



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Διαβητική Νεφροπάθεια

Χριστίνα Πουλιανίτη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας
- Ζαρογιάννης Σωτήριος, Καθηγητής Φυσιολογίας

Λάρισα, Φεβρουάριος, 2025

1.Περίληψη (ελληνικά και αγγλικά)

2.Εισαγωγή

3.Επισκόπηση της βιβλιογραφίας

4.Επιδημιολογία

5. Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας

6. Διάγνωστική προσέγγιση και Σταδιοποίηση

7.Διατροφική Προσέγγιση στη Διαβητική Νεφροπάθεια

8. Ιστολογικά χαρακτηριστικά Διαβητικής νεφροπάθειας

9. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

10. Πρόγνωση της Διαβητικής Νεφροπάθειας

11. Μεθοδολογία της Μελέτης

12. Συμπεράσματα

13. Βιβλιογραφία

Πρόλογος

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί μια σημαντική πρόκληση, καθώς εξετάζει ένα κρίσιμο ζήτημα υγείας. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια από τις συχνότερες και σοβαρότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη, επηρεάζοντας εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας, της διάγνωσης και των θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της κλινικής αντιμετώπισης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Αρχικά, ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Ελευθεριάδη, για την πολύτιμη, επιστημονική καθοδήγηση και την αμέριστη υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια. Η εμπειρία και οι γνώσεις του υπήρξαν καθοριστικές για την εξέλιξη αυτής της εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ όλους τους ερευνητές και τους επιστήμονες που έχουν συμβάλει με το έργο τους στη γνώση και την κατανόηση της διαβητικής νεφροπάθειας, παρέχοντας το θεωρητικό υπόβαθρο και τις κατευθυντήριες γραμμές που αποτέλεσαν τη βάση της εργασίας μου.

1.Περίληψη

Η μεταπτυχιακή εργασία εξετάζει τη Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) ως κύρια επιπλοκή του διαβήτη και βασική αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου. Αναλύει την επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτικές στρατηγικές, εστιάζοντας σε νέες φαρμακευτικές παρεμβάσεις (SGLT2 αναστολείς, finerenone). Επιπλέον, διερευνά ιστολογικά χαρακτηριστικά και προγνωστικούς δείκτες. Στόχος είναι η κατανόηση των μηχανισμών της νόσου και η βελτίωση της κλινικής διαχείρισης.

The master's thesis examines Diabetic Nephropathy (DN) as a major complication of diabetes and a leading cause of chronic kidney disease. It analyzes epidemiology, pathophysiology, diagnostic approaches, and therapeutic strategies, focusing on new pharmacological interventions (SGLT2 inhibitors, finerenone). Additionally, it explores histological characteristics and prognostic markers. The objective is to understand the disease mechanisms and improve clinical management.

2. Εισαγωγή

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη και είναι η κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και τελικού σταδίου νεφρικής νόσου παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται διαρκώς, ακολουθώντας την παγκόσμια αύξηση των περιστατικών διαβήτη τύπου 1 και 2, γεγονός που την καθιστά σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία.

Η παθοφυσιολογία της διαβητικής νεφροπάθειας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μηχανισμούς όπως η υπεργλυκαιμία, η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση, η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η σπειραματοσκλήρυνση. Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, η οποία, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια και ανάγκη για υποκατάστατη θεραπεία (αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού).

Η διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας στηρίζεται κυρίως στην ανίχνευση της αλβουμινουρίας και στη μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Η πρόωπη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας, καθώς επιτρέπει την εφαρμογή θεραπευτικών στρατηγικών που μπορούν να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου και να μειώσουν τις επιπλοκές.

Τα τελευταία χρόνια, σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας. Εκτός από τις κλασικές θεραπείες, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), νέες κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2 inhibitors) και οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, έχουν αποδείξει τη νεφροπροστατευτική τους δράση.

Παράλληλα, οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως η τροποποίηση του τρόπου ζωής, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και η βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου, παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση της νόσου. Η εφαρμογή μιας ολιστικής προσέγγισης, που συνδυάζει την εξατομικευμένη φροντίδα με την τεχνολογική πρόοδο και τη βιοϊατρική έρευνα, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναλυθεί η διαβητική νεφροπάθεια από παθοφυσιολογική, διαγνωστική και θεραπευτική σκοπιά, να παρουσιαστούν οι σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές και να διερευνηθούν οι προοπτικές της έρευνας στον τομέα αυτό. Μέσα από μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, επιχειρείται η αποτύπωση της τρέχουσας γνώσης και η ανάδειξη των προκλήσεων και των μελλοντικών κατευθύνσεων στη διαχείριση της νόσου.

3.Επισκόπηση Βιβλιογραφίας για τη Διαβητική Νεφροπάθεια

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) καλύπτει σημαντικούς τομείς όπως η παθοφυσιολογία, η διάγνωση, η θεραπεία και η πρόγνωση της νόσου.

Παθοφυσιολογία και Ιστολογικά Χαρακτηριστικά: Η κατανόηση της παθολογίας της ΔΝ έχει εξελιχθεί μελετώντας δομικές και λειτουργικές αλλαγές στα νεφρά:

- Tervaert et al. (2010) και Fioretto & Mauer (2007) αναλύουν την ιστολογική ταξινόμηση της ΔΝ, υπογραμμίζοντας τις σπειραματικές και σωληναριακές αλλοιώσεις.
- Ziyadeh & Wolf (2008) εξετάζουν τη δυσλειτουργία των ποδοκυττάρων και τον ρόλο τους στην ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας.
- Steffes et al. (2001) αναλύουν μεταβολές στον αριθμό των σπειραματικών κυττάρων σε διαβητικούς ασθενείς.

