
Diabetes og kronisk nyresykdom

KLINISK OVERSIKT

JULIAN EEK MARIAMPILLAI

jemariampillai@gmail.com

Medisinsk klinikk

Lovisenberg Diakonale Sykehus

Forfatterbidrag: idé samt utforming og revisjon av manuskriptet og figurer.

Julian Eek Mariampillai er dr.philos. og lege i spesialisering i indremedisin.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LENE VERNÅS HALVORSEN

Nyremedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: idé samt utforming og revisjon av manuskriptet.

Lene Vernås Halvorsen er spesialist i indremedisin og i nyresykdommer, overlege og klinisk ph.d.-stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE CECILIE LARSTORP

Avdeling for medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manuskriptet.

Anne Cecilie Larstorp er ph.d., spesialist i medisinsk biokjemi, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SONDRE HEIMARK

Nyremedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
og

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manuskriptet.

Sondre Heimark er lege i spesialisering i indremedisin og ph.d.-stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BÅRD WALDUM-GREVBØ

Nyremedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manuskriptet.

Bård Waldum-Grevbo er ph.d., spesialist i indremedisin og i nyresykdommer og er overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra AstraZeneca (produserer SGLT2-hemmeren dapagliflozin), Boehringer Ingelheim (produserer SGLT2-hemmeren empagliflozin), Novo Nordisk (produserer GLP-1-reseptoragonistene liraglutid og semaglutid), Bayer (produserer den ikke-steroidiske mineralokortikoidreseptorantagonisten finerenon) og Novartis (produserer ACE-inhibitoren benazepril og angiotensinreseptorblokkeren valsartan).

SVERRE ERIK KJELDSSEN

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
og

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: idé samt utforming og revisjon av manuskriptet og figurer.

Sverre Erik Kjeldsen er dr.med., spesialist i indremedisin og i hjertesykdommer og professor emeritus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorarer fra Getz Pharma (produserer SGLT2-hemmerne dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin), Intas-Vector (produserer angiotensinreseptorblokkeren

losartan, og ACE-inhibitoren ramipril), Merck KGaA (produserer SGLT2-hemmeren ertugliflozin), Sanofi-Aventis (produserer SGLT2-hemmeren tofogliflozin), Zydus Healthcare (produserer SGLT2-hemmerne dapagliflozin og kanagliflozin) og JB Chemicals and Pharmaceuticals.

GUDMUND NORDBY

Medisinsk klinikk

Lovisenberg Diakonale Sykehus

Forfatterbidrag: idé samt utforming og revisjon av manuskriptet og figurer.

Gudmund Nordby er dr.med., MHA, spesialist i indremedisin og i nyresykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

AUD-ELDRID STENEHJEM

Nyremedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manuskriptet.

Aud-Eldrid Stenehjem er ph.d., spesialist i fysikalsk medisin og rehabilitering, i indremedisin og i nyresykdommer og er avdelingsleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JENS PETTER BERG

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

og

Avdeling for medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: utforming og revisjon av manuskriptet.

Jens Petter Berg er dr.med., spesialist i medisinsk biokjemi, professor og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han er medlem av Helsedirektoratets nasjonale fagråd for diabetes.

