

Chronická choroba obličiek v kontexte diabetes mellitus

Chronic kidney disease in the context of diabetes mellitus

Anna Török Zapletalová^{1,2}, Mariana Rončáková^{1,2}, Emil Martinka¹, Peter Galajda²

¹Diabetologické oddelenie NEDÚ n.o., Ľubochňa

²Jesseniova LF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Anna Török Zapletalová | zapletalova@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie | Received 22. 4. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 29. 4. 2024

Abstrakt

Chronická choroba obličiek sa rozvinie takmer u 20–40 % diabetikov. Diabetes mellitus je vedúcou z príčin chronickej choroby obličiek u dialyzovaných pacientov. Diabetológ má kľúčovú úlohu v diagnostike, ovplyvnení jej progresie a prechodu do štádia zlyhania obličiek. Pacient s potvrdenou diabetickou chorobou obličiek má veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko a riziko náhleho úmrtia. Manažment liečby diabetika s rozvinutými obličkovými komplikáciami by mal byť preto komplexný s cieľom ovplyvniť jednotlivé kardiovaskulárne rizikové faktory. Holistický prístup preferuje aj konsenzus ADA (American Diabetes Association) a KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2022. Úprava režimových opatrení, liečba artériovej hypertenzie, dyslipidémie a úprava glykemickej kompenzácie tvoria základné piliere manažmentu a sú v kompetencii diabetológa. Preferovanými skupinami v liečbe diabetes mellitus 2. typu sú SGLT2-inhibítory (SGLT2i), GLP1-receptorové agonisty (GLP1-RA) a metformín. Za doplnkové liečivá sú považované inhibítory dipeptidylpeptidázy 4, deriváty sulfonylurey a inzulín. V prípade diabetes mellitus 1. typu zostáva ako jediná terapeutická možnosť inzulínoterapia. Nové skupiny antidiabetík (SGLT2i, GLP1-RA) majú preukázaný nefroprotektívny benefit (spomalenie progresie choroby obličiek, redukcia mikroalbuminúrie). Včasná iniciácia nefroprotektívnej liečby vie výrazne ovplyvniť rizikovosť a mortalitu pacienta. Komplementárne vyskladanie liečby diabetológom a nefrológom je kľúčové v manažmente pacienta. Článok prezentuje možnosti manažmentu diabetickkej choroby obličiek zo strany diabetológa, zdôrazňuje potrebu komplexného prístupu a úzku spoluprácu s ďalšími špecialistami.

Kľúčové slová: diabetická choroba obličiek – diabetes mellitus – agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) – holistický prístup – kardiovaskulárne rizikové faktory – SGLT2-inhibítory (SGLT2i)

Abstract

Chronic kidney disease develops in almost 20–40 % of patients with diabetes. Diabetes mellitus is the leading cause of chronic kidney disease in dialysis patients. The diabetologist has a key role in diagnosis, influencing its progression and the transition to the stage of kidney failure. A patient with confirmed diabetic kidney disease has a very high cardiovascular and sudden death risk. The management of the treatment of a diabetic patient with developed renal complications should therefore be comprehensive in order to influence individual cardiovascular risk factors. A holistic approach is also preferred by the consensus of the ADA (American Diabetes Association) and KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) from 2022. Adjustment of lifestyle interventions, treatment of arterial hypertension, dyslipidemia and adjustment of glycemetic compensation form the basic pillars of management and are the competence of the diabetologist. SGLT2-inhibitors (SGLT2i), GLP1-receptor agonists (GLP1-RA) and metformin are the preferred groups in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sulfonylurea derivatives and insulin therapy are considered as complementary drugs. In the case of type 1 diabetes mellitus, insulin therapy remains the only possible option. New groups of antidiabetics (SGLT2i, GLP1-RA) have a proven nephroprotective benefit (slowing down the progression of kidney disease, reducing microalbuminuria). Early initiation of nephroprotective treatment can significantly affect the patient's risk and mortality. Complementary creating of the treatment by a diabetologist and a nephrologist is key in patient management. This article presents the possibilities of diabetic kidney disease management by a diabetologist, emphasizes the need for a comprehensive approach and close cooperation with other specialists.

