιπροστατευτικής τους δράσης, όπως αποδεικνύεται από έναν αυξανόμενο αριθμό κλινικών δοκιμών. Η χρήση αναστολέων SGLT2 και φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και τη μείωση της γλυκόζης, αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την πρόληψη της ανάπτυξης και της εξέλιξης της ασθένειας. Περαιτέρω γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν τη ΔΝ θα τονώσουν την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στο μέλλον.

Εικόνες

Εικόνα 1: Τύποι σακχαρώδη διαβήτη 3

Εικόνα 2: Χαρακτηριστικά των πέντε σταδίων της διαβητικής νεφροπάθειας 9

Βιβλιογραφία

- Agarwal, R., Kolkhof, P., Bakris, G., Bauersachs, J., Haller, H., Wada, T., & Zannad, F. (2021). Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *European Heart Journal*, 42(2), 152–161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
- Akil, A. A.-S., Yassin, E., Al-Maraghi, A., Aliyev, E., Al-Malki, K., & Fakhro, K. A. (2021). Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>
- Akinci, F., Yildirim, A., Gözü, H., Sargin, H., Orbay, E., & Sargin, M. (2008). Assessment of health-related quality of life (HRQoL) of patients with type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 79(1), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.07.003>
- Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*, 124(4), 783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
- Alexandrou, M.-E., Papagianni, A., Tsapas, A., Loutradis, C., Boutou, A., Piperidou, A., Papadopoulou, D., Ruilope, L., Bakris, G., & Sarafidis, P. (2019). Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease. *Journal of Hypertension*, 37(12), 2307–2324. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002187>
- Ali, M. K., Bullard, K. M., Saydah, S., Imperatore, G., & Gregg, E. W. (2018). Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(5), 392–403. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30027-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30027-5)
- Allen, T. J., Cooper, M. E., & Lan, H. Y. (2004). Use of genetic mouse models in the study of diabetic nephropathy. *Current Diabetes Reports*, 4(6), 435–440. <https://doi.org/10.1007/s11892-004-0053-1>
- Awad, A. S., You, H., Gao, T., Cooper, T. K., Nedospasov, S. A., Vacher, J., Wilkinson, P. F., Farrell, F. X., & Brian Reeves, W. (2015). Macrophage-derived tumor necrosis factor- α mediates diabetic renal injury. *Kidney International*, 88(4), 722–733. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.162>
- Bae, E. J. (2016). DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control. *Archives of Pharmacal Research*, 39(8), 1114–1128. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0813-x>
- Baert, F. J., D’Haens, G. R., Peeters, M., Hiele, M. I., Schaible, T. F., Shealy, D., Geboes, K., & Rutgeerts, P. J. (1999). Tumor necrosis factor α antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn’s ileocolitis. *Gastroenterology*, 116(1), 22–28. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70224-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70224-6)
- Bailey, C. J., & Day, C. (2018). Treatment of type 2 diabetes: future approaches. *British Medical Bulletin*, 126. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy013>
- Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., Kolkhof, P., Nowack, C., Schloemer, P., Joseph, A., & Filippatos, G. (2020). Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2219–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- Bakris, G. L., Agarwal, R., Chan, J. C., Cooper, M. E., Gansevoort, R. T., Haller, H., Remuzzi, G., Rossing, P., Schmieder, R. E., Nowack, C., Kolkhof, P., Joseph, A., Pieper, A., Kimmeskamp-Kirschbaum, N., & Ruilope, L. M. (2015). Effect of

- Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy. *JAMA*, 314(9), 884. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>
- Bakris, G., Oshima, M., Mahaffey, K. W., Agarwal, R., Cannon, C. P., Capuano, G., Charytan, D. M., de Zeeuw, D., Edwards, R., Greene, T., Heerspink, H. J. L., Levin, A., Neal, B., Oh, R., Pollock, C., Rosenthal, N., Wheeler, D. C., Zhang, H., Zinman, B., ... Perkovic, V. (2020). Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR $\leq$ 30 ml/min per 1.73 m². *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 1705–1714. <https://doi.org/10.2215/CJN.10140620>
- Bariety, J., Mandet, C., Hill, G. S., & Bruneval, P. (2006). Parietal Podocytes in Normal Human Glomeruli. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(10), 2770–2780. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006040325>
- Barrera-Chimal, J., Estrela, G. R., Lechner, S. M., Giraud, S., El Moghrabi, S., Kaaki, S., Kolkhof, P., Hauet, T., & Jaisser, F. (2018). The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney International*, 93(6), 1344–1355. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.016>
- Barrera-Chimal, J., & Jaisser, F. (2020). Pathophysiologic mechanisms in diabetic kidney disease: A focus on current and future therapeutic targets. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(S1), 16–31. <https://doi.org/10.1111/dom.13969>
- Bergman, R. A., Cassell, M. D., Sahinoglu, K., & Heidger, P. M. (1992). Human doubled renal and testicular arteries. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 174(4), 313–315. [https://doi.org/10.1016/S0940-9602\(11\)80292-X](https://doi.org/10.1016/S0940-9602(11)80292-X)
- Bilous, R. W., Mauer, S. M., Sutherland, D. E. R., & Steffes, M. W. (1989). Mean Glomerular Volume and Rate of Development of Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, 38(9), 1142–1147. <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1142>
- Bradley, C., & Speight, J. (2002). Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 18(S3), S64–S69. <https://doi.org/10.1002/dmrr.279>
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- Bullock, B. P., Heller, R. S., & Habener, J. F. (1996). Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*, 137(7), 2968–2978. <https://doi.org/10.1210/endo.137.7.8770921>
- Buonafina, M., Bonnard, B., & Jaisser, F. (2018). Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*, 31(11), 1165–1174. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy120>
- Campos, R. V., Lee, Y. C., & Drucker, D. J. (1994). Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse. *Endocrinology*, 134(5), 2156–2164. <https://doi.org/10.1210/endo.134.5.8156917>
- Caramori, M. L., Parks, A., & Mauer, M. (2013). Renal Lesions Predict Progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(7), 1175–1181. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070739>
- Cherney, D. Z. I., Perkins, B. A., Soleymanlou, N., Maione, M., Lai, V., Lee, A., Fagan, N. M., Woerle, H. J., Johansen, O. E., Broedl, U. C., & von Eynatten, M. (2014). Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 129(5), 587–597. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>
- Chow, F., Ozols, E., Nikolic-Paterson, D. J., Atkins, R. C., & Tesch, G. H. (2004). Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: Correlation with diabetic state