Διάγνωση και Εκτίμηση Νεφρικής Λειτουργίας: Η διάγνωση της ΔΝ βασίζεται στη μέτρηση της λευκωματουρίας και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR):

- Bjornstad et al. (2019) παρουσιάζουν τις σύγχρονες μεθόδους εκτίμησης του eGFR σε διαβητικούς ασθενείς.
- Porrini et al. (2015) αναλύουν μη πρωτεϊνουρικά μονοπάτια που οδηγούν σε απώλεια της νεφρικής λειτουργίας.
- KDOQI/KDIGO παρέχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπευτική προσέγγιση της ΔΝ.

Θεραπευτικές Παρεμβάσεις: Η θεραπεία της ΔΝ επικεντρώνεται σε φαρμακευτικές και διαιτητικές στρατηγικές για την επιβράδυνση της νόσου:

- Bakris et al. (2020) και Pitt et al. (2021) εξετάζουν τη χρήση του finerenone (ανταγωνιστής των υποδοχέων αλαδοστερόνης) στη ΔΝ.
- Heerspink et al. (2020) και Perkovic et al. (2019) αναλύουν τη νεφροπροστατευτική δράση των αναστολέων SGLT2 (dapagliflozin, canagliflozin).
- Lewis et al. (2001) και Dwyer et al. (2012) παρουσιάζουν τη χρήση αναστολέων του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (RAAS).
- Rossing et al. (2020) εξετάζουν προγνωστικούς δείκτες και θεραπευτικούς στόχους στη ΔΝ.
- Alicic et al. (2017) συνοψίζουν τις προκλήσεις και τις μελλοντικές δυνατότητες στη διαχείριση της νόσου.

Πρόγνωση και Κλινικές Επιπτώσεις

- Thomas et al. (2015) εξετάζουν τους μηχανισμούς που επηρεάζουν την εξέλιξη της ΔΝ και τις κλινικές εκβάσεις.
- Comprehensive Clinical Nephrology παρέχει μία συνολική επισκόπηση της κλινικής διαχείρισης της ΔΝ.

4.Επιδημιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Ο διαβήτης αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) στις Ηνωμένες Πολιτείες και παγκοσμίως. Το ποσοστό των ατόμων με διαβήτη που εμφανίζουν επίσης XNN έχει παραμείνει σχετικά σταθερό (περίπου 25 έως 30%), αν και η κατανομή των κλινικών εκδηλώσεων της διαβητικής νεφροπάθειας έχει μεταβληθεί.

Η επικράτηση της επίμονης λευκωματουρίας εμφανίζει μείωση, ενώ αντίθετα, η συχνότητα του μειωμένου εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) αυξάνεται.

Δεν είναι σαφές εάν η φυσική πορεία και ο ρυθμός εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη. Στη μεγάλη πλειονότητα των ατόμων με διαβήτη τύπου 2, η εμφάνιση της νόσου συμβαίνει μετά την ηλικία των 40 ετών, και άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικιακή εκφύλιση των νεφρών και η υπέρταση, μπορεί να συμβάλλουν στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε διαφορετικό βαθμό.

Επιπλέον, ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να είναι ασυμπτωματικός για χρόνια, οδηγώντας σε καθυστέρηση στη διάγνωση. Ως αποτέλεσμα, η πραγματική χρονική στιγμή έναρξης της υπεργλυκαιμικής έκθεσης συνήθως δεν είναι γνωστή.

Ο διαβήτης τύπου 2 στους νέους είναι συχνός και αποτελεί μία από τις συνέπειες της πανδημίας της παχυσαρκίας.

Ο διαβήτης τύπου 2 με έναρξη σε νεαρή ηλικία φαίνεται να οδηγεί σε επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) νωρίτερα και με ταχύτερο ρυθμό εξέλιξης σε σύγκριση με τον διαβήτη τύπου 1 με έναρξη στη νεαρή ηλικία.

Παράγοντες Κινδύνου

Διάρκεια του διαβήτη: Όσο μεγαλύτερη η διάρκεια του διαβήτη, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης ΔΝ όπως και η κακή γλυκαιμική ρύθμιση όπου τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα επιταχύνουν τη νεφρική βλάβη.

Η αρτηριακή υπέρταση επιδεινώνει τη σπειραματική βλάβη και αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας. Η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία συμβάλλουν στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες δεδομένου ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως το γενετικό υπόβαθρο παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της ΔΝ.

Διαφορές μεταξύ Διαβήτη Τύπου 1 και Τύπου 2

Στον διαβήτη τύπου 1, η ΔΝ εμφανίζεται συνήθως μετά από 10-15 χρόνια ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου.

Στον διαβήτη τύπου 2, η ΔΝ μπορεί να εμφανιστεί πιο νωρίς, ακόμα και πριν από τη διάγνωση του διαβήτη.

Εθνικές και Φυλετικές Διαφορές

Άτομα αфроαμερικανικής, ισπανικής και ασιατικής καταγωγής έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΝ σε σύγκριση με άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής. Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν σημαντικά την επίπτωση της ΔΝ.

5. Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η διαβητική νεφροπάθεια αναπτύσσεται μέσω πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι περιλαμβάνουν μεταβολικές, αιμοδυναμικές, φλεγμονώδεις και οξειδωτικές διεργασίες που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία των νεφρών.

→ **Υπεργλυκαιμία και Μηχανισμοί Κυτταρικής Βλάβης**

- Η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή προχωρημένων προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία προκαλούν βλάβη στα ενδοθηλιακά και μεσαγγειακά κύτταρα.
- Αυξημένη ενεργοποίηση της πολυόλης και των οδών πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), που επηρεάζουν τη νεφρική αγγειακή λειτουργία.
- Δυσλειτουργία των ποδοκυττάρων, που οδηγεί σε απώλεια της δομικής ακεραιότητας του σπειραματικού φίλτρου.
- Η πρωτεϊνική κινάση C (PKC) ενεργοποιείται από την υπεργλυκαιμία, προάγοντας την αγγειακή δυσλειτουργία και την υπερπαραγωγή αγγειοδραστικών μορίων όπως το VEGF.

→ **Ρόλος της Αιμοδυναμικής Δυσλειτουργίας**

- Αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης λόγω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS).
- Αγγειοδιαστολή των προσαγωγών αρτηριολίων και αγγειοσύσπαση των απαγωγών αρτηριολίων, οδηγώντας σε σπειραματική υπερδιήθηση και υπερτροφία.
- Ανάπτυξη σπειραματοσκλήρυνσης και προοδευτική απώλεια της σπειραματικής λειτουργίας.

→ **Φλεγμονή και Διαβητική Νεφροπάθεια**

- Ενεργοποίηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-6, TGF- β) που προάγουν τη μεσάγγεια υπερπλασία και την εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.
- Αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) και διήθηση μονοκυττάρων, συμβάλλοντας στη χρόνια φλεγμονή.
- Εναπόθεση κολλαγόνου και ινωδών πρωτεϊνών, οδηγώντας σε ίνωση και σπειραματική σκλήρυνση.

→ **Οξειδωτικό Στρες και Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία**

- Υπερπαραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) μέσω της υπεργλυκαιμίας και της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων.
- Βλάβη στο DNA και στις πρωτεΐνες των νεφρικών κυττάρων, προάγοντας την απόπτωση και τη φλεγμονώδη απόκριση.
- Δυσλειτουργία του αντιοξειδωτικού μηχανισμού με μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης και υπεροξειδάσης της καταλάσης.

→ **Δομικές Αλλοιώσεις στη Διαβητική Νεφροπάθεια**

- Πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (GBM), που μειώνει την εκλεκτικότητα του φίλτρου και οδηγεί σε πρωτεϊνουρία.
- Μεσάγγεια υπερπλασία και σπειραματοσκλήρυνση, που μειώνουν την επιφάνεια διήθησης και επιταχύνουν τη νεφρική ανεπάρκεια.

- Αλλοιώσεις στα σωληνάρια και το διάμεσο χώρο, όπως σωληναριακή ατροφία και διάμεση ίνωση, που οδηγούν σε προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας.

6. Διαγνωστική Προσέγγιση Η διάγνωση της ΔΝ βασίζεται σε:

- Μέτρηση αλβουμινουρίας (μικροαλβουμινουρία και μακροαλβουμινουρία).
- Εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR).
- Βιοχημικές εξετάσεις αίματος και ούρων.
- Απεικονιστικές μέθοδοι για αποκλεισμό άλλων αιτίων νεφρικής βλάβης.

Βιοχημικοί Δείκτες

- **Αλβουμινουρία:** Η παρουσία λευκωματίνης στα ούρα είναι από τους πρώτους δείκτες νεφρικής βλάβης. Η μικροαλβουμινουρία (30-300 mg/24ωρο) αποτελεί πρώιμο σημάδι, ενώ η μακροαλβουμινουρία (>300 mg/24ωρο) υποδεικνύει προχωρημένη βλάβη. Η μέτρηση γίνεται είτε σε συλλογή 24ώρου είτε με τον λόγο λευκωματίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων.
- **Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (eGFR):** Αξιολογεί τη νεφρική λειτουργία υπολογίζοντας την ικανότητα των νεφρών να φιλτράρουν το αίμα. Η μείωση του eGFR υποδεικνύει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.
- **Κρεατινίνη Ορού:** Αποτελεί δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα υποδεικνύουν μείωση της νεφρικής ικανότητας φιλτραρίσματος.
- **Ηλεκτρολύτες:** Ανωμαλίες στα επίπεδα νατρίου, καλίου και άλλων ηλεκτρολυτών μπορεί να υποδεικνύουν διαταραχές λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας.

Απεικονιστικοί Δείκτες

- **Υπερηχογράφημα Νεφρών:** Αποτελεί την πρώτη απεικονιστική μέθοδο για την αξιολόγηση του μεγέθους, της δομής και της παρουσίας πιθανών ανωμαλιών στους νεφρούς. Σε προχωρημένα στάδια ΔΝ, οι νεφροί μπορεί να εμφανίζονται μειωμένοι σε μέγεθος με αυξημένη ηχογένεια.
- **Μαγνητική Τομογραφία (MRI):** Χρησιμοποιείται για λεπτομερέστερη αξιολόγηση της νεφρικής ανατομίας και για την ανίχνευση πιθανών επιπλοκών.
- **Βιοψία Νεφρού:** Σε περιπτώσεις όπου η διάγνωση δεν είναι σαφής ή η κλινική εικόνα δεν συμβαδίζει με τα εργαστηριακά ευρήματα, η βιοψία μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό και τον τύπο της νεφρικής βλάβης.