Key words: cardiovascular risk factors – diabetic kidney disease (DKD) – diabetes mellitus – GLP1-receptor agonists (GLP1-RA) – holistic approach – SGLT2-inhibitors (SGLT2i)

Úvod

Chronická choroba obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) postihuje viac ako 10 % populácie celosvetovo, čo predstavuje viac ako 800 miliónov ľudí [1]. Približne u 20–40 % diabetikov 1. aj 2. typu dochádza k rozvoju diabetickej choroby obličiek [2]. Vzhľadom na fakt, že diabetes mellitus (DM) je vedúcou príčinou CKD u dialyzovaných pacientov, je nevyhnuté realizovať skrining a pre ich multimorbiditu hodnotiť aj kardiovaskulárne (KV) riziko s cieľom jeho komplexného ovplyvnenia na základe výberu adekvátnej liečby.

Diabetológ má v značnej miere možnosť ako prvý zo špecialistov zvrátiť priebeh ochorenia a rozhodnúť o miere rizikovosti pacienta.

CKD je definovaná ako trvalý pokles vypočítanej glomerulárnej filtrácie ≤ 60 ml/min/1,73 m², pomer albumín/kreatinín v 1-rázovej vzorke moču ≥ 30 mg/g, alebo prítomnosť iných markerov poškodenia obličiek [3]. Diabetická choroba obličiek je definovaná ako prítomnosť perzistujúcej albuminúrie > 300 mg/24 hod alebo pomer albumín/kreatinín (UACR) > 300 mg/g nameraný v 2–3 vzorkách v 1-rázovej vzorke moču (s odstupom 3–6 mesiacov) a súčasne prítomnosť diabetickej retinopatie pri neprítomnosti známk inej etiológie CKD [4]. Prítomnosť stredne zvýšenej mikroalbuminúrie je prekursorom vzniku diabetickej choroby obličiek. Na to, aby sme diagnózu mohli stanoviť, je dostatočné zhodnotenie klinického stavu a laboratórnych výsledkov. Prítomnosť mikroalbuminúrie je skorý marker nefropatie, ktorý predikuje riziko zlyhania obličiek a vzniku kardiovaskulárnych ochorení (KVO), a to nezávisle od glomerulárnej filtrácie. V klinických štúdiách pomer albumín/kreatinín v moči alebo hodnota glomerulárnej filtrácie plnia rolu endpointov pre nefroprotektiu.

Rola diabetológa je vo včasnej diagnostike kľúčová. Skrining mikroalbuminúrie by mal byť podľa odporúčaní ADA (American Diabetes Association) aj KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) realizovaný minimálne 1-krát ročne [5]. U diabetikov 1. typu sa odporúča iniciovať prvotný skrining po 5 rokoch trvania ochorenia, keďže skorší vznik je veľmi zriedkavým nálezom. Iná situácia je u diabetikov 2. typu, u ktorých je nevyhnutné začať so skriningom už v období stanovenia diagnózy [6]. Mal by byť realizovaný prostredníctvom vypočítania hodnoty glomerulárnej filtrácie a stanovenia pomeru albumín/kreatinín z 1-razovej vzorky moču. V prípade, že je prítomný pokles glomerulárnej filtrácie na úroveň G3a podľa KDIGO, alebo ak je u pacienta prítomná klinická proteinúria: $> 0,5$ g/24 hod, mal by byť pacient odoslaný k nefrológovi [7]. Aktuálne sa diskutuje o vhodnosti odoslania pacienta skôr, a to pri stredne zvýšenej mikroalbuminúrii (štádium A2). Diabetológ by nemal zabúdať na možnosť prítomnosti nediabetickej nefropatie, a to najmä v prípade absencie diabetickej