- and progressive renal injury. *Kidney International*, 65(1), 116–128.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00367.x>
- Chow, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., Atkins, R. C., & Tesch, G. H. (2004). Macrophages in streptozotocin-induced diabetic nephropathy: potential role in renal fibrosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(12), 2987–2996.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfh441>
- Chow, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., Ma, F. Y., Ozols, E., Rollins, B. J., & Tesch, G. H. (2007). Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. *Diabetologia*, 50(2), 471–480. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0497-8>
- Cooper, M. E. (1998). Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *The Lancet*, 352(9123), 213–219. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01346-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01346-4)
- Cowie, C. C., Port, F. K., Wolfe, R. A., Savage, P. J., Moll, P. P., & Hawthorne, V. M. (1989). Disparities in Incidence of Diabetic End-Stage Renal Disease According to Race and Type of Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 321(16), 1074–1079. <https://doi.org/10.1056/NEJM198910193211603>
- Cox, D., Gonder-Frederick, L., McCall, A., Kovatchev, B., & Clarke, W. (2002). The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice. Supplement*, 129, 20–26.
- Daneman, D. (2005). Early Diabetes-Related Complications in Adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*, 63(2), 75–85. <https://doi.org/10.1159/000083692>
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
- Ding, C., Chen, H., Liang, B., Jiao, M., Liang, G., & Zhang, A. (2019). Biomimetic synthesis of the natural product salvadiolone and its hybrids: discovery of tissue-specific anti-inflammatory agents for acute lung injury. *Chemical Science*, 10(17), 4667–4672. <https://doi.org/10.1039/C9SC00086K>
- DiPetrillo, K., Coutermarsh, B., & Gesek, F. A. (2003). Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 284(1), F113–F121.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00026.2002>
- Donate-Correa, J., Luis-Rodríguez, D., Martín-Núñez, E., Tagua, V. G., Hernández-Carballo, C., Ferri, C., Rodríguez-Rodríguez, A. E., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2020). Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 458. <https://doi.org/10.3390/jcm9020458>
- Epstein, M., Williams, G. H., Weinberger, M., Lewin, A., Krause, S., Mukherjee, R., Patni, R., & Beckerman, B. (2006). Selective Aldosterone Blockade with Eplerenone Reduces Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(5), 940–951.
<https://doi.org/10.2215/CJN.00240106>
- Esteghamati, A., Noshad, S., Jarrah, S., Mousavizadeh, M., Khoei, S. H., & Nakhjavani, M. (2013). Long-term effects of addition of mineralocorticoid receptor antagonist to angiotensin II receptor blocker in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(11), 2823–2833. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft281>
- Ferrannini, E., Mark, M., & Mayoux, E. (2016). CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*, 39(7), 1108–1114. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>

