

## Statusartikel

# Hyperglykæmi hos personer med diabetes og kronisk nyresygdom

Julie Maria Bøggild Brøsen<sup>1</sup>, Tobias Bomholt<sup>2</sup>, Rikke Borg<sup>3, 4</sup>, Frederik Persson<sup>5</sup> & Ulrik Pedersen-Bjergaard<sup>1, 4</sup>

1) Endokrinologisk og Nefrologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital – Hillerød, 2) Nefrologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 4) Institut for Klinisk Medicin, SUND, Københavns Universitet, 5) Steno Diabetes Center Copenhagen

Ugeskr Læger 2024;186:V01240051. doi: 10.61409/V01240051

### HOVEDBUDSKABER

- Monitorering og behandling af hyperglykæmi ved diabetes og kronisk nyresygdom (CKD) er vanskeligt.
- Blodsuktermålinger og kontinuerlig glukosemonitorering er et vigtigt supplement til HbA<sub>1c</sub> ved diabetes og CKD.
- Glykæmiske behandlingsmål og glukosesænkende behandling bør individualiseres og revideres løbende, når nyrefunktionen aftager.

Diabetes er den hyppigste årsag til kronisk nyresygdom (chronic kidney disease (CKD)), og mange personer med diabetes vil udvikle CKD og nedsat nyrefunktion i løbet af deres sygdom [1, 2].

Graden af CKD baseret på estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) klassificeres efter Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) nomenklatur (Tabel 1) [3].

**TABEL 1** Gradering af kronisk nyresygdom (CKD) baseret på estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR).

| CKD-grad                                       | eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> |
|--|----------------------------------|
| G1   | ≥ 90                             |
| G2   | 60-89                            |
| <i>Grupper omhandlet i denne statusartikel</i> |                                  |
| G3a  | 45-59                            |
| G3b  | 30-44                            |
| G4   | 15-29                            |
| G5 <sup>a</sup>                                | < 15                             |

a) Inkluderer ikke patienter i dialysebehandling.

Ved relativt bevaret nyrefunktion (eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) er HbA<sub>1c</sub> en valid markør for den glykæmiske kontrol, og den glukosesænkende behandling er den samme som hos personer uden CKD. Ved CKD 3-5 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kan den glykæmiske kontrol være udfordret af, at gængse glukosesænkende behandlinger og HbA<sub>1c</sub> påvirkes, og fordi CKD (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) per se øger risikoen for hypoglykæmi [4, 5]. Ved CKD 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) indtræder en række patofysiologiske forandringer, som yderligere påvirker validiteten af HbA<sub>1c</sub> og begrænser validiteten som markør for glykæmisk kontrol [4]. Samtidig begrænses anvendelsen og effekten af flere glukosesænkende behandlinger. Det udgør et behandlingsdilemma, da intensiv glykæmisk kontrol bedømt med HbA<sub>1c</sub> reducerer udvikling og progression af CKD [6]. Kombinationen af nedsat validitet af HbA<sub>1c</sub>, begrænsede glukosesænkende behandlingsmuligheder og den øgede risiko for hypoglykæmi udfordrer behandlingen af hyperglykæmi hos personer med diabetes og CKD 3-5 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Denne artikel omhandler personer med diabetes og CKD 3-5 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inden dialysestadiet og har til formål at skabe et samlet overblik over mulighederne for glykæmisk monitorering og glukosesænkende behandlinger i denne patientpopulation.

## GLYKÆMISK MONITORERING VED KRONISK NYRESYGDOM

HbA<sub>1c</sub> er den mest benyttede markør til vurdering af glykæmisk kontrol og er associeret med udvikling og progression af sendiabetiske komplikationer [6]. Glukose hæfter sig afhængigt af glukosekoncentrationen på hæmoglobinmolekylet over erythrocyttens gennemsnitlige levetid på 120 dage. Derfor afspejler HbA<sub>1c</sub> de seneste 8-12 ugers gennemsnitlige plasmaglukose [7]. Sammenhængen med plasmaglukose er afhængig af normal erythrocytlevetid. Ved CKD 4-5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) er erythrocytlevetiden nedsat, og anæmi forekommer hyppigt pga. jernmangel og erythropoietininsufficiens [8]. Ved behandling med erythropoietinstimulerende medikamenter og jernsubstitution er HbA<sub>1c</sub>-niveauet falsk lavt, fordi behandlingerne øger forekomsten af unge ikkeglykerede erythrocytter [7-9]. Derfor vil HbA<sub>1c</sub>-målinger oftest give en underestimering af

plasmaglukoseniveauet ved CKD 4-5, hvilket kan betyde, at patienten ikke opnår det ønskede glykæmiske mål, hvis man udelukkende ser på HbA<sub>1c</sub>-niveauet.