retinopatie, prítomnosti rýchleho poklesu glomerulárnej filtrácie alebo prítomnosti hematurie [8]. V uvedených prípadoch by mal byť pacient odoslaný k nefrológovi čo najskôr, aby mohla byť čo možno v najkratšom čase iniciovaná adekvátna liečba. Definitívne stanovenie etiológie choroby obličiek umožňuje len biopsické vyšetrenie obličky, na základe ktorej máme možnosť často pozorovať koincidenciu viacerých etiológií.

Podľa konsenzu ADA a KDIGO 2022 by sa mal diabetológ na pacienta s diabeticou chorobou obličiek pozerať komplexne [9]. Samotná prítomnosť trvalého poklesu glomerulárnej filtrácie alebo prítomnosť mikroalbuminúrie posúva pacienta do veľmi vysokého rizika nie len zlyhania obličiek, ale aj vzniku KV-príhod a predčasného úmrtia. Preferovaný je holistický prístup v manažmente, a to vrátane režimových opatrení, medikamentózneho terapie, nevyhnutné je pravidelné prehodnocovanie rizikových faktorov a to najmä každých 3–6 mesiacov.

Piliere manažmentu pacienta s diabeticou chorobou obličiek z pohľadu diabetológa

Režimové opatrenia

Dôležitú rolu v manažmente pacienta hrá štruktúrna edukácia s porozumením. Ak pacient pochopí, že adekvátna úprava režimových opatrení vrátane stravy (nízkobielkovinová diéta 0,8 g/kg/deň, obmedzenie príjmu sodíka < 2 g/deň), zaradenie pravidelnej fyzickej aktivity (minimálne 150 min/týždeň [10]) je nevyhnutnou súčasťou liečby a spomalenia progresie choroby obličiek, je možné byť s omnoho vyššou pravdepodobnosťou v liečbe úspešný.

Liečba artériovej hypertenzie a redukcia albuminúrie

Diabetológ má možnosť iniciovať, perspektívne ovplyvniť liečbu dôležitého rizikového faktora v progresii CKD – artériovú hypertenziu. Podľa konsenzu ADA a KDIGO 2022 sa kladie dôraz na individualizáciu cieľovej hodnoty krvného tlaku podľa KV-rizika. Preferovanou skupinou liekov sú blokátory renín-angiotenzínového systému, a to ACEi alebo ARB (irbesartan [11]/telmisartan [12]), ktoré v štúdiách preukázali schopnosť prevencie zlyhania obličiek u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a diabeticou chorobou obličiek. Irbesartan [11] a telmisartan [12] spomalili podľa klinických štúdií progresiu prechodu z mikroalbuminúrie (štádium A2) do manifestej proteinúrie. Vzhľadom na uvedené by mali byť spomenuté liečivá prvotníovou liečbou u pacientov s prítomnou albuminúriou, artériovou hypertenziou a diabetom, a to v maximálne tolerovanej dávke.

Výsledky štúdií FIDELIO-DKD [13] a FIGARO-DKD [14] preukázali významnú silu dôkazov v manažmente al-

buminúrie pre nesteroidného-mineralokortikodového antagonistu – finerenón, došlo k signifikantnej redukcii kompozitného KV-cieľa, zdvojenia hladiny kreatinínu, zlyhania obličiek a iniciácie dialýzy. V štúdiách boli zahrnutí pacienti s DM2T a s CKD s glomerulárnou filtráciou ≤ 60 ml/min/1,73 m² a prítomnosťou mikroalbuminúrie liečení maximálne tolerovanou dávkou ACEi alebo ARB pri hladine draslíka $\leq 4,8$ mmol/l. Konsenzus ADA a KDIGO odporúča iniciáciu liečby finerenónom v uvedenej skupine. Pacienti najviac profitujú z danej liečby, keď sa iniciuje vo včasných štádiách poklesu glomerulárnej filtrácie a vzniku albuminúrie. Aktuálne indikačné a preskripčné obmedzenia umožňujú iniciáciu liečby aj diabetológom.