- Finkelstein, F. O., Wuerth, D., & Finkelstein, S. H. (2009). Health related quality of life and the CKD patient: challenges for the nephrology community. *Kidney International*, 76(9), 946–952. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.307>
- Fioretto, P., Steffes, M. W., Sutherland, D. E. R., Goetz, F. C., & Mauer, M. (1998). Reversal of Lesions of Diabetic Nephropathy after Pancreas Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 339(2), 69–75. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807093390202>
- Fioretto, P., Zambon, A., Rossato, M., Busetto, L., & Vettor, R. (2016). SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*, 39(Supplement_2), S165–S171. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3006>
- Flyvbjerg, A. (2017). The role of the complement system in diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, 13(5), 311–318. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.31>
- GAGLIARDINI, E., & BENIGNI, A. (2006). Role of anti-TGF- β antibodies in the treatment of renal injury. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 17(1–2), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.09.005>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Galkina, E., & Ley, K. (2006). Leukocyte Recruitment and Vascular Injury in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(2), 368–377. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005080859>
- Gaschen, L., Menninger, K., & Schuurman, H. (2000). Ultrasonography of the normal kidney in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): morphologic and Doppler findings. *Journal of Medical Primatology*, 29(2), 76–84. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0684.2000.290205.x>
- Gil-Ortega, M., Vega-Martín, E., Martín-Ramos, M., González-Blázquez, R., Pulido-Olmo, H., Ruiz-Hurtado, G., Schulz, A., Ruilope, L. M., Kolkhof, P., Somoza, B., Kreutz, R., & Fernández-Alfonso, M. S. (2020). Finerenone Reduces Intrinsic Arterial Stiffness in Munich Wistar Frömter Rats, a Genetic Model of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, 51(4), 294–303. <https://doi.org/10.1159/000506275>
- Gomez-Sanchez, E., & Gomez-Sanchez, C. E. (2014). The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. In *Comprehensive Physiology* (pp. 965–994). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130044>
- Gomez-Sanchez, E. P., & Gomez-Sanchez, C. E. (2012). Central regulation of blood pressure by the mineralocorticoid receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 350(2), 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.005>
- González-Blázquez, R., Somoza, B., Gil-Ortega, M., Martín Ramos, M., Ramiro-Cortijo, D., Vega-Martín, E., Schulz, A., Ruilope, L. M., Kolkhof, P., Kreutz, R., & Fernández-Alfonso, M. S. (2018). Finerenone Attenuates Endothelial Dysfunction and Albuminuria in a Chronic Kidney Disease Model by a Reduction in Oxidative Stress. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01131>
- Guiteras, R., Sola, A., Flaquer, M., Manonelles, A., Hotter, G., & Cruzado, J. M. (2019). Exploring macrophage cell therapy on Diabetic Kidney Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(2), 841–851. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13983>

- Hasan, R., Lasker, S., Hasan, A., Zerin, F., Zamila, M., Parvez, F., Rahman, Md. M., Khan, F., Subhan, N., & Alam, Md. A. (2020). Canagliflozin ameliorates renal oxidative stress and inflammation by stimulating AMPK–Akt–eNOS pathway in the isoprenaline-induced oxidative stress model. *Scientific Reports*, 10(1), 14659. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71599-2>
- He, F., Xia, X., Wu, X. F., Yu, X. Q., & Huang, F. X. (2013). Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*, 56(3), 457–466. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2796-6>
- Heerspink, H. J. L., Desai, M., Jardine, M., Balis, D., Meininger, G., & Perkovic, V. (2017). Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), 368–375. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030278>
- Heilig, C. W., Concepcion, L. A., Riser, B. L., Freytag, S. O., Zhu, M., & Cortes, P. (1995). Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *Journal of Clinical Investigation*, 96(4), 1802–1814. <https://doi.org/10.1172/JCI118226>
- Hendarto, H., Inoguchi, T., Maeda, Y., Ikeda, N., Zheng, J., Takei, R., Yokomizo, H., Hirata, E., Sonoda, N., & Takayanagi, R. (2012). GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism*, 61(10), 1422–1434. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.03.002>
- Herrera, M., Söderberg, M., Sabirsh, A., Valastro, B., Mölne, J., Santamaria, B., Valverde, A. M., Guionaud, S., Heasman, S., Bigley, A., Jermutus, L., Rondinone, C., Coghlan, M., Baker, D., & Quinn, C. M. (2017). Inhibition of T-cell activation by the CTLA4-Fc Abatacept is sufficient to ameliorate proteinuric kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 312(4), F748–F759. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00179.2016>
- Hickey, F. B., & Martin, F. (2018). Role of the Immune System in Diabetic Kidney Disease. *Current Diabetes Reports*, 18(4), 20. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0984-6>
- Hill, M. A., Yang, Y., Zhang, L., Sun, Z., Jia, G., Parrish, A. R., & Sowers, J. R. (2021). Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*, 119, 154766. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154766>
- Hohenstein, B., Hausknecht, B., Boehmer, K., Riess, R., Brekken, R. A., & Hugo, C. P. M. (2006). Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney International*, 69(9), 1654–1661. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000294>
- Hostetter, T. H., Troy, J. L., & Brenner, B. M. (1981). Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney International*, 19(3), 410–415. <https://doi.org/10.1038/ki.1981.33>
- Imani, F., Horii, Y., Suthanthiran, M., Skolnik, E. Y., Makita, Z., Sharma, V., Sehajpal, P., & Vlassara, H. (1993). Advanced glycosylation endproduct-specific receptors on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: role in tissue remodeling. *The Journal of Experimental Medicine*, 178(6), 2165–2172. <https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2165>
- Imig, J. D. (2006). Eicosanoids and renal vascular function in diseases. *Clinical Science*, 111(1), 21–34. <https://doi.org/10.1042/CS20050251>
- Janssen, H. L. A., Reesink, H. W., Lawitz, E. J., Zeuzem, S., Rodriguez-Torres, M., Patel, K., van der Meer, A. J., Patick, A. K., Chen, A., Zhou, Y., Persson, R., King,