## Blodglukosemonitorering

Blodglukosemonitorering (BGM) udføres af patienterne som fingerpriktest. BGM måler og afspejler plasmaglukoseniveauet i kapillærblod. Uanset CKD er BGM-målinger enkeltstående øjeblikksbilleder af plasmaglukoseniveauet. På trods af hyppige målinger kan man stadig overse høje og lave udsving i plasmaglukoseniveauet og natlig hypoglykæmi [10, 11]. Hyppige målinger kan være forbundet med ubehag for nogle personer, men BGM er den mest udbredte måde at selvmonitorere plasmaglukose på, og hyppig BGM er et vigtigt supplement til måling af HbA<sub>1c</sub> i evalueringen af den glykæmiske kontrol.

## Kontinuerlig glukosemonitorering

Kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) er i Danmark godkendt som en del af behandlingen ved type 1-diabetes [12]. CGM angiver en glukoseværdi hvert 5.-15. minut, og med et modtagerdevice eller en smartphone kan brugeren aflæse sin glukoseværdi i realtid og få et indblik i glukoseniveauer i løbet af dagen. CGM kan give alarmer ved høje eller lave glukoseværdier og give et indblik i den glykæmiske kontrol i løbet af natten [13]. CGM kan være mindre præcis end BGM, især ved lave værdier. Andre begrænsninger er afbrydelser i forbindelsen mellem CGM-sensor og modtagerdevice, trykartefakter og tidsforsinkelser imellem CGM-glukose og plasmaglukose [14].

## Anbefaling

Ved CKD 3b-5 (eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kan det være vanskeligt at bedømme den glykæmiske kontrol alene ud fra HbA<sub>1c</sub>, og man bør supplere med hyppig BGM eller overveje CGM, især ved insulinbehandling. Dette for at sikre, at man ikke ændrer i behandlingen på baggrund af en falsk lav HbA<sub>1c</sub>-koncentration, samt for at sikre at der ikke forekommer hypoglykæmi.

## GLYKÆMISKE BEHANDLINGSMÅL

HbA<sub>1c</sub> er den anbefalede metode til monitorering af overordnet glykæmisk kontrol hos personer med diabetes. I ACCORD-studiet fra 2008 viste det sig, at intensiv reduktion af plasmaglukoseniveauet hos personer med type 2-diabetes og CKD medførte (uanset CKD-grad) en øget forekomst af alvorlig hypoglykæmi samt kardiovaskulær mortalitet og mortalitet af alle årsager [15].

Det overordnede glykæmiske behandlingsmål for personer med CKD er en HbA<sub>1c</sub>-værdi på 53 mmol/mol. Det anbefales dog at individualisere det glykæmiske mål til 53-69 mmol/mol, især hvis der er behov for insulinbehandling. Individualiseringen bør bero på en vurdering af alder, komorbiditet, risiko for hypoglykæmi og individuelle præferencer [2-4, 16, 17].

## GLUKOSESÆNKENDE BEHANDLING VED KRONISK NYRESYGDOM

CKD øger risikoen for hypoglykæmi [4]. Det samme gælder en række andre faktorer, der er kendetegnende for mange af personerne med CKD: høj alder, langvarig diabetes, kardiovaskulær sygdom, demens og psykisk sygdom. Nedsat føling ved hypoglykæmi er også en væsentlig risikofaktor [18]. Ved type 2-diabetes bør insulin generelt være sidste valg, medmindre andet taler for. Det er vigtigt at afdække evnen til selvmonitorering af plasmaglukose, relevant ageren ved hypoglykæmi og personlige præferencer. Endelig bør den forventede restlevetid have indflydelse på valget af behandling [1, 19].

## Type 2-diabetes

### *Metformin*

Metformin er hjørnестenen i den glukosesænkende behandling hos personer med CKD 1-3 (eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Metformin udskilles renalt, hvorfor dosis skal reduceres i forhold til eGFR: Ved eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> startes på 500-850 mg dagligt, og efter syv dage øges med 500 mg pr. dag til maks. dosis på 2.000 mg i døgnet. Ved eGFR 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> skal man starte med 500 mg dagligt og optitrere til maks. 1.000 mg dagligt. Metformin skal seponeres ved eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [3]. Den alvorligste risiko ved behandling med metformin hos personer med CKD er risikoen for metformininduceret laktacidose. Vi anbefaler, at man instruerer sine patienter i at holde pause med metformin ved interkurrent sygdom.