AUD HØIEGGEN

Nyremedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

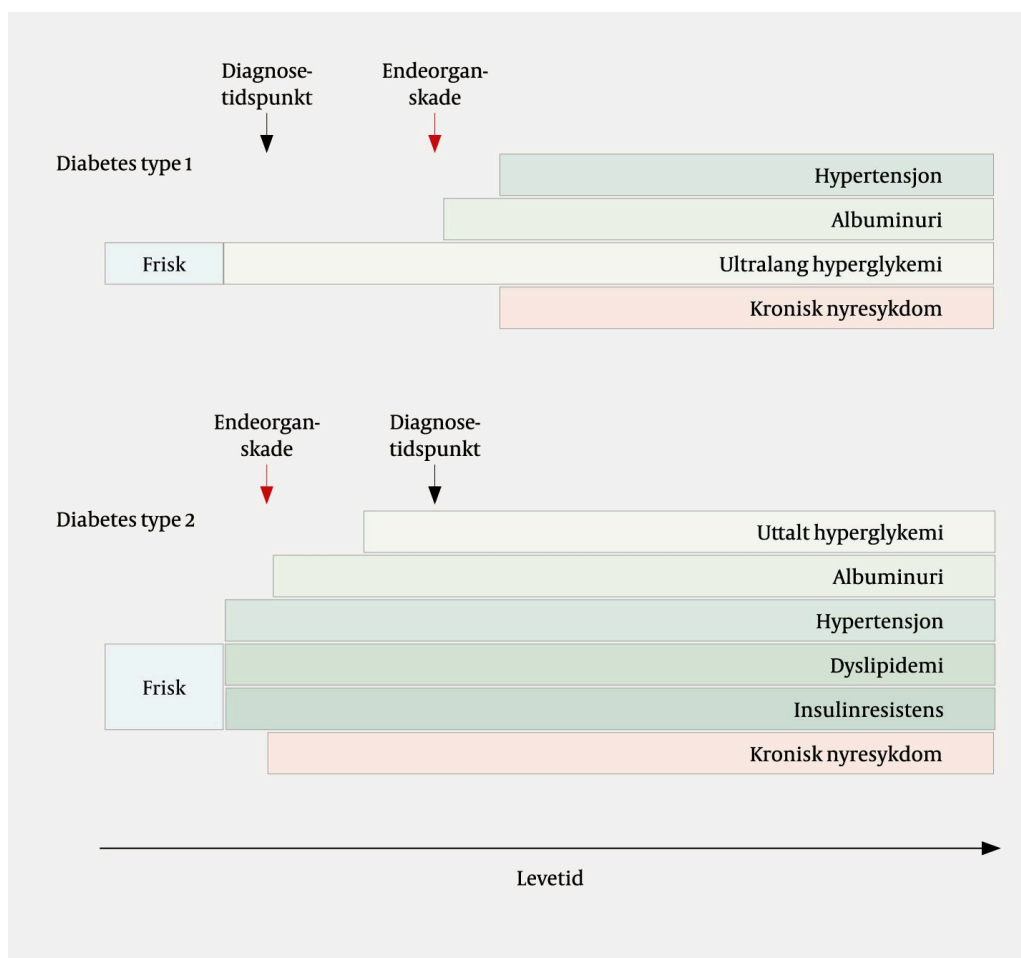
Forfatterbidrag: idé samt utforming og revisjon av manuskriptet.
Aud Høieggen er ph.d., spesialist i indremedisin og i nyresykdommer, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra AstraZeneca (produserer SGLT2-hemmeren dapagliflozin)

Kronisk nyresykdom er en av de alvorligste komplikasjonene til diabetes. En av utfordringene i oppfølgingen av pasienter med diabetes er å oppdage tegn på nyresykdom. Nyere forskning viser at det er flere legemidler med nyrebeskyttende effekter. I denne kliniske oversiktsartikkelen presenterer vi markører brukt i oppfølgingen av pasienter med diabetes og kronisk nyresykdom og nye behandlingsmuligheter.

Forekomsten av type 1- og type 2-diabetes øker. Diabetes er beheftet med en rekke komplikasjoner til hyperglykemi, der nyresykdom er blant de alvorligste. Kunnskap om nyresykdom ved diabetes er nyttig for enhver kliniker grunnet tilstandens omfang og fordi komorbiditeter og følgetilstander håndteres innenfor forskjellige spesialiteter. Man bør differensiere mellom nyresykdom hos pasienter med diabetes og diabetisk nyresykdom. Årsaken til nyresykdom hos pasienter med diabetes er ofte multifaktoriell, der særlig forandringer som følge av hypertensjon er fremtredende, i tillegg til forandringer som følge av hyperglykemi. I denne artikkelen omtales diabetisk nyresykdom som nefropati man ser som følge av grunnsykdommen diabetes og som har distinkte histologiske funn ved nyrebiopsi (diabetesnefropati).