- B. D., Kauppinen, S., Levin, A. A., & Hodges, M. R. (2013). Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA. *New England Journal of Medicine*, 368(18), 1685–1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209026>
- Johnson, R. J., Feehally, J., & Floege, J. (2010). *Comprehensive clinical nephrology*. Elsevier Saunders.
- Jones, S., Jones, S., & Phillips, A. O. (2001). Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: Implications for diabetic nephropathy. *Kidney International*, 59(5), 1739–1749. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590051739.x>
- Kanwar, Y. S., Sun, L., Xie, P., Liu, F., & Chen, S. (2011). A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 395–423. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150>
- Kato, M., & Natarajan, R. (2015). MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1353(1), 72–88. <https://doi.org/10.1111/nyas.12758>
- Kikkawa, R., Koya, D., & Haneda, M. (2003). Progression of diabetic nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(3), S19–S21. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50077>
- Kim, S., Jeon, J., Lee, Y.-J., Jang, H. R., Joo, E. Y., Huh, W., Kim, Y.-G., Kim, D. J., & Lee, J. E. (2022). Depression is a main determinant of health-related quality of life in patients with diabetic kidney disease. *Scientific Reports*, 12(1), 12159. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15906-z>
- Kleffel, S., Vergani, A., Tezza, S., Ben Nasr, M., Niewczas, M. A., Wong, S., Bassi, R., D'Addio, F., Schatton, T., Abdi, R., Atkinson, M., Sayegh, M. H., Wen, L., Wasserfall, C. H., O'Connor, K. C., & Fiorina, P. (2015). Interleukin-10+ Regulatory B Cells Arise Within Antigen-Experienced CD40+ B Cells to Maintain Tolerance to Islet Autoantigens. *Diabetes*, 64(1), 158–171. <https://doi.org/10.2337/db13-1639>
- Kodera, R., Shikata, K., Kataoka, H. U., Takatsuka, T., Miyamoto, S., Sasaki, M., Kajitani, N., Nishishita, S., Sarai, K., Hirota, D., Sato, C., Ogawa, D., & Makino, H. (2011). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*, 54(4), 965–978. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2028-x>
- Kolati, S. R., Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Mahareddy, J. R., Uppulapu, S. K., Gogoi, R., Barua, C. C., & Lahkar, M. (2015). BAY 11-7082 ameliorates diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammation via NF-κB pathway. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39(2), 690–699. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.01.019>
- Kolkhof, P., Delbeck, M., Kretschmer, A., Steinke, W., Hartmann, E., Bärfacker, L., Eitner, F., Albrecht-Küpper, B., & Schäfer, S. (2014). Finerenone, a Novel Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Protects From Rat Cardiorenal Injury. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 64(1), 69–78. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000091>
- Kolkhof, P., Nowack, C., & Eitner, F. (2015). Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(5), 417–424. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000147>

- Komada, T., & Muruve, D. A. (2019). The role of inflammasomes in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(8), 501–520. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0158-z>
- Kong, L., Andrikopoulos, S., MacIsaac, R. J., Mackay, L. K., Nikolic-Paterson, D. J., Torkamani, N., Zafari, N., Marin, E. C. S., & Ekin, E. I. (2022). Role of the adaptive immune system in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(2), 213–226. <https://doi.org/10.1111/jdi.13725>
- Koye, D. N., Shaw, J. E., Reid, C. M., Atkins, R. C., Reutens, A. T., & Magliano, D. J. (2017). Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabetic Medicine*, 34(7), 887–901. <https://doi.org/10.1111/dme.13324>
- Kyrou, I., Tsigos, C., Mavrogianni, C., Cardon, G., Van Stappen, V., Latomme, J., Kivelä, J., Wikström, K., Tsochev, K., Nanasi, A., Semanova, C., Mateo-Gallego, R., Lamiquiz-Moneo, I., Dafoulas, G., Timpel, P., Schwarz, P. E. H., Iotova, V., Tankova, T., Makrilakis, K., & Manios, Y. (2020). Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: a narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC Endocrine Disorders*, 20(S1), 134. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0463-3>
- Le Menuet, D., Isnard, R., Bichara, M., Viengchareun, S., Muffat-Joly, M., Walker, F., Zennaro, M.-C., & Lombès, M. (2001). Alteration of Cardiac and Renal Functions in Transgenic Mice Overexpressing Human Mineralocorticoid Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 276(42), 38911–38920. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103984200>
- Li, G., Amer, N., Hafez, H. A., Huang, S., Turchinovich, D., Mochalin, V. N., Hegmann, F. A., & Titova, L. V. (2020). Dynamical Control over Terahertz Electromagnetic Interference Shielding with 2D Ti₃C₂T_y MXene by Ultrafast Optical Pulses. *Nano Letters*, 20(1), 636–643. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b04404>
- Li, L., Ding, C., Zou, C., Xiong, Z., Zhu, W., Qian, J., Xu, M., Zhang, A., & Liang, G. (2020). A novel salvianic acid derivative, compound 15a, attenuates diabetes-induced renal injury by inhibiting NF-κB-mediated inflammatory responses. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 409, 115322. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115322>
- Li, L., Lian, X., Wang, Z., Zheng, J., Liu, J., Chu, Y., Teng, Y., & Zhang, Z. (2019). The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin ameliorates renal injury in type 1 diabetic mice via inhibiting the TGF-β/Smad signal pathway. *Die Pharmazie*, 74(4), 239–242. <https://doi.org/10.1681/ph.2019.8918>
- Li, X., Wang, Y., Wang, K., & Wu, Y. (2018). Renal protective effect of Paeoniflorin by inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway in diabetic mice. *BioScience Trends*, 12(2), 168–176. <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01009>
- Lin, B., Ma, Y.-Y., & Wang, J.-W. (2022). Nano-Technological Approaches for Targeting Kidney Diseases With Focus on Diabetic Nephropathy: Recent Progress, and Future Perspectives. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.870049>
- Ling, H., Fabbri, M., & Calin, G. A. (2013). MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(11), 847–865. <https://doi.org/10.1038/nrd4140>
- Lurbe, E., Redon, J., Kesani, A., Pascual, J. M., Tacons, J., Alvarez, V., & Battlle, D. (2002). Increase in Nocturnal Blood Pressure and Progression to Microalbuminuria

