

Diabetesnefropati hos barn og unge: Screening og behandling

Hans-Jacob Bangstad¹

*Seksjon for endo- og nefrologi, Barneklubben, Kvinne-Barndivisjonen,
Oslo universitetssykehus, Ullevål, Oslo*

Innledning

Tidligere studier viste at ca 30-40 % av de med type 1 diabetes utviklet diabetisk nefropati. Senere undersøkelser fra Skandinavia tyder på at incidensen er minsket (1-3), bl.a. viste Skriverhaug at hos unge voksne som hadde fått diabetes før de var 15 år, var det etter 24 års diabetesvarighet kun 8% som hadde fått veldefinert nefropati, mens 15 % hadde mikroalbuminuri (3). Fremdeles risikerer minst 15% å utvikle nyresvikt og for tidlig død. Det siste særlig på grunn av hjertekarsykdom.

Hensikten med denne artikkelen, som i stor grad er basert på svenske (4) og internasjonale retningslinjer(5), er å fokusere på et for pediatere kvantitativt beskjedent problem, men som på lang sikt innebærer store konsekvenser for en med type 1 diabetes.

Den diabetiske nyresykdommen utvikler seg gjennom 5 stadier (6)

- I. Ved diagnosetidspunkt foreligger det ofte økt renal blodgjennomstrømning og ikke minst glomerulær hyperfiltrasjon. Disse forandringene er potensielt reversible, men kan bestå. Hyperfiltrasjon etter flere år med diabetes har vært ansett som en prediktor for tidlig nyreskade (7) uten at dette er helt avklart.
- II. En periode med normal albuminutskillelse, fremdeles økt GFR og lette morfologiske forandringer (økt basalmembrantykkelse i glomeruli).
- III. Etter ca 5 års diabetesvarighet og > 12 års alder kan en begynnende nefropati vise seg i form av persisterende mikroalbuminuri. Økt albuminutskillelse oppstår sjelden før puberteten, og om det gjør det og/eller før 5 år med diabetes, bør annen årsak enn diabetes utelukkes. Enkelte ungdommer har intermitterende mikroalbuminuri og den prognostiske betydningen er ukjent. Ca 30 % av ungdommer med lavgradig mikroalbuminuri vil oppnå normalisering av albuminutskillelsen uten intervensjon. Blodtrykk målt ved konvensjonelle metoder er oftest normalt ved påvist mikroalbuminuri, men øker gjerne etter noen år. Med 24timers blodtrykksmåling kan

¹: Hans-Jacob Bangstad, Barneklubben
Kvinne-Barndivisjonen
Oslo universitetssykehus, Ullevål
0407 Oslo
Tlf. 98241767
Fax 22118663
E-post: h.j.bangstad@medisin.uio.no.

imidlertid hypertensjon påvises tidlig. Blant annet ved manglende fysiologisk "dipping", dvs. mindre enn 10 % lavere BT om natten enn om dagen. Dyslipidemi og laboratoriemessige tegn til økt koagulabilitet ses vanligvis ved persisterende mikroalbuminuri.

- IV. Ved etablert nefropati ses persisterende albuminuri (albumin > 200 µg/min i gjentatte urinprøver). Det vil da vanligvis også foreligge hypertoni, retinopati og fallende GFR. Dersom pasienten ikke har retinopati, bør annen årsak til proteinurien enn diabetes utelukkes. Hvis ikke tiltak iverksettes, vil nyrefunksjonen gradvis svekkes og nyresvikt inntré innen 7 – 10 år.
- V. Terminal nyresvikt med behov for dialyse eller nyretransplantasjon

Faktorer av betydning for utvikling av diabetisk nyresykdom

Risikofaktorer for utvikling av etablert diabetisk nyresykdom er dårlig blodsukkerregulering fra diabetesdebut, høyt blodtrykk, arv (hypertoni, diabetisk nefropati), lang diabetesvarighet, røyking, dyslipidemi og påvist mikroalbuminuri. Den familiære opphopningen av diabetes nefropati skyldes sannsynligvis både genetik og felles oppvekstvilkår. Det er påvist essensiell hypertensjon og økt kardiovaskulær død blant foreldre til pasienter med diabetisk nefropati.