Selv om man ser likheter i komplikasjoner og endeorganskade ved type 1-diabetes og type 2-diabetes, vil mekanismen bak de to sykdommene medføre forskjellig utvikling i assosiert nyresykdom. Pasienter med type 1-diabetes vil etter diagnostidspunkt være eksponert for varierende grad av hyperglykemi og kan etter flere år utvikle tegn på nyresykdom, som albuminuri og hypertensjon. Til forskjell eksponeres pasienter med type 2-diabetes for risikofaktorer for diabetes, kardiovaskulær sykdom og nyresykdom i flere år *før* hyperglykemi påvises, med påfølgende diabetesdiagnose (figur 1).



Figur 1 Stilisert fremstilling av utvikling av endeorganskade og kronisk nyresykdom hos pasienter med diabetes type 1 og type 2, og typiske sykdomsforløp. Svart pil indikerer diagnosetidspunkt for diabetes uavhengig av type. Rød pil indikerer påvisbar endeorganskade. Tidsmessig relasjon kan ikke direkte sammenliknes mellom diabetes type 1 og diabetes type 2.

Ved type 1-diabetes er diabetesnefropati den vanligste assosierte nyresykdommen. Pasienter med type 2-diabetes kan utvikle tilsvarende forandringer i nyrene, som kan være til stede allerede ved diagnosetidspunktet. Likevel er det minst like vanlig med andre årsaker til nyresykdom hos disse pasientene, som eksempelvis hypertensiv nefrosklerose. Et materiale bestående av pasienter med enten type 1-diabetes eller type 2-diabetes viste at andre årsaker enn diabetesnefropati var til stede hos over 60 % av pasientene [\(1\)](#). Det illustrerer grunnen til at det er fornuftig å skille mellom diabetisk nyresykdom og nyresykdom ved diabetes.

I denne kliniske oversiktsartikkelen presenteres markører for oppfølging av pasienter med diabetes og kronisk nyresykdom, samt nye behandlingsmuligheter. Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av litteratur, norske og internasjonale retningslinjer samt forfatterens kliniske erfaring.

Markører

De fleste markører brukt i oppfølging av henholdsvis kronisk nyresykdom og diabetes er godt etablerte. Mange av markørene angir grad av sykdomsprogresjon, men både blodsukkernivå, albuminuri, estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) og blodtrykk er også viktige markører for prognose. Det er viktig å være klar over at det er utfordringer ved bruk av noen av disse markørene hos pasienter med både diabetes og kronisk nyresykdom.

Uavhengig av type diabetes vil tidlig behandling av blodglukose til ønsket område være av de viktigste tiltakene for å forhindre utvikling av diabetisk nyresykdom og relaterte komplikasjoner. HbA1c som mål på gjennomsnittlig blodglukosekonsentrasjon de siste 2–3 månedene brukes rutinemessig i oppfølging av pasienter med diabetes, men tolkningen av verdiene kan være vanskelig ved kronisk nyresykdom.