- in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 347(11), 797–805.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa013410>
- Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., Smolen, J. S., Davis, D., MacFarlane, J. D., Antoni, C., Leeb, B., Elliott, M. J., Woody, J. N., Schaible, T. F., & Feldmann, M. (1998). Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 41(9), 1552–1563.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W)
- Makhlough, A., Kashi, Z., Akha, O., Zaboli, E., & Yazdanicharati, J. (2014). Effect of Spironolactone on Diabetic Nephropathy Compared to the Combination of Spironolactone and Losartan. *Nephro-Urology Monthly*, 6(1).
<https://doi.org/10.5812/numonthly.12148>
- Manna, K., Mishra, S., Saha, M., Mahapatra, S., Saha, C., Yenge, G., Gaikwad, N., Pal, R., Oulkar, D., Banerjee, K., & Das Saha, K. (2019). α Amelioration of diabetic nephropathy using pomegranate peel extract-stabilized gold nanoparticles: assessment of NF- κ B and Nrf2 signaling system. *International Journal of Nanomedicine, Volume 14*, 1753–1777. <https://doi.org/10.2147/IJN.S176013>
- Marrero, M. B., Banes-Berceli, A. K., Stern, D. M., & Eaton, D. C. (2006). Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(4), F762–F768.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00181.2005>
- Marzolla, V., Feraco, A., Gorini, S., Mammi, C., Marrese, C., Mularoni, V., Boitani, C., Lombès, M., Kolkhof, P., Ciriolo, M. R., Armani, A., & Caprio, M. (2020). The novel non-steroidal MR antagonist finerenone improves metabolic parameters in high-fat diet-fed mice and activates brown adipose tissue via AMPK-ATGL pathway. *The FASEB Journal*, 34(9), 12450–12465.
<https://doi.org/10.1096/fj.202000164R>
- Mauer, S. M., Steffes, M. W., Ellis, E. N., Sutherland, D. E., Brown, D. M., & Goetz, F. C. (1984). Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, 74(4), 1143–1155. <https://doi.org/10.1172/JCI111523>
- McCullough, K. P., Morgenstern, H., Saran, R., Herman, W. H., & Robinson, B. M. (2019). Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(1), 127–135.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2018050531>
- McMurray, J. J. V., & O'Meara, E. (2004). Treatment of Heart Failure with Spironolactone — Trial and Tribulations. *New England Journal of Medicine*, 351(6), 526–528. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048144>
- McMurray, J. J. V., Wheeler, D. C., Stefánsson, B. V., Jongs, N., Postmus, D., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Held, C., Hou, F.-F., Mann, J. F. E., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A. M., & Heerspink, H. J. L. (2021). Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*, 143(5), 438–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675>
- Meyer, T. W., Bennett, P. H., & Nelson, R. G. (1999). Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*, 42(11), 1341–1344.
<https://doi.org/10.1007/s001250051447>
- Michos, E. D., Bakris, G. L., Rodbard, H. W., & Tuttle, K. R. (2023). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: A review of their kidney

- and heart protection. *American Journal of Preventive Cardiology*, 14, 100502. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100502>
- Mima, A., Hiraoka-Yamamoto, J., Li, Q., Kitada, M., Li, C., Gerald, P., Matsumoto, M., Mizutani, K., Park, K., Cahill, C., Nishikawa, S.-I., Rask-Madsen, C., & King, G. L. (2012). Protective Effects of GLP-1 on Glomerular Endothelium and Its Inhibition by PKC β Activation in Diabetes. *Diabetes*, 61(11), 2967–2979. <https://doi.org/10.2337/db11-1824>
- Mirza, A. Z., Althagafi, I. I., & Shamshad, H. (2019). Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 502–513. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>
- Mishra, R., Emancipator, S. N., Kern, T., & Simonson, M. S. (2005). High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells. *Kidney International*, 67(1), 82–93. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00058.x>
- Mogensen, C. E., & Christensen, C. K. (1984). Predicting Diabetic Nephropathy in Insulin-Dependent Patients. *New England Journal of Medicine*, 311(2), 89–93. <https://doi.org/10.1056/NEJM198407123110204>
- Mogensen, C. E., Christensen, C. K., & Vittinghus, E. (1983). The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, 32(Supplement_2), 64–78. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>
- Mogensen, C. E., Keane, W. F., Bennett, P. H., Striker, G. E., Jerums, G., Parving, H.-H., Passa, P., Steffes, M. W., & Viberti, G. C. (1995). Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *The Lancet*, 346(8982), 1080–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91747-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91747-0)
- Moon, J.-Y., Jeong, K.-H., Lee, T.-W., Ihm, C.-G., Lim, S. J., & Lee, S.-H. (2012). Aberrant Recruitment and Activation of T Cells in Diabetic Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, 35(2), 164–174. <https://doi.org/10.1159/000334928>
- Moriwaki, Y., Inokuchi, T., Yamamoto, A., Ka, T., Tsutsumi, Z., Takahashi, S., & Yamamoto, T. (2007). Effect of TNF- α inhibition on urinary albumin excretion in experimental diabetic rats. *Acta Diabetologica*, 44(4), 215–218. <https://doi.org/10.1007/s00592-007-0007-6>
- Movva, S., Alluri, R. V., Komandur, S., Vattam, K., Eppa, K., Mukkavali, K. K., Mubigonda, S., Saharia, S., Shastry, J. C., & Hasan, Q. (2007). Relationship of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with nephropathy associated with Type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 21(4), 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2006.07.001>
- N. Campbell, K., Raj, L., & Mundel, P. (2011). Role of Angiotensin II in the Development of Nephropathy and Podocytopathy of Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 7(1), 3–7. <https://doi.org/10.2174/157339911794273973>
- National Diabetes Statistics Report. (2020). *Centers for Disease Control and Prevention*. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
- Navaneethan, S. D., Nigwekar, S. U., Sehgal, A. R., & Strippoli, G. F. M. (2009). Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 542–551. <https://doi.org/10.2215/CJN.04750908>
- Navarro-González, J. F., & Mora-Fernández, C. (2008). The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(3), 433–442. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007091048>