Η συνδυασμένη αξιολόγηση των παραπάνω βιοχημικών και απεικονιστικών δεικτών επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση, την παρακολούθηση της εξέλιξης και την αποτελεσματική διαχείριση της διαβητικής νεφροπάθειας.

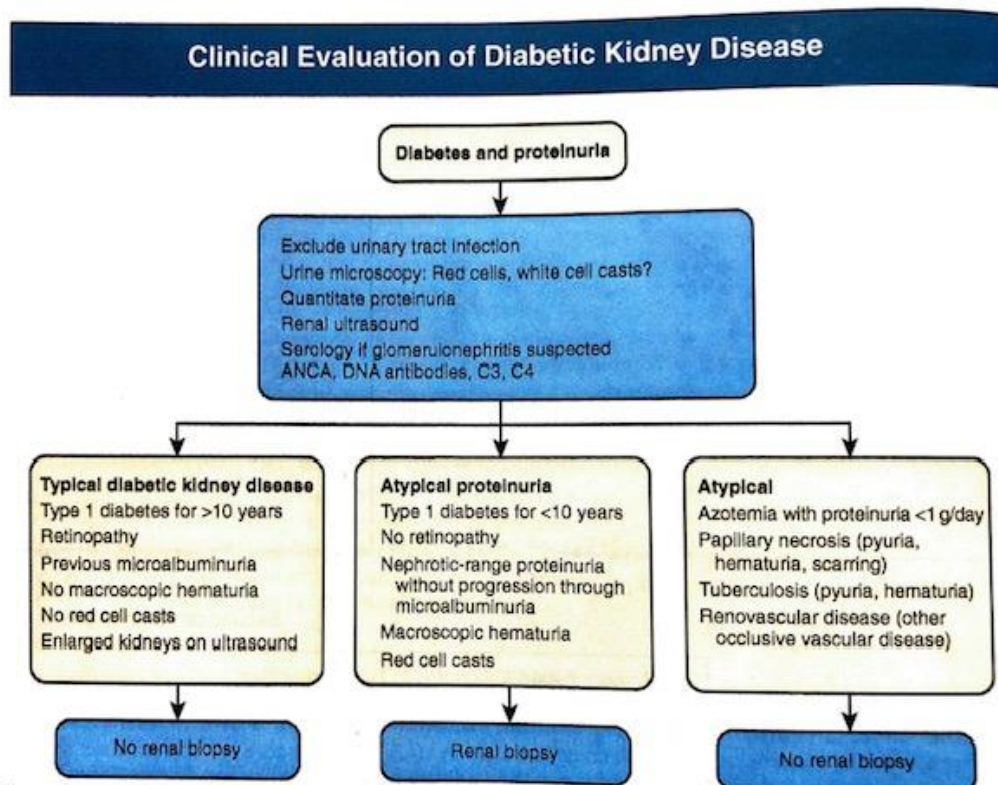


Fig. 30.20 Clinical evaluation of diabetic kidney disease. ANCA, Antineutrophil cytoplasmic autoantibody.

Πηγή: Comprehensive Clinical Nephrology, Diabetic Kidney Disease

Στάδια της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) εξελίσσεται προοδευτικά, με διαφορετικά στάδια που αντανακλούν τη νεφρική βλάβη. Η κλινική εικόνα διαφέρει ανάλογα με τη φάση της νόσου και μπορεί να είναι ασυμπτωματική στα πρώιμα στάδια. Η σταδιοποίηση είναι σημαντική για τη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών.

Στάδιο 1: Υπερδιήθηση και Νεφρική Υπερτροφία

Αυξημένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) και υπερτροφία των νεφρών. Δεν υπάρχουν εμφανή συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα νεφρικής δυσλειτουργίας.

Στάδιο 2: Σιωπηρή Διήθηση (Μικροσκοπικές Αλλοιώσεις)

Ήπια πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και μεσάγγειας διεύρυνση. Τα επίπεδα αλβουμίνης στα ούρα είναι φυσιολογικά ή κοντά στα φυσιολογικά.

Στάδιο 3: Μικροαλβουμινουρία (Πρώιμη Διαβητική Νεφροπάθεια)

Εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας (30-300 mg/24h) και ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης με ήπια μείωση της σπειραματικής διήθησης (GFR).

Στάδιο 4: Μακροαλβουμινουρία (Κλινική Διαβητική Νεφροπάθεια)

Μακροαλβουμινουρία (>300 mg/24h), ένδειξη σημαντικής νεφρικής βλάβης. Σημαντική μείωση της σπειραματικής διήθησης (GFR <60 ml/min/1.73m²) και υπέρταση που απαιτεί φαρμακευτική διαχείριση. Έναρξη ανάπτυξης σπειραματικής σκλήρυνσης.

Στάδιο 5: Τελικό Στάδιο Νεφρικής Νόσου (ESRD) Σοβαρή μείωση της σπειραματικής διήθησης (GFR <15 ml/min/1.73m²). Ουραιμία με συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κόπωση και μεταβολική οξέωση και ανάγκη αιμοκάθαρσης.

7. Διατροφική Προσέγγιση στη Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διατροφή αποτελεί βασικό παράγοντα στη διαχείριση της διαβητικής νεφροπάθειας, συμβάλλοντας στη μείωση του ρυθμού εξέλιξης της νόσου και στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας.