Liečba hyperlipidémie

Kľúčovou skupinou liekov v redukcii KV-rizika sú statíny. Podľa KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease z roku 2013 je odporúčané začatie statínovej terapie pre väčšinu pacientov s DM a CKD [15]. V prípade 20- až 39-ročných pacientov je doporučená statínová terapia strednej intenzity, len ak majú prítomný nejaký ďalší rizikový KV-faktor (napríklad CKD) [16,17,18]. U diabetikov starších ako 75 rokov je preferované individuálne zváženie iniciácie liečby. Z indikácie sekundárnej prevencie je odporúčaná statínová terapia vysokej intenzity u všetkých pacientov s anamnézou KVO. V prípade intenzifikácie liečby je možnosťou pridať ezetimibu alebo PCSK9-inhibítory (PCSK9i) podľa hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C).

Liečba diabetes mellitus

Ďalším základným pilierom je adekvátna metabolická kompenzácia diabetu. Glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) u stabilných pacientov by mal byť pravidelne vyšetrovaný minimálne 2-krát ročne. Limitácie jeho presnosti sú preukázané najmä v pokročilých štádiách choroby obličiek (G4 a G5 podľa KDIGO a u dialyzovaných pacientov) pre významnú variabilitu glykémii a opakované hypoglykémie. V daných prípadoch je odporúčané využívanie skôr kontinuálneho glukózového monitoringu a dôsledného selfmonitoringu pacientov [19].

U polymorbídnych diabetikov je nevyhnutná individualizácia cieľa liečby. Pacienti s krátkym trvaním DM bez rozvinutých orgánových komplikácií majú cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7 %, naopak v prípade ťažko polymorbídnych pacientov vrátane pacientov s pokročilou chorobou obličiek by sme mali preferovať zvoľnenie cieľa, a tak dosiahnuť hodnotu HbA_{1c} < 8 %. Tesná metabolická kompenzácia by viedla k ďalšej progresii komplikácií a k zvýšeniu KV- rizika [20].

Podľa aktuálnych odporúčaní ADA a KDIGO 2022 je preferovaným postupom skoré pridanie do liečby metformínu a SGLT2-inhibítora (SGLT2i) [21]. Pri iniciácii liečby danými skupinami liečiv je nevyhnutné upraviť dávku liečiva podľa aktuálnej glomerulárnej filtrácie. V prípade metformínu v dôsledku zvýšeného rizika laktátovej acidózy je kontraindikácia iniciácie liečby pri

glomerulárnej filtrácii ≤ 30 ml/min/1,73 m². Druhá skupina liečiv – SGLT2i je preferovanou u diabetikov s CKD vzhľadom na veľkú silu dôkazu spomalenia progresie choroby obličiek. Podľa štúdií CREDENCE [22] (kanagliflozín) a DAPA-CKD [23] (dapagliflozín) došlo k priaznivému ovplyvneniu kompozitného cieľa (pokles glomerulárnej filtrácie, zlyhanie obličiek a mortality). Podľa KDIGO odporúčaní z roku 2022 bola posunutá hranica iniciácie liečby na hodnotu glomerulárnej filtrácie ≥ 20 ml/min/1,73 m². Po pridaní SGLT2i do liečby dochádza prechodne k poklesu glomerulárnej filtrácie, čo však nie je dôvodom na ukončenie liečby. Pri liečbe SGLT2i je výskyt hypoglykémii zriedkavý, avšak v prípade, že má pacient súbežne v liečbe preparát sulfonylurey alebo inzulín, je potrebná redukcia dávky, respektíve až vysadenie sekretagoga. V rámci nežiadúcich účinkov je reportovaných asi v 6 % vznik genitálnych mykotických infekcií v porovnaní s placebovým ramednom, v ktorom bolo referované 1 % [24]. U diabetikov 1. typu bolo zaznamenané zvýšené riziko vzniku euglykemických ketoacidóz, preto sa aktuálne ich využitie v uvedenej skupine pacientov neodporúča. Benefit využitia SGLT2i u transplantovaných pacientov, nie je aktuálne podložený dostatočným množstvom dôkazov, keďže dostupné dáta pochádzajú z observačných štúdií a jednej malej randomizovanej kontrolnej štúdie. Ukazuje sa, že u uvedenej skupiny pacientov SGLT2i redukujú hodnotu HbA_{1c}, krvného tlaku a telesnej hmotnosti bez zvýšeného rizika uroinfekcií alebo euglykemických ketoacidóz [31]. Avšak, pre nedostatok dát je potrebný ďalší výskum.