- Nishikawa, T., Kukidome, D., Sonoda, K., Fujisawa, K., Matsuhisa, T., Motoshima, H., Matsumura, T., & Araki, E. (2007). Impact of mitochondrial ROS production on diabetic vascular complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(3), S41–S45. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.031>
- Nosadini, R., Velussi, M., Brocco, E., Bruseghin, M., Abaterusso, C., Saller, A., Dalla Vestra, M., Carraro, A., Bortoloso, E., Sambataro, M., Barzon, I., Frigato, F., Muollo, B., Chiesura-Corona, M., Pacini, G., Baggio, B., Piarulli, F., Sfriso, A., & Fioretto, P. (2000). Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes*, 49(3), 476–484. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.476>
- O'Shea, J. J., & Plenge, R. (2012). JAK and STAT Signaling Molecules in Immunoregulation and Immune-Mediated Disease. *Immunity*, 36(4), 542–550. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.014>
- Oskovi-Kaplan, Z. A., & Ozgu-Erdinc, A. S. (2020). *Management of Gestational Diabetes Mellitus* (pp. 257–272). https://doi.org/10.1007/5584_2020_552
- Pagtalunan, M. E., Miller, P. L., Jumping-Eagle, S., Nelson, R. G., Myers, B. D., Rennke, H. G., Coplon, N. S., Sun, L., & Meyer, T. W. (1997). Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 99(2), 342–348. <https://doi.org/10.1172/JCI119163>
- Palmer, S. C., Tendal, B., Mustafa, R. A., Vandvik, P. O., Li, S., Hao, Q., Tunnicliffe, D., Ruospo, M., Natale, P., Saglimbene, V., Nicolucci, A., Johnson, D. W., Tonelli, M., Rossi, M. C., Badve, S. V., Cho, Y., Nadeau-Fredette, A.-C., Burke, M., Faruque, L. I., ... Strippoli, G. F. M. (2021). Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372, m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
- Parving, H.-H., Gall, M.-A., Skøtt, P., Jørgensen, H. E., Løkkegaard, H., Jørgensen, F., Nielsen, B., & Larsen, S. (1992). Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney International*, 41(4), 758–762. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.118>
- Parving, H.-H., Hommel, E., Mathiesen, E., Skott, P., Edsberg, B., Bahnson, M., Lauritzen, M., Hougaard, P., & Lauritzen, E. (1988). Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ*, 296(6616), 156–160. <https://doi.org/10.1136/bmj.296.6616.156>
- Pelaz, B., Alexiou, C., Alvarez-Puebla, R. A., Alves, F., Andrews, A. M., Ashraf, S., Balogh, L. P., Ballerini, L., Bestetti, A., Brendel, C., Bosi, S., Carril, M., Chan, W. C. W., Chen, C., Chen, X., Chen, X., Cheng, Z., Cui, D., Du, J., ... Parak, W. J. (2017). Diverse Applications of Nanomedicine. *ACS Nano*, 11(3), 2313–2381. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b06040>
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P.-L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., ... Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Pope, J. E., Anderson, J. J., & Felson, D. T. (1993). A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Archives of Internal Medicine*, 153(4), 477–484.