→ **Πρόσληψη Πρωτεΐνης:** Συνιστάται μέτριος περιορισμός της πρόσληψης πρωτεΐνης (0,6-0,8 g/kg σωματικού βάρους/ημέρα) για να μειωθεί η επιβάρυνση των νεφρών. Σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, μπορεί να απαιτείται μεγαλύτερος περιορισμός της πρωτεΐνης.

→ **Περιορισμός Νατρίου:** Ο περιορισμός νατρίου (<2.3 g/ημέρα) βοηθά στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και στη μείωση της κατακράτησης υγρών. Αποφυγή επεξεργασμένων τροφίμων και πρόσθετου αλατιού στα γεύματα.

→ **Ρύθμιση της Πρόσληψης Καλίου και Φωσφόρου:** Σε προχωρημένη ΧΝΝ, η υπερκαλιαιμία είναι συχνή, επομένως η πρόσληψη τροφών πλούσιων σε κάλιο (μπανάνες, πορτοκάλια, ντομάτες) πρέπει να ρυθμίζεται. Ο φωσφόρος (γαλακτοκομικά, επεξεργασμένα τρόφιμα) πρέπει να περιορίζεται για την αποφυγή νεφρικής οστεοδυστροφίας.

→ **Υγιεινή Διατροφή και Είδη Διατροφής** Μεσογειακή διατροφή ή προτείνεται για τη μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Επικέντρωση σε φρούτα, λαχανικά (με τον ανάλογο εργαστηριακό έλεγχο), δημητριακά ολικής άλεσης και υγιεινά λίπη.

→ **Ρύθμιση Σωματικού Βάρους:** Η παχυσαρκία επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία, επομένως είναι σημαντική η διατήρηση φυσιολογικού βάρους. Τακτική σωματική δραστηριότητα και έλεγχος θερμιδικής πρόσληψης.

→ **Πρόσληψη Υγρών:** Η επαρκής ενυδάτωση είναι κρίσιμη, αλλά η υπερβολική κατανάλωση υγρών πρέπει να αποφεύγεται σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ. Η πρόσληψη προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και τη νεφρική λειτουργία.

8. Ιστολογικά Χαρακτηριστικά της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η διαβητική νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από μια σειρά ιστολογικών μεταβολών που αντανακλούν την προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι κυριότερες ιστολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν:

Σπειραματική Υπερτροφία και Υπερδιήθηση: Η πρώιμη φάση της νόσου χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους των σπειραμάτων, λόγω της υπεργλυκαιμίας και της αυξημένης ενδοσπειραματικής πίεσης.

Πάχυνση της Βασικής Μembrάνης: Η σπειραματική βασική μεμβράνη (GBM) υφίσταται προοδευτική πάχυνση, γεγονός που διαταράσσει τη φυσιολογική σπειραματική διήθηση.

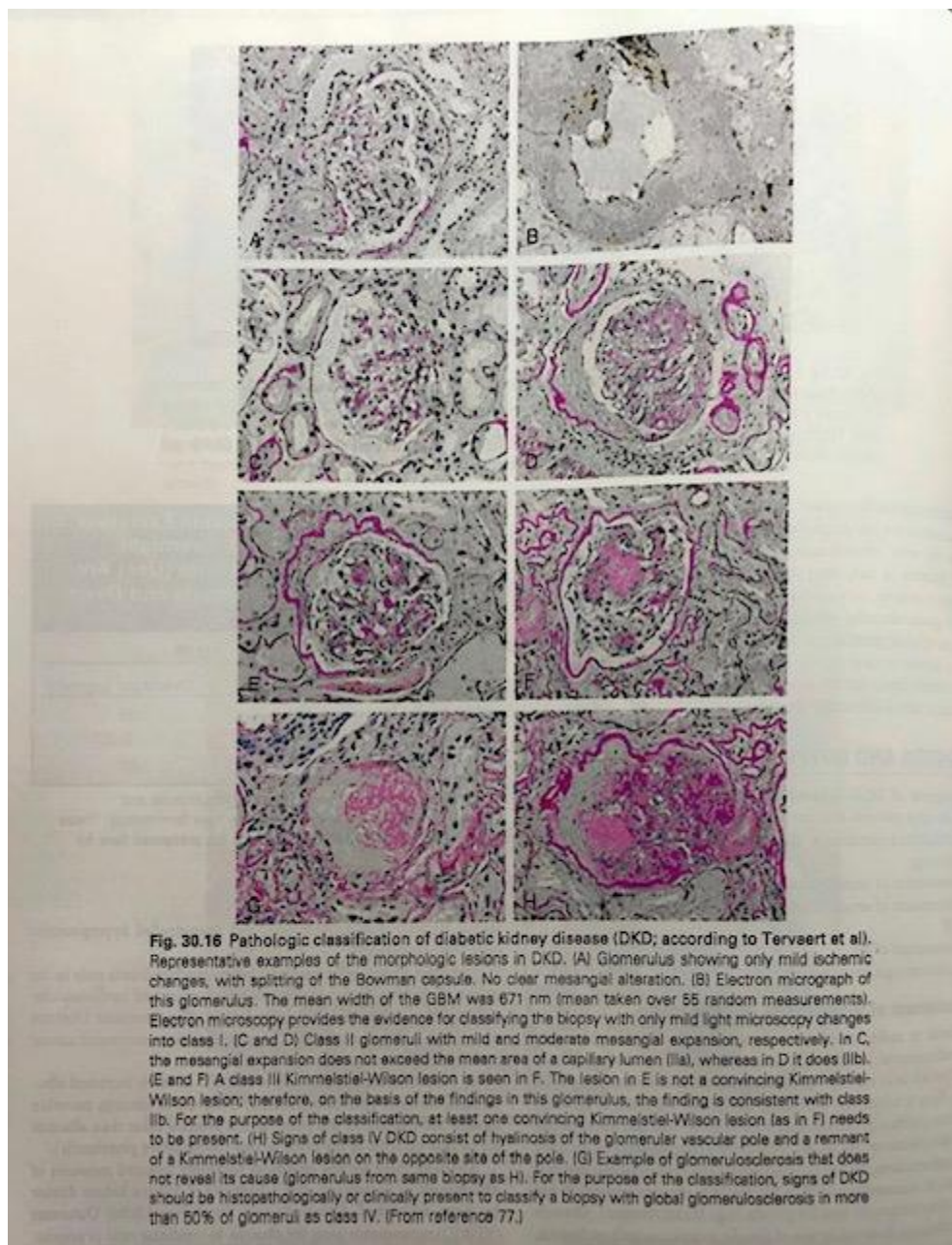
Μεσάγγεια Επέκταση και Οζώδης Σπειραματοσκλήρυνση (βλάβες Kimmelstiel-Wilson):