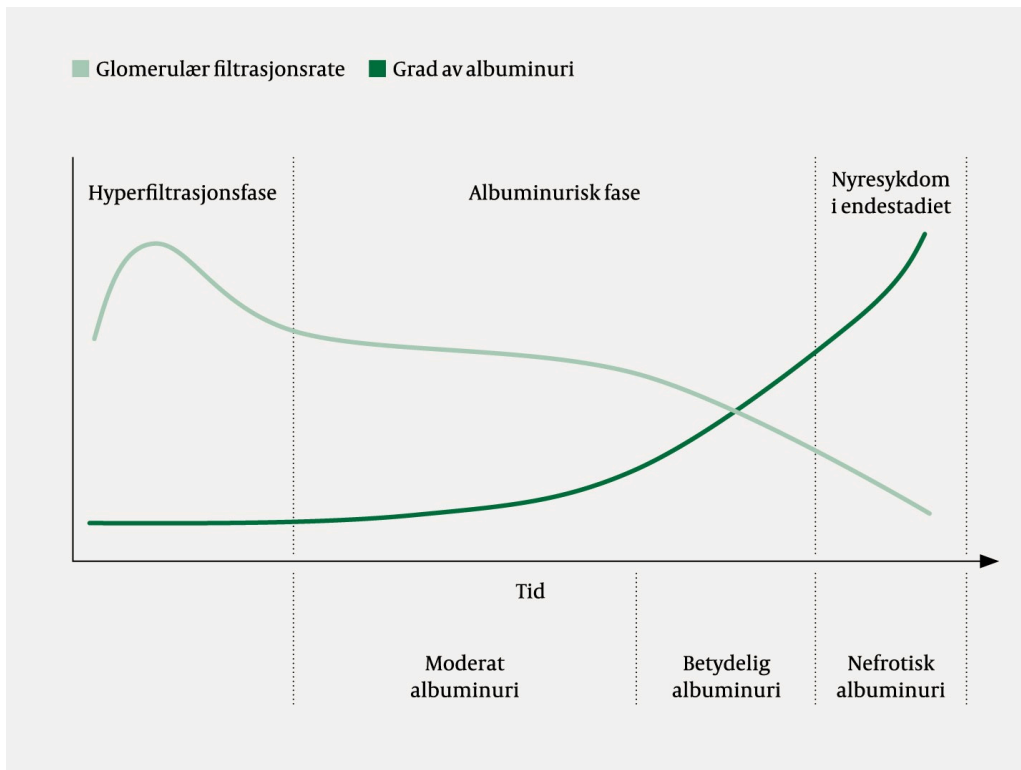
Ved estimert eGFR $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vil målingene være beheftet med skjevheter som kan gi verdier som ikke samsvarer like godt med pasientens gjennomsnittlige blodglukosekonsentrasjon. Validering mot kontinuerlig blod- eller vevsglukosemålinger eller repeterte blodglukosemålinger er derfor viktig for å vurdere grad av samsvar mellom metodene. De fleste pasienter vil ha HbA1c på $< 53 \text{ mmol/mol}$ som et behandlingsmål (2). Ved økende grad av kronisk nyresykdom (stadium 3b og høyere) kan behandlingsmålet være høyere, men som regel $< 64 \text{ mmol/mol}$ (2, 3). Behandlingsmålet må vurderes ved oppstart av antidiabetisk behandling og kontinuerlig revurderes gjennom oppfølgingen.

En annen viktig modifiserbar risikofaktor for progresjon av kronisk nyresykdom er hypertensjon, som også uten diabetes er den viktigste risikofaktoren for sykdom og død. Behandlingsmål for pasienter med diabetes spriker noe i ulike internasjonale retningslinjer, men stort sett anbefales et behandlingsmål omkring $< 130/80 \text{ mmHg}$ dersom godt tolerert, slik som anført i de nye europeiske retningslinjer (4). De norske, konsensusbaserte retningslinjene anbefaler et mål på $135/85 \text{ mmHg}$ hos alle pasienter med diabetes, men behandlingsmål på $< 130/80 \text{ mmHg}$ bør vurderes ved samtidig nyresykdom (2).

Reduksjon av albuminuri er viktig for å bremse progresjon av all kronisk nyresykdom, da albuminuri i seg selv er nefrotoksisk. Albuminuri måles i morgenurinprøve som ratio mellom albumin og kreatinin (u-AKR). Moderat albuminuri (u-AKR 3–29 mg/mmol, tidligere kalt mikroalbuminuri) er det første tegnet på diabetesnefropati. Alle med diabetes bør få undersøkt urinen for albumin med u-AKR minst årlig fra fem år etter tidspunkt for diagnosen type 1-diabetes og fra diagnosetidspunkt hos personer med type 2-diabetes.