Høyt HbA1-nivå over lengre tid er en forutsetning for utvikling av diabetisk nefropati, men som antydning over, er den ikke den eneste faktoren. Intensivt insulinbehandling med bedret blodsukkerregulering demper imidlertid progresjonen av både funksjonelle og strukturelle nyreforandringer (8,9). Det er også vist at bedret blodsukkerregulering reduserer risikoen for utvikling av retinopati (10).

Høyt blodtrykk inklusive en økning av blodtrykket innefor normalområdet, er relatert til utvikling av mikroalbuminuri og øker per se nyreskaden og akselerer fallet i nyrefunksjon. Effektiv medikamentell blodtrycksbehandling av pasienter med etablert diabetisk nyresykdom kan forsinke denne negative utviklingen og er kanskje relativt viktigere enn bedret blodsukkerregulering (2). Også ved mikroalbuminuri og normotensjon vil medikamentell behandling ha en effekt, - dette er dog kun

vist hos voksne. Noe av forklaringen er senking av det intraglomerulære trykket, endring i filtrasjonsbarrieren inklusive podocytene samt hemning av den volumøkningen som skjer i nyreglomerulis mesangium (11,12).

Diagnoskriterier

Mikroalbuminuri

Økt utskillelse av albumin i urinen, mikroalbuminuri defineres som uAER (urinary albumin excretion rate) 20–200 µg/min. i natturin samlet under et definert tidsintervall – mest praktisk om natten (albuminkonsentrasjon x volum i ml/minutt). Som screeningmetode benyttes i økende grad A/K-ratio (albumin/kreatinin) (3-30 mg/mmol) i spoturin. Pga. at kvinner lavere kreatininkonsentrasjon i urinen benytter noen grensene 3,5 mg/mmol hos kvinner og 2,5 mg/mmol hos menn.

For diagnosen persisterende mikroalbuminuri kreves minst to patologiske verdier i tre påfølgende urinprøver i løpet av 6 måneder. Andre årsaker till økt albuminutskillelse skal utelukkes, - ikke-diabetesrelatert nyresykdom (f. eks. IgA- og poststreptokokkglomerulonefritt), urinveisinfeksjon, menstruasjon, kraftig fysisk aktivitet eller akutt sykdom med feber.

Albuminuri

Albuminuri defineres som uAER > 200 µg/min eller A/K-ratio > 30 mg/mmol i urinprøver i tråd med det som er anført over.

Hypertoni

Hypertoni defineres som systolisk og/eller diastolisk blodtrykk > 95 percentilen for alder, kjønn og lengde basert på målinger på minst 3 ulike dager. Grenseblodtrykk defineres tilsvarende som blodtrykk > 90 og < 95 percentilen. Det er særlig det systoliske blodtrykket som er relatert til pasientens lengde (13).

Blodtrykk målt ambulatorisk over 24 timer korrelerer med hypertensjonsrelaterte skader på hjerte og nyrer. Ettersom de tidligste BT-forandringene hos unge pasienter med diabetes først avsløres med denne metoden, bør den i økende grad benyttes. Ikke minst forbi det er vist at "white coat hypertension" påvises hos ca 1/3 av pasientene. Denne gruppen har normal 24-timer registrering og slipper unødvendig BT-oppfølgning og -

Tabell 1

Forslag till medikamentel behandling¹ av høyt blodtrykk og/eller mikroalbuminuri hos ungdommer med diabetes

- 1 Enalapril till normalstor tenåring 5 mg x 1, hvis ikke effekt øk dosen til 10 mg x 1. Antikonsepsjon til jenter.
- 2 Alternativ till enalapril; candesartan 8 mg x 1, ved behov økes til 8 mg x 2
- 3 Enalapril 10 mg x 1 + candesartan 8 mg x 1, ved behov økes til 8 mg x 2
- 4 Ved planlagt graviditet skiftes till metoprololsuccinat, begynn med 50 mg x 1, ved behov økes til 100 mg x 1

1: Før tablettbehandling settes inn og 3 uker senere: S-K, S-Kreatinin. Ved hyperkalemi eller > 20 % økning av s-kreatinin halveres medikamentdosen.

behandling. Ved påvist hypertensjon skal andre årsaker enn diabetisk nefropati utelukkes, koarktasjon, nyrearteriestenose, ikke-diabetisk nyresykdom og endokrine tilstander.