- Raile, K., Galler, A., Hofer, S., Herbst, A., Dunstheimer, D., Busch, P., & Holl, R. W. (2007). Diabetic Nephropathy in 27,805 Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 30(10), 2523–2528. <https://doi.org/10.2337/dc07-0282>
- Rashed, L. A., Elattar, S., Eltablawy, N., Ashour, H., Mahmoud, L. M., & El-Esawy, Y. (2018). Mesenchymal stem cells pretreated with melatonin ameliorate kidney functions in a rat model of diabetic nephropathy. *Biochemistry and Cell Biology*, 96(5), 564–571. <https://doi.org/10.1139/bcb-2017-0230>
- Reutens, A. T. (2013). Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Medical Clinics of North America*, 97(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.001>
- Rossing, P., Hougaard, P., & Parving, H.-H. (2005). Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: Ten-year prospective observational study. *Kidney International*, 68(4), 1446–1450. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00556.x>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Salah, H. M., Al'Aref, S. J., Khan, M. S., Al-Hawwas, M., Vallurupalli, S., Mehta, J. L., Mounsey, J. P., Greene, S. J., McGuire, D. K., Lopes, R. D., & Fudim, M. (2021). Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *American Heart Journal*, 232, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.064>
- Sattar, N., Lee, M. M. Y., Kristensen, S. L., Branch, K. R. H., Del Prato, S., Khurmi, N. S., Lam, C. S. P., Lopes, R. D., McMurray, J. J. V., Pratley, R. E., Rosenstock, J., & Gerstein, H. C. (2021). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(10), 653–662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
- Sharma, D., Bhattacharya, P., Kalia, K., & Tiwari, V. (2017). Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 91–108. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.04.010>
- Sharma, K., & Ziyadeh, F. N. (1995). Hyperglycemia and Diabetic Kidney Disease: The Case for Transforming Growth Factor- β as a Key Mediator. *Diabetes*, 44(10), 1139–1146. <https://doi.org/10.2337/diab.44.10.1139>
- Šimják, P., Cinkajzlová, A., Anderlová, K., Pařízek, A., Mráz, M., Kršek, M., & Haluzík, M. (2018). The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology*, 238(2), R63–R77. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0032>
- Singh, R., Barden, A., Mori, T., & Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44(2), 129–146. <https://doi.org/10.1007/s001250051591>
- Smith, M. J., Simmons, K. M., & Cambier, J. C. (2017). B cells in type 1 diabetes mellitus and diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 13(11), 712–720. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.138>
- Sobczak, A. I. S., & Stewart, A. J. (2019). Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 6345. <https://doi.org/10.3390/ijms20246345>

- Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers. (2022). *Clinical Diabetes*, 40(1), 10–38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- Steinke, J. M., Sinaiko, A. R., Kramer, M. S., Suissa, S., Chavers, B. M., & Mauer, M. (2005). The Early Natural History of Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 54(7), 2164–2171. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.7.2164>
- Sugimoto, H., Shikata, K., Hirata, K., Akiyama, K., Matsuda, M., Kushiro, M., Shikata, Y., Miyatake, N., Miyasaka, M., & Makino, H. (1997). Increased Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in Diabetic Rat Glomeruli: Glomerular Hyperfiltration Is a Potential Mechanism of ICAM-1 Upregulation. *Diabetes*, 46(12), 2075–2081. <https://doi.org/10.2337/diab.46.12.2075>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Tanaka, T., Higashijima, Y., Wada, T., & Nangaku, M. (2014). The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney International*, 86(4), 701–711. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.236>
- Tang, S. C. W., & Yiu, W. H. (2020). Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), 206–222. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0234-4>
- Tervaert, T. W. C., Mooyaart, A. L., Amann, K., Cohen, A. H., Cook, H. T., Drachenberg, C. B., Ferrario, F., Fogo, A. B., Haas, M., de Heer, E., Joh, K., Noël, L. H., Radhakrishnan, J., Seshan, S. V., Bajema, I. M., & Bruijn, J. A. (2010). Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(4), 556–563. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
- Tesch, G. H. (2010). Macrophages and Diabetic Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 30(3), 290–301. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.03.007>
- Tesch, G. H. (2017). Diabetic nephropathy – is this an immune disorder? *Clinical Science*, 131(16), 2183–2199. <https://doi.org/10.1042/CS20160636>
- Thomas, S., & Karalliedde, J. (2019). Diabetic nephropathy. *Medicine*, 47(2), 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.11.010>
- Thomson, S. C., Vallon, V., & Blantz, R. C. (2004). Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 286(1), F8–F15. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00208.2003>
- Thota, S., & Akbar, A. (2020). *Insulin*. StatPearls Publishing (2020). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688>
- Tuttle, K. R., Brosius, F. C., Adler, S. G., Kretzler, M., Mehta, R. L., Tumlin, J. A., Tanaka, Y., Haneda, M., Liu, J., Silk, M. E., Cardillo, T. E., Duffin, K. L., Haas, J. V., Macias, W. L., Nunes, F. P., & Janes, J. M. (2018). JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(11), 1950–1959. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx377>
- Undén, A.-L., Elofsson, S., Andréasson, A., Hillered, E., Eriksson, I., & Brismar, K. (2008). Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes. *Gender Medicine*, 5(2), 162–180. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2008.05.003>