Estimert glomerulær filtrasjonsrate og albuminuri er veletablert i risikostratifiseringen av kronisk nyresykdom. Det anbefales primært å bruke CKD-EPI-formelen (5) med kreatinin, eller cystatin C ved avvikende muskelmasse (6). Graden av albuminuri er både et mål på nyreskade og en prediktor for senere kardiovaskulær sykdom og kronisk nyresykdom (7) og bør

brukes sammen med eGFR i risikoevalueringen (6). En utfordring ved diabetisk nyresykdom er påvisning av nyreskade før det forekommer moderat albuminuri. Glomerulær hyperfiltrasjon grunnet dilatasjon av afferent arteriole vil kunne gi supranormal eGFR i denne fasen (figur 2), noe som sjelden fanges opp med de vanlige biokjemiske markørene tidlig i forløpet. Det finnes få biomarkører som kan påvise sykdom så tidlig eller predikere senere økt risiko (8).



Figur 2 Skjematisk fremstilling av utvikling av glomerulær filtrasjonsrate og albuminuri ved progredierende kronisk nyresykdom.

Risikohåndtering hos pasienter med diabetes og kronisk nyresykdom handler om mer enn å forhindre progresjon av nyresykdommen. Det er større risiko for å dø av makrovaskulære komplikasjoner til diabetes enn progrediering til endestadium av nyresykdom (9). Mange av risikofaktorene for forverring av nyresykdom er overlappende med kardiovaskulære risikofaktorer. Behandling av kronisk nyresykdom ved diabetes krever derfor en helhetlig tilnærming med fokus på kardiorenal risikoreduksjon og tidlig og varig kontroll av risikofaktorer.

Behandlingsalternativer

Den eneste nyrebeskyttende behandlingen ut over blodtrykkskontroll og glykemisk kontroll var i mange år hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere (ARB), som er sidestilt i norske retningslinjer (2), er fortsatt essensielt i behandlingen av albuminuri. Ved etablert nyresykdom er det viktig å senke albumin/kreatinin-ratioen i urin til under 70 mg/mmol (total proteinuri < 1 g/døgn). Behandling med ACE-

hemmere og angiotensinreseptorblokkere bidrar til å senke både det systemiske blodtrykket og det intraglomerulære filtrasjonstrykket og reduserer dermed albuminuri.

De siste årene har nye antidiabetiske medikamenter blitt utviklet, og det er funnet gunstige effekter ut over blodglukosesenkende effekter for både GLP-1-reseptoragonistene (10) og SGLT2-hemmerne (11) samt renoprotektive effekter av ikke-steroider mineralokortikoidreseptorantagonister (12). Hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet og bruk av ikke-steroider mineralokortikoidreseptorantagonister er viktig ved både type 1- og type 2-diabetes, mens behandling med GLP-1-reseptoragonister og SGLT2-hemmere først og fremst er forbeholdt pasienter med type 2-diabetes (3). Det er nylig utarbeidet en veileder for hvilke pasienter med kronisk nyresykdom som skal henvises til nefrolog (13), og oppstart av noen av de nye behandlingsoalternativene bør gjøres i samarbeid med spesialist i indremedisin.

GLP-1-reseptoragonister

GLP-1-reseptoragonister er primært brukt som antidiabetikum, men enkelte medikamenter i denne gruppen har også indikasjon for bruk ved overvekt og fedme. Bruk av GLP-1-reseptoragonister reduserer både forekomsten av kardiovaskulær sykdom og kronisk nyresykdom, og effektene ser ut til å være gjeldende på tvers av medikamentgruppen (10). De fleste studiene med GLP-1-reseptoragonister har kardiovaskulære hendelser som primærendepunkt, og den gunstige effekten på nyresykdom ser ut til i stor grad å skyldes reduksjon av albuminuri (14, 15). En stor metastudie viste 21 % redusert risiko for et sammensatt renalt endepunkt ved bruk av GLP-1-reseptoragonist (hasardratio 0,79; 95 % konfidensintervall (KI) 0,73 til 0,87, NNT = 47) (10).