Dapagliflozín – indikačné a úhradové podmienky na Slovensku

V súčasnosti je na Slovensku na liečbu CKD hrađený jeden SGLT2i, a to dapagliflozín, ktorý je možné indikovať diabetickým aj nediabetickým pacientom s CKD [30]. Dapagliflozín v štúdií DAPA CKD preukázal zníženie primárneho cieľa o 39 % (HR 0,61; 95% CI: 0,51–0,72, p < 0,001) a redukciu mortality z akýchkoľvek príčin o 31 % (HR 0,69; 95% CI: 0,53–0,88, p < 0,004) [29]. Liečbu je možné indikovať za splnenia nasledujúcich úhradových podmienok: dospelým pacientom s CKD s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² ($\leq 1,25$ ml/s/1,73 m²) a albuminúriou (UACR ≥ 200 až $\leq 5\,000$ mg/g; 22,6–565 mg/mmol) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA-vaskulitídou alebo DM1T, liečeným stabilnou dávkou RAAS-inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS-inhibítormi. Liečbu z indikácie CKD môže indikovať kardiológ, internista, geriatr, nefrológ alebo diabetológ [30].

V prípade, že pacienti netolerujú dané skupiny anti-diabetík, respektíve nedosahujú adekvátnu glykemickú kompenzáciu, mal by diabetológ podľa odporúčaní KDIGO 2022 pridať do liečby agonistu GLP1-receptora (GLP1-RA) preferenčne pred ostatnými skupinami anti-diabetík [25]. Vo viacerých kardiovaskulárnych klinic-

kych štúdiách preukázali GLP1-RA redukcii rizika MACE, pričom v prípade liraglutidu došlo k signifikantne významnejšej redukcii v skupine pacientov s glomerulárnou filtráciou ≤ 60 ml/min/1,73 m² ako v skupine s glomerulárnou filtráciou ≥ 60 ml/min/1,73 m² [26]. Metaanalýzy kardiovaskulárnych klinických štúdií preukázali signifikantnú redukcii rizika kompozitného cieľa pre CKD v porovnaní s placebovým ramenom prostredníctvom redukcii albuminúrie [27]. KV-benefit a benefit v progresii CKD bol preukázaný pre liraglutid a semaglutid, ktoré by mali byť preferovanými molekulami výberu diabetológa.

Manažment diabetes mellitus u diabetikov s diabetickou chorobou obličiek a glomerulárnou filtráciou ≤ 30 ml/min/1,73 m² vrátane dialyzovaných pacientov