### *SGLT2-inhibitor*

SGLT2-inhibitorbehandling skal ifølge guidelines pga. den nyrebeskyttende effekt iværksættes samtidig med metforminbehandlingen uafhængigt af HbA<sub>1c</sub>-niveauet hos personer med type 2-diabetes og albuminuri og/eller CKD 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og kan fortsættes frem til dialysestart. Når man starter behandlingen med SGLT2i, kan der ses et reversibelt fald i eGFR på ca. 10%. Da behandlingen fremstår sikker, anbefales ikke længere kontrol af biokemi efter opstart. Det er vigtigt ikke at afbryde behandlingen pga. et fald i eGFR-niveauet, da det ikke har betydning for den kardiovaskulære eller nyrebeskyttende effekt på sigt [16, 20]. Dosis skal reduceres afhængigt af eGFR, som det fremgår af **Figur 1**. Ved CKD 3b-5 (eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sænker SGLT2i plasmaglukose i begrænset omfang, men har vedvarende kardiovaskulær og nyrebeskyttende effekt, hvorfor behandlingen skal fortsættes eller initieres uafhængigt af HbA<sub>1c</sub>-niveauet [16].

**FIGUR 1** Anbefalet dosering af glukosesænkende behandling ved kronisk nyresygdom.

| Antidiabetika    |               | eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>                               |         |            |           |         |
|------------------|---------------|---|---------|------------|-----------|---------|
| Klasse           | Indholdsstof  | > 90  | 89 - 60 | 59 - 30    | < 30      | Dialyse |
| <b>Metformin</b> | Metformin     | 1.000 mg × 2  |         | 500 mg × 2 |           |         |
| <b>SGLT2i</b>    | Canagliflozin | 300 mg × 1  |         | 100 mg × 1 |           |         |
|                  | Dapagliflozin | 10 mg × 1 <sup>a</sup>  |         |            |           |         |
|                  | Empagliflozin | 25 mg × 1 <sup>b</sup>  |         | 10 mg × 1  |           |         |
|                  | Ertugliflozin | 5-15 mg × 1   |         |            |           |         |
| <b>GLP1- RA</b>  | Dulaglutid    | 0,75-1,5 mg/uge   |         |            |           |         |
|                  | Liraglutid    | 0,6-1,8 mg/dag  |         |            |           |         |
|                  | Semaglutid    | 0,5-1 mg/uge  |         |            |           |         |
| <b>DPP-4i</b>    | Sitagliptin   | 100 mg × 1  |         | 50 mg × 1  | 25 mg × 1 |         |
|                  | Vildagliptin  | 50 mg × 2   |         | 50 mg × 1  |           |         |
|                  | Linagliptin   | 5 mg × 1  |         |            |           |         |
| <b>SU</b>        | Glimepirid    | 1-4 mg × 1  |         | Halvering  |           |         |
|                  | Gliclazid     | 30-120 mg × 1   |         | Halvering  |           |         |
| <b>Insulin</b>   | Alle typer    | <i>Individuel dosis – behov falder ofte med faldende eGFR</i> |         |            |           |         |

eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; GLP1-RA = glukagonlignende peptid 1-receptoragonist; i = hæmmer; SU = sulfonylurinstof.

a) Dapagliflozinbehandling kan påbegyndes ned til eGFR 25 ml/min.

b) Empagliflozin 10 mg kan påbegyndes ned til eGFR 20 ml/min.

■ Uændret dosis ■ Dosiskorrektion ■ Seponering

////// eGFR-niveau, hvor man kan overveje at fortsætte behandling.

Der er en øget risiko for genitale svampeinfektioner ved SGLT2i-behandling. Risikoen er højere for kvinder end for mænd. Risikoen for hypoglykæmi er meget lav, men stiger ved samtidig behandling med sulfonylurinstoffer eller insulin [16]. Der er en let øget forekomst af ketoacidose (euglykæmisk) ved SGLT2i-behandling, men det er dog en sjælden bivirkning [16].

### Glukagonlignende peptid 1-receptoragonister

Ud over en glukosesænkende effekt har glukagonlignende peptid 1-receptoragonister (GLP1-RA) en beskyttende kardiovaskulær effekt hos personer, som har type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom eller er i høj risiko for at få det [21]. GLP1-RA skal tillægges behandlingen hos personer, som enten har kardiovaskulær sygdom eller er i høj risiko for at få det, og som ikke har opnået deres individuelle glykæmiske mål på trods af metformin- og SGLT2i-behandling, eller hos dem, der ikke kan anvende disse [3]. Post hoc-analyser har vist en mulig nyrebeskyttende effekt af GLP1-RA-behandling [22].