Hyperfiltrasjon

Normal nyrefunksjon (GFR) er ca 100-137 ml/minutt/1,73 m² avhengig av metode. Denne verdien er uavhengig av pasientens alder og størrelse. Etersom S-kreatinin er et relativt dårlig mål på nyrefunksjon er et alternativ å følge pasienten med formel GFR ($k \times \text{lengde}/s\text{-kreatinin}$, $k = 38$ for barn > 2 år, 32 for barn < 2 år). Iohexol-clearance er en presis metode, mens benyttes kun ved spesielle behov.

Antihypertensiv behandling

Behandling av høyt blodtrykk/mikroalbuminuri med "angiotensin-converting-enzyme inhibitor" (ACE-hemmere) samt angiotensin-receptor blokkere (ARB) er etablert behandling også hos unge med diabetes(5,14). Disse medikamentene motvirker på ulike måter effekten av angiotensin II. Midlene har en spesifikk nyrebeskyttende effekt som dels skyldes senkning av det intraglomerulære trykket (utover senkning av det systemisk trykket) og dels forhold knyttet til strukturelle forhold ("fibroseutvikling")(15).

Førstehandspreparat er en ACE-hemmer (Tabell 1). Men midlet skal ikke gis til unge kvinner uten samtidig antikonsepsjons p.g.a. risikoen for fosterskade. Tørrhosten er en doserelatert,

men hos ungdom en sjelden bivirkning. Angioødem (< 1/1000) og hyperkalemi kan forekomme. Moderat stigning i s-kreatinin kan forekomme, men en økning på < 20% tillegges ikke klinisk betydning. Et poeng er at økt insulinsensitivitet med hypoglykemi er beskrevet.

Ved manglende effekt eller kontraindikasjoner kan ARB gis (ev. kombinert med ACE-hemmer). Bivirkninger er som ved bruk av ACE-hemmer med unntak av tørrhoste, som ikke forekommer. Gode data foreligger ikke angående bruk av ARB hos barn og ungdom.

Vid graviditet gis en selektive beta-receptor-blokker. Forsiktighet bør utvises hos de få pasientene som opplever "maskerte" hypoglykemier p.g.a. nedsatt adrenalinrespons.

Det foreligger ikke studier som viser hvor lenge man fortsetter den medikamentelle behandlingen. Hos ungdommer kan det være aktuelt å forsøksvis seponere/reducere dosene etter noen år med helt normalt blodtrykk og albuminutskillelse.

Klinisk oppfølging av alle ned type 1 diabetes:

Screening

- a) A/K-ratio i urin minst en gang/år etter 5 års varighet
- b) Om A/K-ratio er > 3 (evt. 2,5 mg/mmol hos menn, > 3,5 kvinner) anbefales uAER.
- c) Ved patologisk uAER bør ytterligere to natt-urinanalyser gjøres innen 6 måneder samtidig

som andre årsaker till albuminuri utelukkes.

- d) Blodtrykk måles minst en gang/år på høyre arm i sittende stilling etter 5 minutters hvile med adekvat mansjettbredde (bredden på cuffen skal være 40% av overarmens omkrets). Hvis > 90 percentilen for kjønn og lengde bør 24-timers blodtrykksregistrering eller gjentatte blodtrykkmålinger utføres

Utredning

Ved mistanke om begynnende nefropati, d.v.s. ved persisterende mikroalbuminuri og/eller hypertoni gjør følgende:

- Øyenbunnsundersøkelse
- Utelukk andre årsaker til hypertoni/økt albuminutskillelse enn diabetes.
- Kompletter ved behov med blodtrykkmåling og/eller natt-urinsamlinger.
- Total-kolesterol og triglycider (fastende).
- Under BT-behandling følg s-kreatinin og s-K.
- Vurder GFR-måling ved etablert diabetisk nefropati (A/K-ratio > 30 eller uAER > 200 ug/min)
- Vurder nyrebiopsi (annen årsak enn diabetisk nefropati?)