Η συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας οδηγεί σε μεσάγγεια διεύρυνση, ενώ προχωρημένες περιπτώσεις αναπτύσσουν οζώδη σπειραματοσκλήρυνση.

Αύξηση της Εναπόθεσης Κολлагόνου και Ινώδους Ιστού: Οι προοδευτικές ινωτικές αλλαγές οδηγούν σε σπειραματική σκλήρυνση και απώλεια της νεφρικής λειτουργίας.

Αρτηριοσκλήρυνση και Σωληναριακή Ατροφία: Η προοδευτική αγγειακή στένωση και οι ισχαιμικές αλλοιώσεις συμβάλλουν στη σωληναριακή ατροφία και την ίνωση του διάμεσου ιστού.

Οι παραπάνω αλλοιώσεις επιβεβαιώνονται μέσω νεφρικής βιοψίας και αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου.



Πηγή: Comprehensive Clinical Nephrology, Diabetic Kidney Disease

9. Θεραπευτική Προσέγγιση της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας στοχεύει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση των επιπλοκών.

Θεραπείες με περιορισμένη αποτελεσματικότητα

Διάφορες άλλες προσεγγίσεις έχουν μελετηθεί ως μέθοδοι για επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας (DKD). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση τους:

Περιορισμός της διαιτητικής πρωτεΐνης – Ο ρόλος του διαιτητικού περιορισμού της πρωτεΐνης παραμένει αβέβαιος στους ασθενείς με διαβήτη, ιδιαίτερα καθώς αυτοί οι ασθενείς συχνά υποβάλλονται ήδη σε περιορισμό λίπους και απλών υδατανθράκων. Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα ως προς το αν ο περιορισμός της πρωτεΐνης μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου [80-82]. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη προσφέρει σημαντικό πρόσθετο όφελος σε σχέση με άλλες παρεμβάσεις για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, όπως η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (με ACEi ή ARBs) και ο επιθετικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και του σακχάρου αίματος.

Φαρμακευτική Αγωγή:

→ Αντιυπερτασική αγωγή

Αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS):

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi), όπως η ραμιπρίλη και η λισινοπρίλη.

Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), όπως η λοσαρτάνη και η βαλσαρτάνη.

Βοηθούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, της λευκωματουρίας και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου.

Ανταγωνιστές ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη) και διουρητικά (θειαζιδικά ή αγκύλης) ως επιπρόσθετες επιλογές.

→ Έλεγχος γλυκαιμίας

SGLT-2 αναστολείς: Φάρμακα όπως η εμπαγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη. (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

Οι αναστολείς SGLT2 (π.χ. εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, δαπαγλιφλοζίνη) μειώνουν τη γλυκοζουρία και βελτιώνουν τη νεφρική προστασία. Έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη μείωση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) και στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Μηχανισμός δράσης: μειώνουν την ενδοσπειραματική υπερδιήθηση και την οξειδωτική βλάβη μέσω μείωσης της νεφρικής φόρτισης γλυκόζης

GLP-1 αγωνιστές: Έχουν νεφροπροστατευτικές ιδιότητες μέσω μείωσης του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής.

Οι αγωνιστές του GLP-1 (π.χ. λιραγλουτίδη, σεμαγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη) προάγουν τη ρύθμιση της γλυκόζης και παρέχουν καρδιονεφρική προστασία. Έχουν δείξει οφέλη στη μείωση της πρωτεϊνουρίας και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας. Βοηθούν επίσης στη μείωση του σωματικού βάρους και στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών.

Μετορμίνη: Χορηγείται στα πρώιμα στάδια, αλλά απαιτεί προσοχή σε προχωρημένη ΧΝΝ λόγω κινδύνου γαλακτικής οξέωσης.