Problémom v manažmente uvedenej skupiny pacientov je prítomnosť vysokého rizika hypoglykémii [28] z dôvodu zníženého klírensu u inzulínu a výraznej variability glykémii. Hodnotenie metabolickej kompenzácie je zložitejšie najmä z dôvodu limitácie presnosti glykovaného hemoglobínu v pokročilom štádiu choroby obličiek. Obmedzený je aj výber antidiabetík, ktorých využitie je bezpečné pri glomerulárnej filtrácii ≤ 30 ml/min/1,73 m². Manažment liečby DM by mal byť ovplyvnený tým, že pacient so závažne zníženou glomerulárnou filtráciou má veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko, a preto by mali byť pridané do liečby antidiabetiká, ktoré majú dokázaný kardiovaskulárny benefit, aj keď ich efekt na glykemickú kompenzáciu je v danom štádiu choroby obličiek znížený. SGLT2i by mali byť preferovanou skupinou liečiv, ich pozitívom je nízke riziko hypoglykémii, a preukázaný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit aj u tejto skupiny pacientov. GLP-RA majú schopnosť redukovať mikroalbuminúriu a ich hypoglykemizujúci efekt bol preukázaný aj pri glomerulárnej filtrácii ≥ 15 ml/min/1,73 m², avšak ich komplexné dáta pre KV-benefit v danom štádiu zatiaľ nie sú dostupné. Využitie metformínu je kontraindikované. Využitie niektorých zástupcov z inhibítorov dipeptidyl-peptidázy (sitagliptín) je možné, avšak sú to liečivá s neutrálnym vplyvom na KV-riziko. Tiazolidindióny majú zachovaný hypoglykemizujúci účinok, no môžu zhoršiť srdcové zlyhávanie a retenciu tekutín, k čomu prispieva aj samotná progresia choroby obličiek, preto by nemali byť preferovanou voľbou. Deriváty sulfonylurey a inzulín by mali byť využívané len v prípade, že preferovanými skupinami liečiv nedosiahneme adekvátne zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu. V prípade diabetikov 1. typu sú možnosti liečby obmedzené len na inzulínoterapiu v intenzifikovanom režime.

Záver

Dôležitá rola diabetológa v skríningu mikroalbuminúrie je nespochybniteľná. Správna interpretácia močového nálezu stavia diabetológa do veľmi zodpovednej

pozície, keďže on býva väčšinou prvým špecialistom, ktorý môže ovplyvniť vývoj choroby obličiek včasným odoslaním pacienta k nefrológovi. Úzka spolupráca diabetológa s oftalmológom a neurológom je potrebná pri pátraní v etiológii zisteného močového nálezu z hľadiska prítomnosti ďalších chronických komplikácií DM. V manažmente diabetologickej choroby obličiek je nutný komplexný holistický prístup. Každý jeden pilier liečby je nevyhnutný a rovnako dôležitý pre dosiahnutie spomalenia progresie diabetologickej choroby obličiek a predídenie nutnosti iniciácie dialýzy. V kompetencii diabetológa nie je len ovplyvnenie metabolickej kompenzácie, ale aj ovplyvnenie ďalších rizikových KV-faktorov. Iniciačia liečby artériovej hypertenzie pridaním ACEi alebo ARB do liečby, a zároveň manažment dyslipidémie prostredníctvom statínov vedie k poklesu kardiovaskulárneho rizika pacienta. V súčasnosti je odbor diabetologickej jeden z najrýchlejšie rozvíjajúcich sa, čo je možné pozorovať na neustále pribúdajúcich nových molekulách v jednotlivých skupinách antidiabetík. Najmodernejšie antidiabetiká nie sú však len diabetologickými liečivami, ale aj nefrologickými a kardiologickými. Inhibítory SGLT2 by podľa odporúčaní KDIGO mali byť základom farmakologickej liečby a liekmi prvej línie pre ľudí s DM2T a CKD, a to bez ohľadu na glykémiu a albuminúriu. Aktuálne je preto spolupráca medzi špecialistami (diabetológ, nefrológ, kardiológ) kľúčová. Ideálnym prístupom v liečbe diabetu je výber liečiva po dohovore s iným špecialistom (nefrológom, kardiológom) tak, aby každý zo špecialistov nasadil liečivo zo skupiny antidiabetík podľa umožnenia zo strany indikačných a preskripčných obmedzení. Diabetológ sa následne vie prispôbiť danej liečbe a v prípade neprítomnej adekvátnej metabolickej kompenzácie upraviť liečbu pridaním ďalšieho z preferovaných antidiabetík z nefrologického hľadiska, ktorého preskripcia je priamo viazaná len na diabetológa. Inzulínoterapia, deriváty sulfonylurey a inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 by mali byť využívané len okrajovo, respektíve v prípade intolerancie preferovaných skupín antidiabetík, alebo nedosiahnutia želaných metabolickej kompenzácie. Komplementárnou spolupracou medzi jednotlivými špecialistami (kardiológ, nefrológ, diabetológ) vie pacient dostať v úplnom začiatku vzniku diabetologickej choroby obličiek tú najlepšiu liečbu, čím dochádza k výraznému ovplyvneniu dĺžky a kvality jeho života.