GLP1-RA er en sikker og effektiv glukosesænkende behandling - også hos personer med CKD - hvis de initiale og oftest forbigående gastrointestinale gener kan tåles [3, 16]. GLP1-RA kan anvendes til og med CKD 4 (eGFR > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uden behov for dosisjusteringer [16]. Vi anbefaler dog opmærksomhed på doseringen af GLP1-RA ved eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hvor uræmi kan forårsage yderligere væggtab og gastrointestinale bivirkninger [4].

### DPP4-hæmmere

Brugen af DPP4-hæmmere hos personer med CKD er ganske udbredt. Der er ingen risiko for hypoglykæmi, men den glukosesænkende effekt på HbA<sub>1c</sub> beskeden (ca. 3-10 mmol/mol-reduktion i HbA<sub>1c</sub>), og der er ingen kardiovaskulær eller nyrebeskyttende effekt af behandlingen [3]. Dosis af sitagliptin og vildagliptin skal reduceres afhængigt af eGFR-niveauet pga. delvis renal udskillelse, mens linagliptin kan anvendes i uændret dosering [16].

### *Sulfonylurinstoffer*

Sulfonylurinstoffer kan anvendes i vanlig dosering ved eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, men dosis skal halveres ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og behandlingen skal seponeres ved eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pga. en øget risiko for alvorlig og langvarig hypoglykæmi [16]. Manglende dosisjustering ved aftagende nyrefunktion fører til mange indlæggelser pga. alvorlig hypoglykæmi [23]. Behandlingen skal seponeres ved samtidig behandling med insulin [19, 21].

### *Insulin*

Insulin kan gives uafhængigt af CKD og giver effektiv dosisafhængig glukosesænkning, men dosis skal ofte reduceres ved CKD 3-5 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pga. aftagende renal clearance af eksogent insulin og en aftagende renal glukoneogenese [17]. Den eneste signifikante bivirkning ved insulinbehandling er hypoglykæmi, og risikoen for hypoglykæmi er en kendt barriere for at opnå god glykæmisk kontrol [24]. Ved forekomst af hypoglykæmi bør man overveje dosisreduktion eller skift til andet insulinregime. Risikoen for især natlig hypoglykæmi kan nedsættes ved brug af de nye generationer af basalinsulinanaloger (insulin degludec og insulin glargin U100 & U300), som har vist sig sikre i behandlingen af diabetes hos personer med CKD uanset graden [19, 25-27]. Ligeledes er det påvist, at hurtigtvirkende (prandial/måltids-) insulinanaloger sammenlignet med humant insulin reducerer forekomsten af hypoglykæmi og giver bedre postprandial glykæmisk kontrol [17].

Der foreligger ikke konsensus om insulindosis ved CKD, men ofte anbefales en reduktion af insulindosis ved CKD 3-4 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) svarende til 25% og en yderligere reduktion ved CKD 4-5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) svarende til 50% [4, 17, 28]. Ved justering af behandlingen kan hyppigere BGM eller periodevis CGM være brugbare, fordi risikoen for hypoglykæmi er høj og validiteten af HbA<sub>1c</sub>-niveauet kan være lav ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Type 1-diabetes**

Den glukosesænkende behandling hos personer med type 1-diabetes er begrænset til insulin. Insulinbehandling kan fortsætte uafhængigt af nyrefunktionen, men monitorering og løbende justering af behandlingsmål og dosering er vigtig.

Anbefalet dosering af de glukosesænkende behandlinger i forhold til CKD fremgår af Figur 1.

### **ANBEFALING**

Få glukosesænkende behandlinger kan benyttes til behandling af hyperglykæmi hos personer med type 2-diabetes og CKD 3b-5 (eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ud over insulin, som kan benyttes uafhængigt af nyrefunktionen, er SGLT2-hæmmere og GLP-1RA muligheder ned til CKD 4 (eGFR > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og DPP4-hæmmere ned til CKD 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pga. en øget risiko for hypoglykæmi bør man så vidt muligt undgå sulfonylurinstoffer og kun benytte insulin ved utilstrækkelig effekt af andre præparater. Ved behandling med insulin bør det glykæmiske mål relaxeres, og dosis og regime løbende vurderes. Man bør sikre, at

patienten har mulighed for selvmonitorering af plasmaglukoseniveauet og er informeret om risikoen for hypoglykæmi og kan reagere adækvat herpå.