Mekanismene bak de nyrebeskyttende egenskapene til GLP-1-reseptoragonistene er ikke helt redegjort for. Det finnes indirekte effekter som medieres via bedret glykemisk kontroll og vektreduksjon. Det er også funnet direkte effekter på nyrene, der GLP-1-reseptoragonister er antiinflammatoriske, reduserer oksidativt stress og stimulerer natriuresen, med påfølgende bedret glomerulær hemodynamikk (16).

SGLT2-hemmere

SGLT2-hemmere hemmer natriumglukose-kotransportøren i nefronets proksimale tubuliceller, som resulterer i økt glukosuri. Dette medfører lavere blodglukose, men også et ofte ønsket kaloritap. Det sees en ledsagende osmotisk diurese og natriurese, som bidrar til redusert blodtrykk. Man har ikke fullt ut kartlagt hva som ligger til grunn for den beskyttende effekten ved nyresykdom, men økt natriumkonsentrasjon i distale tubuli vil registreres av jukstaglomerulære celler og lede til normalisering av kationus i afferent arteriole via den tubuloglomerulære tilbakekoblingsmekanismen. Dette vil redusere glomerulær hypertensjon og hyperfiltrasjon. Videre er det blant annet antydnet antiinflammatoriske og antifibrotiske egenskaper ved SGLT2-hemmere samt at redusert glukosereabsorpsjon medfører lavere oksygenbehov og opphever en relativ hypoksi (17).

Flere studier har vist gunstige effekter av SGLT2-hemmere på renale endepunkter hos pasienter med type 2-diabetes (18–20). CREDENCE-studien (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) var den første studien der man så på primære renale endepunkter hos pasienter med type 2-diabetes og nefropati. Studien viste redusert albuminuri og mindre tap av nyrefunksjon hos deltakere som mottok kanagliflozin (NNT 28 (95 % KI 19 til 54) for et sammensatt nyreendepunkt; hasardratio 0,60 (95 % KI 0,48 til 0,76) vedrørende dobling av s-kreatininverdi) (11).

I 2020 kom resultater av DAPA-CKD-studien (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease), hvor man så tilsvarende endringer hos pasienter med og uten diabetes med albuminuri og eGFR i området 25–75 mL/min/1,73 m² (21). Studien viste en hasardratio på 0,61 (95 % KI 0,51 til 0,72, absolutt risikoreduksjon 0,053, NNT 19 (95 % KI 15 til 27)) for et sammensatt endepunkt av nyresykdom og kardiovaskulær død, med tilsvarende trend for utelukkende renale endepunkter. Tilsvarende resultater er nylig publisert for SGLT2-hemmeren empagliflozin og indikerer effekter på tvers av ulike SGLT2-hemmere (22).

Etter oppstart med SGLT2-hemmere ser man en rask og vedvarende reduksjon av albuminuri og et lite fall i glomerulær filtrasjonsrate. Denne initiale reduksjonen av glomerulær filtrasjonsrate er reversibel og fører på sikt til mindre reduksjon av nyrefunksjonen. Gjennomsnittlig reduksjon i eGFR etter oppstart av SGLT2-hemmer i CREDENCE-studien (3,72 mL/min/1,73 m² etter tre uker) og DAPA-CKD-studien (3,97 mL/min/1,73 m² etter to uker) er godt innenfor akseptable verdier, og oppstart av SGLT2-hemmere vil sjelden gi negative konsekvenser for nyrefunksjonen. Det er likevel viktig å være klar over sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger, der euglykemisk ketoacidose er blant de alvorligste. SGLT2-hemmere må derfor seponeres før større operasjoner eller ved akutt sykdom og skal være forbeholdt pasienter med type 2-diabetes.