Ινσουλίνη και άλλοι αντιδιαβητικοί παράγοντες, προσαρμοσμένοι ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

Νεότερες Θεραπείες στη Διαβητική Νεφροπάθεια

- **Ο ρόλος της Φινερενόνης στη Διαβητική Νεφροπάθεια** Η φινερενόνη είναι ένας μη στεροειδής, εκλεκτικός ανταγωνιστής των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (MRA) που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η φινερενόνη μειώνει τη φλεγμονή και την ίνωση στους νεφρ, περιορίζοντας την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η προσθήκη της στη θεραπευτική αγωγή μπορεί να παρέχει επιπλέον προστασία έναντι της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Κλινικές μελέτες και αποτελέσματα:

- Η μελέτη **FIDELIO-DKD** έδειξε ότι η φινερενόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο.
- Η μελέτη **FIGARO-DKD** ανέδειξε την καρδιονεφρική προστασία της φινερενόνης, υποστηρίζοντας τη χρήση της ως επιπρόσθετης θεραπείας.

Η χρήση της φινερενόνης σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια είναι μία από τις πολλά υποσχόμενες εξελίξεις στη διαχείριση της νόσου, με ενδείξεις ότι μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση και να επιβραδύνει τη νεφρική επιδείνωση. Οι συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές θα καθορίσουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτών των θεραπειών, δίνοντας ελπίδα για καλύτερη πρόγνωση στους ασθενείς.

Η έρευνα συνεχίζεται με στόχο την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης: Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (AYE) αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που στοχεύουν την ενδοθηλίνη-1 (ET-1), ένα ισχυρό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο με σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας. Η ET-1 προάγει τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ίνωση στους νεφρούς, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της νόσου. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων ET_A μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη λευκωματουρία σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια που ήδη λαμβάνουν αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS). Ωστόσο, κλινικές δοκιμές, όπως η μελέτη ASCEND με τη χρήση της αβοσεντάνης, διακόπηκαν πρόωρα λόγω αυξημένων

καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατος, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και χωρίς τη χρήση διουρητικών για την αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη μείωση της λευκωματουρίας, η χρήση των ΑΥΕ στη διαβητική νεφροπάθεια περιορίζεται λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ανάπτυξη πιο εκλεκτικών ανταγωνιστών και η βελτιστοποίηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων μπορεί στο μέλλον να προσφέρουν ασφαλέστερες και αποτελεσματικότερες επιλογές για τους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Αναστολείς χημειοτακτικής πρωτεΐνης – Οι χημειοτακτικές πρωτεΐνες, όπως η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1), παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απόκριση, προσελκύοντας μονοκύτταρα και μακροφάγα στους ιστούς. Στη διαβητική νεφροπάθεια, η αυξημένη έκφραση αυτών των πρωτεϊνών συμβάλλει στη φλεγμονή και την προοδευτική νεφρική βλάβη. Η αναστολή των χημειοτακτικών πρωτεϊνών αποτελεί ερευνητικό πεδίο για την ανάπτυξη νέων θεραπειών που στοχεύουν στη μείωση της φλεγμονής και της ίνωσης στους νεφρούς. Αν και οι μελέτες βρίσκονται σε προκαταρκτικά στάδια, η στόχευση αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να προσφέρει νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας. Επιπλέον, η αναστολή του μονοπατιού TGF- β /Smad3, το οποίο σχετίζεται με την ίνωση, έχει προταθεί ως πιθανή θεραπευτική στρατηγική για τη μείωση της νεφρικής βλάβης στη διαβητική νεφροπάθεια. Συνολικά, η αναστολή των χημειοτακτικών πρωτεϊνών και των σχετικών φλεγμονωδών μονοπατιών αποτελεί υποσχόμενη προσέγγιση, αλλά απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των θεραπειών.

Ανταγωνιστές ιντερλευκίνης -1 β (IL—1 β): Οι ιντερλευκίνες είναι κυτοκίνες που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και της φλεγμονής. Στη διαβητική νεφροπάθεια, η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών ιντερλευκινών, όπως η IL-1, IL-6 και IL-8, συμβάλλοντας στην πρόοδο της νεφρικής βλάβης. Η αναστολή αυτών των ιντερλευκινών μέσω ανταγωνιστών ή μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει προταθεί ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για τη μείωση της φλεγμονής και της ίνωσης στους νεφρούς. Ωστόσο, οι μελέτες σε αυτόν τον τομέα βρίσκονται σε προκαταρκτικά στάδια, και απαιτούνται περαιτέρω κλινικές δοκιμές για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των θεραπειών στη διαβητική νεφροπάθεια. Συνολικά, η στόχευση των προφλεγμονωδών ιντερλευκινών αποτελεί υποσχόμενη στρατηγική, αλλά η κλινική της εφαρμογή στη διαβητική νεφροπάθεια παραμένει υπό διερεύνηση.

Bardoxolone methyl: Ερευνητική θεραπεία που στοχεύει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Μπορεί να βελτιώσει την εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση (eGFR).

Νεότεροι βιοδείκτες: σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί στην ανάπτυξη ενός συστήματος ταξινόμησης με βάση 273 πεπτίδια ούρων (CKD273) τα οποία πιθανώς αντανakλούν το ρυθμό μεταβολισμού της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας βάσει θραυσμάτων πεπτιδίων του κολλαγόνου.

10. Πρόγνωση της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η πρόγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η γλυκαιμική ρύθμιση, η αρτηριακή πίεση, η έγκαιρη διάγνωση και η συμμόρφωση στη θεραπεία.

Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση

Έλεγχος του σακχάρου αίματος: Η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου.