**Korrespondance** Julie Maria Bøggild Brøsen. E-mail: julie.maria.boeggild.broesen@regionh.dk

**Antaget** 13. marts 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 13. maj 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V01240051.

**doi** 10.61409/V01240051

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Hyperglycaemia in people with diabetes and chronic kidney disease

Assessment and treatment of hyperglycaemia in people with diabetes and chronic kidney disease (CKD) are challenging. In advanced CKD HbA<sub>1c</sub> can be unreliable, and treatment adjustments should be supported by other glucose measurements (e.g., continuous glucose monitoring (CGM) or blood glucose measurements). Glucose-lowering treatments should be evaluated based on CKD and an individualised assessment of risk factors especially hypoglycaemia. This review aims at providing an overview of the options for glycaemic monitoring and glucose-lowering treatments in people with diabetes and CKD.

## REFERENCER

1. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S191-S202. <https://doi.org/10.2337/dc23-S011>
2. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864-2883. <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
3. 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-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
4. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF et al. Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease. *Endocr Rev*. 2021;41(5):756-774. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa017>
5. Moen MF, Zhan M, Hsu VD et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1121-1127. <https://doi.org/10.2215/CJN.00800209>
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S et al. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
7. Selvin E, Sacks DB. Monitoring glycemic control in end-stage renal disease: what should be measured? *Clin Chem*. 2017;63(2):447-449. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.265744>
8. Ng JM, Cooke M, Bhandari S et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1c of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2310-2313. doi:10.2337/DC10-0917.
9. Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J et al. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(12):2167-2177.

- <https://doi.org/10.2337/dc10-0917>
10. Holt RIG, Devries JH, Hess-Fischl A et al. The management of type 1 diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-2625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
  11. Beck RW, Kollman C, Xing D et al. Outcome measures for outpatient hypoglycemia prevention studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):999-1004. <https://doi.org/10.1177/193229681100500423>
  12. [https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/kontinuerlig-glukosemaaling-cgm-og-flash-glukosemaaling-fgm-til-boern-unge-og-voksne/\(24-01-2024\)](https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/kontinuerlig-glukosemaaling-cgm-og-flash-glukosemaaling-fgm-til-boern-unge-og-voksne/(24-01-2024)).
  13. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 7. Diabetes technology: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(suppl\_1):S111-S127. <https://doi.org/10.2337/dc23-S007>
  14. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(Suppl 2):S2-13. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0417>
  15. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(3):649-659. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.296>
  16. Diabetisk nyresygdom ved type 2 diabetes. En retningslinje ved arbejdsgruppe under Dansk Nefrologisk Selskab. <https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/diabetisk-nyresygdom-i-t2dm/> (24. jan2024).
  17. Rajput R, Sinha B, Majumdar S et al. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127(127):10-20. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.02.032>
  18. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: Epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711-722. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.170>
  19. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with CKD: core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(5):728-736. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.023>
  20. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical implications of an acute dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1278-1280. <https://doi.org/10.2215/CJN.02480221>
  21. Mottl AK, Alicic R, Argyropoulos C et al. KDOQI US commentary on the KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):457-479. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.010>
  22. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103:772-781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>
  23. Schloot NC, Haupt A, Schütt M et al. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: how big is the problem? Which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(3):316-324. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2722>
  24. Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):937-948. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0822-9>
  25. Pieber TR, Bajaj HS, Heller SR et al. Impact of kidney function on the safety and efficacy of insulin degludec versus insulin glargine U300 in people with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the CONCLUDE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(2):332-336. <https://doi.org/10.1111/dom.14564>
  26. Kosjerina V, Carstensen B, Amadi H, Vistisen D. Glycaemic control, risk of hypoglycaemia and all-cause mortality in new users of second-generation basal insulin with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a nationwide register-based cohort study. *Diabetologia*. 2023;66(10):1908-1913. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05971-y>
  27. Dolores García de Lucas M, Avilés Bueno B, Rivas Ruiz F, Olalla Sierra J. Insulin degludec allows for better glycaemic control with a lower risk of hypoglycaemia in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108094. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108094>
  28. Galindo RJ, de Boer IH, Neumiller JJ, Tuttle KR. Continuous glucose monitoring to optimize management of diabetes in patients with advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(1):130-145. <https://doi.org/10.2215/CJN.04510422>