Det er etter hvert god evidens for at SGLT2-hemmere har gunstig effekt ved nyresykdom, og det kan virke som at denne typen legemidler reduserer progresjon av nyresykdom i større grad enn GLP-1-reseptoragonister (23). Det må presiseres at GLP-1-reseptoragonister foreløpig ikke er undersøkt med henblikk på primært renalt endepunkt.

Ikke-steroide mineralkortikoidreseptorantagonister

Mineralkortikoidreseptorantagonister har antiproteinuriske effekter hos pasienter med kronisk nyresykdom ut over det som sees ved bruk av ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere (24). Bruken av mineralkortikoidreseptorantagonister er godt etablert behandling ved hypertensjon og venstre ventrikkel-svikt, men kan forårsake hyperkalemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Til forskjell gir de nye ikke-steroide mineralkortikoidreseptorantagonistene mindre hyperkalemi (25), men har fortsatt antiproteinurisk effekt (26).

I to randomiserte studier ble effektene av finerenon sammenliknet med placebo hos pasienter med type 2-diabetes og nyresykdom, der alle allerede benyttet ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere (12, 27). Finerenon reduserte både progresjon av nyresykdom og forekomsten av kardiovaskulær sykdom.

Avsluttende betraktninger

Veletablert nyrebeskyttende behandling ved diabetes og kronisk nyresykdom kan nå suppleres med nye medikamenter. Som i all forebyggende behandling er det nødvendig å komme tidlig til, og noe av det viktigste vi kan gjøre er å etablere et godt samarbeid mellom fastlege og indremedisiner for å sikre tidlig diagnose og intervensjon. Grunnpilarene i behandling og forebygging av diabetisk nyresykdom vil fortsatt være god kontroll av blodglukose, blodtrykk og albuminuri samt forebyggende behandling for kardiovaskulær sykdom. Videre er det viktig at pasienter med diabetes og kronisk nyresykdom vurderes for behandling med GLP-1-analoger, SGLT2-hemmere og ikke-steroider mineralokortikoidreseptorantagonister i tillegg til hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1718–24. [PubMed][CrossRef]
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes> Lest 29.4.2023.
3. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45: 3075–90. [PubMed][CrossRef]
4. Mancia G, Kretz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023 doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. [PubMed][CrossRef]
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12. [PubMed][CrossRef]
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of

chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.

7. Hallan S, Astor B, Romundstad S et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490–6. [PubMed] [CrossRef]
8. Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A et al. Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. *Eur Heart J* 2023; 44: 1112–23. [PubMed] [CrossRef]
9. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225–32. [PubMed][CrossRef]
10. 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 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–62. [PubMed][CrossRef]
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306. [PubMed][CrossRef]
12. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219–29. [PubMed][CrossRef]
13. Norsk nyremedisinsk forening. Veileder for samhandling om pasienter med kronisk nyresykdom.
http://nephro.no/veileder/CKD_veileder_fastleger_NNF_NFA_feb2023.pdf
Lest 16.3.2023.
14. Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 188–93. [PubMed][CrossRef]
15. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–85. [PubMed][CrossRef]
16. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17: 227–44. [PubMed][CrossRef]
17. Salvatore T, Galiero R, Caturano A et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 3651. [PubMed][CrossRef]

18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28. [PubMed][CrossRef]
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57. [PubMed][CrossRef]
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57. [PubMed][CrossRef]
21. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. [PubMed][CrossRef]
22. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117–27. [PubMed][CrossRef]
23. Cao H, Liu T, Wang L et al. Comparative efficacy of novel antidiabetic drugs on cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1448–57. [PubMed][CrossRef]
24. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019; 37: 2307–24. [PubMed][CrossRef]
25. Pitt B, Kober L, Ponikowski P et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2453–63. [PubMed][CrossRef]
26. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 884–94. [PubMed][CrossRef]
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252–63. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 29. august 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0822
Mottatt 23.12.2022, første revisjon innsendt 26.1.2023, godkjent 29.4.2023.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. juli 2026.