Behandling

Ved mistanke om begynnende nefropati, motiver pasienten til følgende:

- HbA1c best mulig, helst < 7.5 %.
- Røykestopp.
- Fysisk aktivitet.
- Minimering av tenkbare risikofaktorer (høyt protein- og saltintak samt overvekt)
- Ta tidlig stilling til antihypertensiv behandling ettersom faktorene listet opp over ofte er vanskelig å gjennomføre.

Indikasjoner til antihypertensiv behandling

- Persisterende mikroalbuminuri på tross av normalt blodtrykk.
- Systolisk og/eller diastolisk blodtrykk > 95 percentilen for lengde og kjønn pta. normal albuminutskillelse i urin
- Systolisk og/eller diastolisk blodtrykk > 90 og < 95 percentilen for lengde og kjønn, tross normal albuminutskillelse, om ikke livsstilsintervensjon (røyking, protein- og saltbegrensning, vektreduksjon) løpet av 6 måneder normaliserer verdiene.
- Indikasjon som diskuteres: Ved HbA1c > 8 %

samt intermitterende mikroalbuminuri og/eller blodtrykk > 90 percentilen for lengde og kjønn.

Mål

Blodtrykksbehandling skal titreres til normalt blodtrykk (< 75 percentilen) og helst normal albuminutskillelse.

Oppfølging

Ved kjent, begynnende nefropati, gjør følgende:

- A/K-ratio (evt. uAER) og blodtrykk måles hver 3. måned.
- Total-kolesterol og triglycider (helst fastende) i serum en gang per år.
- S-kreatinin en gang per år.
- GFR ved patologisk s-kreatinin og i så fall om ikke før, - vurder henvisning til (barne)nefrolog

Henvisning til (barne)nefrolog for diskusjon angående behandling/oppfølging og stillingstagen til nyrebiopsi om:

- uAER > 200 µg/min eller A/K-ratio > 30
- Atypisk forløp for diabetesnefropati.
- Ikke tilstrekkelig effekt av medikamentell behandling.
- Enkelte nefrologer anser at biopsi bør utføres før oppstart med BT-behandling

Mikroalbuminuri er et tegn på tidlig nefropati i et stadium der nyreskaden kan være reversibel ved god blodsukkerkontroll og antihypertensiv behandling.

Referanser

1. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J: Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;330:15-8.
2. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Pietraszek L, Riis HP, Parving HH: Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: a prospective follow-up study. *Kidney Int* 2005;68:1250-7.
3. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Jøner G: Low risk of overt nephropathy after 24 yr of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. *Pediatr Diabetes* 2006;7:239-46.

4. Torbjørnsdottir TB: Njurar och hypertoni-behandling. In Barn och ungdomsdiabetes. 2 ed. Sjöblad S, Ed. www.studentlitteratur.se. 2009, p. 133-9.
5. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jørgensen K: ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007;8:163-70.
6. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32 Suppl 2:64-78.
7. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
8. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jørgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen KF: Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994;37:483-90.
9. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW: Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993;342:1193-6.
10. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC: Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a918.
11. Bjørn SF, Bangstad HJ, Hanssen KF, Nyberg G, Walker JD, Viberti GC, Osterby R: Glomerular epithelial foot processes and filtration slits in IDDM patients. *Diabetologia* 1995;38:1197-1204.
12. Jerum G, Panagiotopoulos S, MacIsaac R: Microalbuminuria and GFR in type 1 and type 2 diabetes. In *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. Mogensen CE, Ed. Boston, Taylor & Francis Group, 2004, p. 77-106.
13. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F: Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20:1995-2007.
14. National high blood pressure educational program. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report), 555-76.
15. Fogo AB: Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:281-4.