Literatúra

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011) 2022; 12(1): 7–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>>.
2. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* (2011) 2018; 8(1): 2–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.003>>.
3. Stevens PE, Levin A. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members]. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 825–830. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>>.

4. Parving HH, Mauer M, Fioretto P. Diabetic nephropathy. In: Brenner B (ed). Brenner and Rector's The Kidney. Vol. 1. Elsevier; Philadelphia 2012: 1411–1454.
5. Draznin B, Aroda VR, Bakris G et al. [American Diabetes Association Professional Practice Committee]. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S175–S184. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc22-S011>>.
6. Stempniewicz N, Vassalotti JA, Cuddeback JK et al. Chronic kidney disease testing among primary care patients with type 2 diabetes across 24 U.S. health care organizations. *Diabetes Care* 2021; 44(9): 2000–2009. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-2715>>.
7. Martinka E. 1.1 Klinické prejavy. In: Martinka E (Ed). Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2): 13–15.
8. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S124–S138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S011>>.
9. International Diabetes Federation. Diabetes facts and figures show the growing global burden for individuals, families, and countries. The IDF Diabetes Atlas (2021) reports that 10.5% of the adult population (20–79 years) has diabetes, with almost half unaware that they are living with the condition. Dostupné z WWW: <<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>>.
10. Afsheen Syeda US, Battillo D, Visaria A et al. The importance of exercise for glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med Open* 2023; 9: 100031 Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2023.100031>>.
11. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870–878. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011489>>.
12. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1577–1578. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1998>>.
13. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al. [FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators]. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6): 474–484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>>.
14. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. [FIGARO-DKD Investigators]. Cardiovascular events With finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(24): 2252–2263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>>.
15. Wanner C, Tonelli M. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members]. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1303–1309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.31>>.
16. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160(5): 785–794. e10. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.012>>.
17. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. [AURORA Study Group]. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>>.
18. Wanner C, Krane V, Marz W et al. [Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie (4D) Study Group]. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27(4): 259–266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000080241>>.
19. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. [AURORA Study Group]. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>>.
20. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 643–648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>>.
21. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group]. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5S): S1–S123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>>.
22. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
23. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. [CREDESCENCE Trial Investigators]. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
24. Shi FH, Li H, Shen L et al. Appraisal of non-cardiovascular safety for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1066. <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01066>>.
25. International Diabetes Federation. Diabetes facts and figures show the growing global burden for individuals, families, and countries. The IDF Diabetes Atlas (2021) reports that 10.5% of the adult population (20–79 years) has diabetes, with almost half unaware that they are living with the condition. Dostupné z WWW: <<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>>. ROVNÁKÁ S CIT. 9.
26. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 138(25): 2908–2918. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036418>>.
27. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(10): 653–662. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)>.
28. De Boer IH, Alpers CE, Azeloglu EU et al. [Kidney Precision Medicine Project]. Rationale and design of the Kidney Precision Medicine Project. *Kidney Int* 2021; 99(3): 498–510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.039>>.
29. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
30. MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 4. 2024 – 30. 4. 2024. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>>.
31. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 777861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.777861>>.