- Vallon, V., Schroth, J., Satriano, J., Blantz, R. C., Thomson, S. C., & Rieg, T. (2009). Adenosine A₁ Receptors Determine Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Streptozotocin Diabetes Mellitus. *Nephron Physiology*, 111(3), p30–p38. <https://doi.org/10.1159/000208211>
- Vasavada, N., & Agarwal, R. (2005). Role of oxidative stress in diabetic nephropathy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 12(2), 146–154. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2005.01.001>
- Wada, J., & Makino, H. (2013). Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical Science*, 124(3), 139–152. <https://doi.org/10.1042/CS20120198>
- Wan, S., Wan, S., Jiao, X., Cao, H., Gu, Y., Yan, L., Zheng, Y., Niu, P., & Shao, F. (2021). Advances in understanding the innate immune-associated diabetic kidney disease. *The FASEB Journal*, 35(2). <https://doi.org/10.1096/fj.202002334R>
- Wang, J., Gao, Y., Ma, M., Li, M., Zou, D., Yang, J., Zhu, Z., & Zhao, X. (2013). Effect of miR-21 on Renal Fibrosis by Regulating MMP-9 and TIMP1 in kk-ay Diabetic Nephropathy Mice. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 67(2), 537–546. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9539-2>
- Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Wheeler, D. C., Stefansson, B. V., Batiushin, M., Bilchenko, O., Cherney, D. Z. I., Chertow, G. M., Douthat, W., Dwyer, J. P., Escudero, E., Pecoits-Filho, R., Furuland, H., Górriz, J. L., Greene, T., Haller, H., Hou, F. F., Kang, S.-W., Isidto, R., Khullar, D., Mark, P. B., ... Heerspink, H. J. L. (2020). The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(10), 1700–1711. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>
- White, K. E., Bilous, R. W., Marshall, S. M., El Nahas, M., Remuzzi, G., Piras, G., De Cosmo, S., & Viberti, G. (2002). Podocyte Number in Normotensive Type 1 Diabetic Patients With Albuminuria. *Diabetes*, 51(10), 3083–3089. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.3083>
- Winiarska, K., Dzik, J. M., Labudda, M., Focht, D., Sierakowski, B., Owczarek, A., Komorowski, L., & Bielecki, W. (2016). Melatonin nephroprotective action in Zucker diabetic fatty rats involves its inhibitory effect on NADPH oxidase. *Journal of Pineal Research*, 60(1), 109–117. <https://doi.org/10.1111/jpi.12296>
- Wolf, G., & Ziyadeh, F. N. (1999). Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney International*, 56(2), 393–405. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00590.x>
- Wolf, G., & Ziyadeh, F. N. (2007). Cellular and Molecular Mechanisms of Proteinuria in Diabetic Nephropathy. *Nephron Physiology*, 106(2), p26–p31. <https://doi.org/10.1159/000101797>
- Wu, C.-C., Sytwu, H.-K., Lu, K.-C., & Lin, Y.-F. (2011). Role of T Cells in Type 2 Diabetic Nephropathy. *Experimental Diabetes Research*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/514738>
- Wu, L., Chen, M., Mao, H., Wang, N., Zhang, B., Zhao, X., Qian, J., & Xing, C. (2017). Albumin-based nanoparticles as methylprednisolone carriers for targeted delivery towards the neonatal Fc receptor in glomerular podocytes. *International*

- Journal of Molecular Medicine*, 39(4), 851–860.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2902>
- YAMAGUCHI, H., IGARASHI, M., HIRATA, A., TSUCHIYA, H., SUGIYAMA, K., MORITA, Y., JIMBU, Y., OHNUMA, H., DAIMON, M., TOMINAGA, M., & KATO, T. (2004). Progression of Diabetic Nephropathy Enhances the Plasma Osteopontin Level in Type 2 Diabetic Patients. *Endocrine Journal*, 51(5), 499–504. <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.499>
- Young, B. A., Maynard, C., & Boyko, E. J. (2003). Racial Differences in Diabetic Nephropathy, Cardiovascular Disease, and Mortality in a National Population of Veterans. *Diabetes Care*, 26(8), 2392–2399.
<https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2392>
- Yu, J., Dong, R., Da, J., Li, J., Yu, F., & Zha, Y. (2019). High-Mobility Group Nucleosome-Binding Protein 1 Mediates Renal Fibrosis Correlating with Macrophages Accumulation and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Diabetic Nephropathy Mice Model. *Kidney and Blood Pressure Research*, 44(3), 331–343.
<https://doi.org/10.1159/000499877>
- Zhang, F., Wang, C., Wen, X., Chen, Y., Mao, R., Cui, D., Li, L., Liu, J., Chen, Y., Cheng, J., & Lu, Y. (2020). Mesenchymal stem cells alleviate rat diabetic nephropathy by suppressing CD103⁺ DCs-mediated CD8⁺ T cell responses. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(10), 5817–5831.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.15250>
- Zheng, Z., & Zheng, F. (2016). Immune Cells and Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–10.
<https://doi.org/10.1155/2016/1841690>
- Zhong, X., Chung, A. C. K., Chen, H. Y., Dong, Y., Meng, X. M., Li, R., Yang, W., Hou, F. F., & Lan, H. Y. (2013). miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 56(3), 663–674.
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2804-x>
- Zhou, H., Ni, W.-J., Meng, X.-M., & Tang, L.-Q. (2021). MicroRNAs as Regulators of Immune and Inflammatory Responses: Potential Therapeutic Targets in Diabetic Nephropathy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.618536>
- Zhou, J., Chen, X., Xie, Y., Li, J., Yamanaka, N., & Tong, X. (2008). A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(6), 1940–1945.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfm897>
- Ziyadeh, F., & Wolf, G. (2008). Pathogenesis of the Podocytopathy and Proteinuria in Diabetic Glomerulopathy. *Current Diabetes Reviews*, 4(1), 39–45.
<https://doi.org/10.2174/157339908783502370>