Αρτηριακή πίεση: Οι ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε χρόνια νεφρική νόσο.

Πρωτεϊνουρία και αλβουμινουρία: Η παρουσία υψηλών επιπέδων λευκωματίνης στα ούρα είναι προγνωστικός δείκτης ταχύτερης νεφρικής επιδείνωσης.

Γενετικοί παράγοντες: Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση για την ανάπτυξη προχωρημένης νεφρικής βλάβης.

Συνυπάρχουσες παθήσεις: Η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας.

Μακροπρόθεσμες Εκβάσεις

Περίπου το **20-40% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2** θα αναπτύξουν προοδευτική διαβητική νεφροπάθεια.

Ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία κινδυνεύουν από χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), που απαιτεί αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού.

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια.

Μέτρα για Βελτίωση της Πρόγνωσης

Έγκαιρη διάγνωση μέσω ανίχνευσης μικροαλβουμινουρίας και τακτικής παρακολούθησης της GFR.

Συνδυαστική θεραπεία με SGLT2 αναστολείς, GLP-1 αγωνιστές και αναστολείς του RAAS για καλύτερη προστασία των νεφρών.

Διατροφικές παρεμβάσεις όπως δίαιτα χαμηλή σε νάτριο και πρωτεΐνες.

Τακτικός έλεγχος καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου για μείωση της συνολικής θνησιμότητας.

Δημόσια Υγεία

Εκστρατείες ενημέρωσης για τον διαβήτη και τη νεφροπάθεια έχουν οδηγήσει σε καλύτερη πρόληψη και διαχείριση.

Προγράμματα πρόωξης ανίχνευσης της αλβουμινουρίας και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) βοηθούν στη διάγνωση σε πρώιμα στάδια.

Πολιτικές δημόσιας υγείας που προωθούν υγιεινό τρόπο ζωής και έλεγχο της γλυκόζης μπορούν να μειώσουν την επίπτωση της ΔΝ.

11. Μεθοδολογία της Μελέτης

Η εργασία αυτή στηρίζεται σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αξιολογώντας τις πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις.

12. Συμπέρασμα

Η διαβητική νεφρική νόσος είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 2. Το 2020 η US Renal Data System δήλωσε ότι ο διαβήτης αφορούσε το 47% όλων των περιπτώσεων τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Παρ' όλη την επιτυχή χρήση γλυκαιμικού και λιπιδαιμικού ελέγχου καθώς και ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με αναστολείς ACE και ARB, ο νεφρικός κίνδυνος σε ασθενείς με διαβήτη παραμένει υψηλός. Η εστίαση στα καρδιαγγειακά οφέλη σε μεγάλες κλινικές μελέτες την τελευταία πενταετία έχει παραγάγει θεαματικά αποτελέσματα για ασθενείς με ΣΔτ2, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που πάσχουν από ΧΝΝ. Ειδικά οι μελέτες CREDENCE (canagliflozin) DAPA – CKD (dapagliflozin) και πιθανώς οι EMPA – KIDNEY (empagliflozin) FIDELIO – DKD και FIGARO – DKD (finerenone) αλλάζουν ταχέως την τρέχουσα θεραπεία σε ασθενείς με ΔΝΝ, παρέχοντας νέα εργαλεία για να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η πρόωμη διάγνωση και η αποτελεσματική διαχείριση της ΔΝ μπορούν να καθυστερήσουν ή και να αποτρέψουν την εξέλιξή της και η έρευνα συνεχίζεται για νέες θεραπείες που στοχεύουν στη μείωση της φλεγμονής και της οξειδωτικής βλάβης.

13.Βιβλιογραφία

- Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., ... & Filippatos, G. (2020). Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2219-2229.
- Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S. D., Bakris, G. L., Rossing, P., ... & Joseph, A. (2021). Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(24), 2252-2263.
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., ... & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436-1446.
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R., Berl, T., Pohl, M. A., Lewis, J. B., ... & Ritz, E. (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 345(12), 851-860.
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J., Chalmers, J., ... & Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and

- nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295-2306.
- Tervaert, T. W. C., Mooyaart, A. L., Amann, K., Cohen, A. H., Cook, H. T., Drachenberg, C. B., ... & Scolari, F. (2010). Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(4), 556-563.
- Fioretto, P., & Mauer, M. (2007). Histopathology of diabetic nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 27(2), 195-207.
 - Steffes, M. W., Schmidt, D., McCreary, R., & Basgen, J. M. (2001). Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney International*, 59(6), 2104-2113.
 - KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
 - Ziyadeh, F. N., & Wolf, G. (2008). Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Current Diabetes Reviews*, 4(1), 39-45.
 - Thomas, M. C., Brownlee, M., Susztak, K., et al. (2015). Diabetic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1-20.
 - Porrini, E., Ruggenenti, P., Mogensen, C. E., et al. (2015). Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(5), 382-391.
 - Bjornstad, P., Cherney, D. Z. I., & Maahs, D. M. (2019). Update on Estimating GFR in Diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 30(11), 1906-1917.
 - Comprehensive Clinical Nephrology
 - Bakris, G. L., Agarwal, R., Chan, J. C. N., et al. (2020). Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2219-2229.
 - Rossing, P., Persson, F., & Frimodt-Møller, M. (2020). Prognostic markers and treatment targets in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(8), 1362-1370.
 - Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2032-2045.
 - Dwyer, J. P., Parving, H. H., Hunsicker, L. G., et al. (2012). Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 380(9845), 649-660.