



DIABETES OCH NJURAR

Maria Svensson

Docent/Överläkare

Njurmedicinska kliniken, SU/Sahlgrenska

maria.svensson@wlab.gu.se

Diabetes



Njursjukd

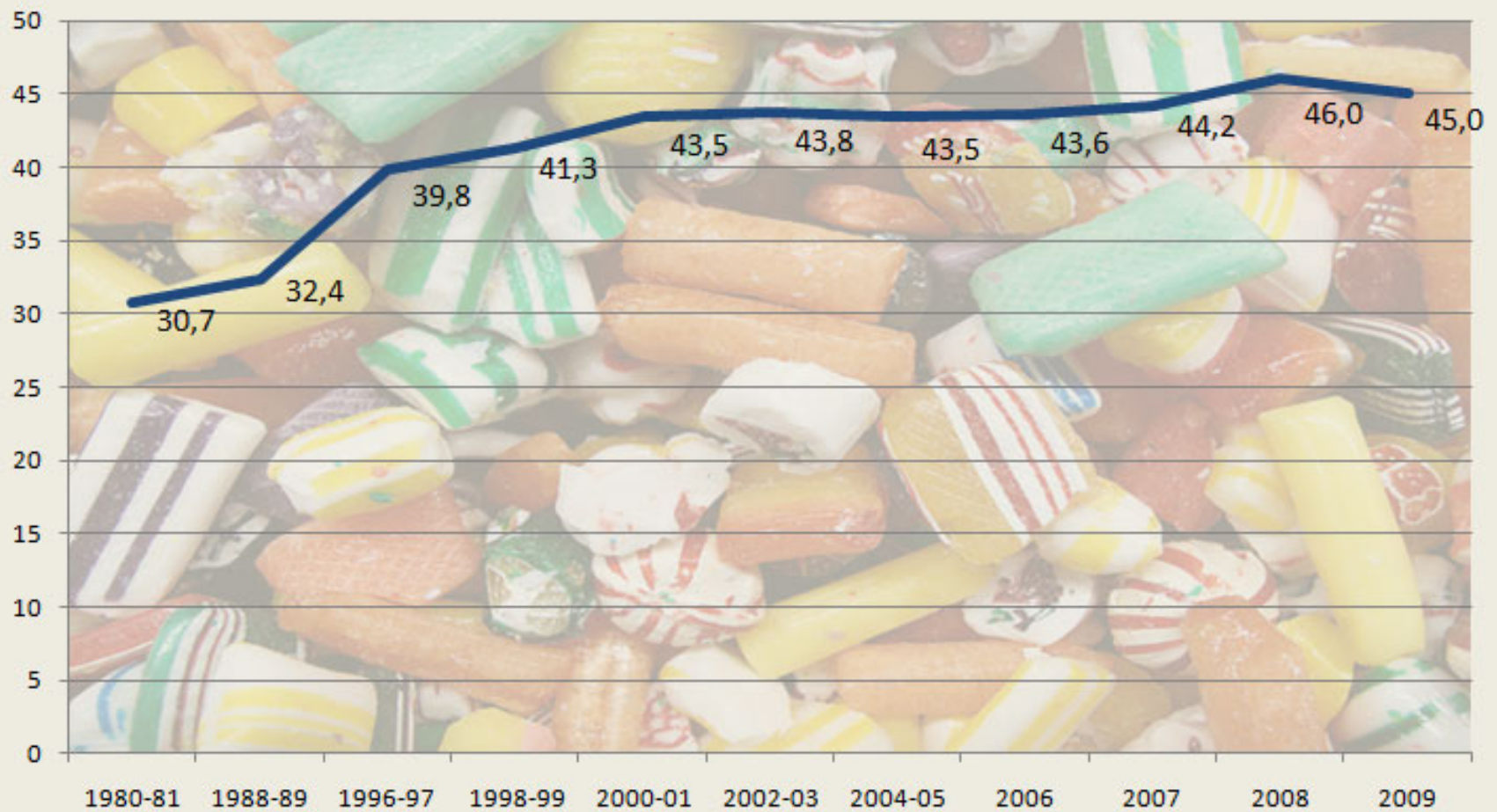


Övervikt

sjukdom



Fetma/övervikt i Sverige (i procent)

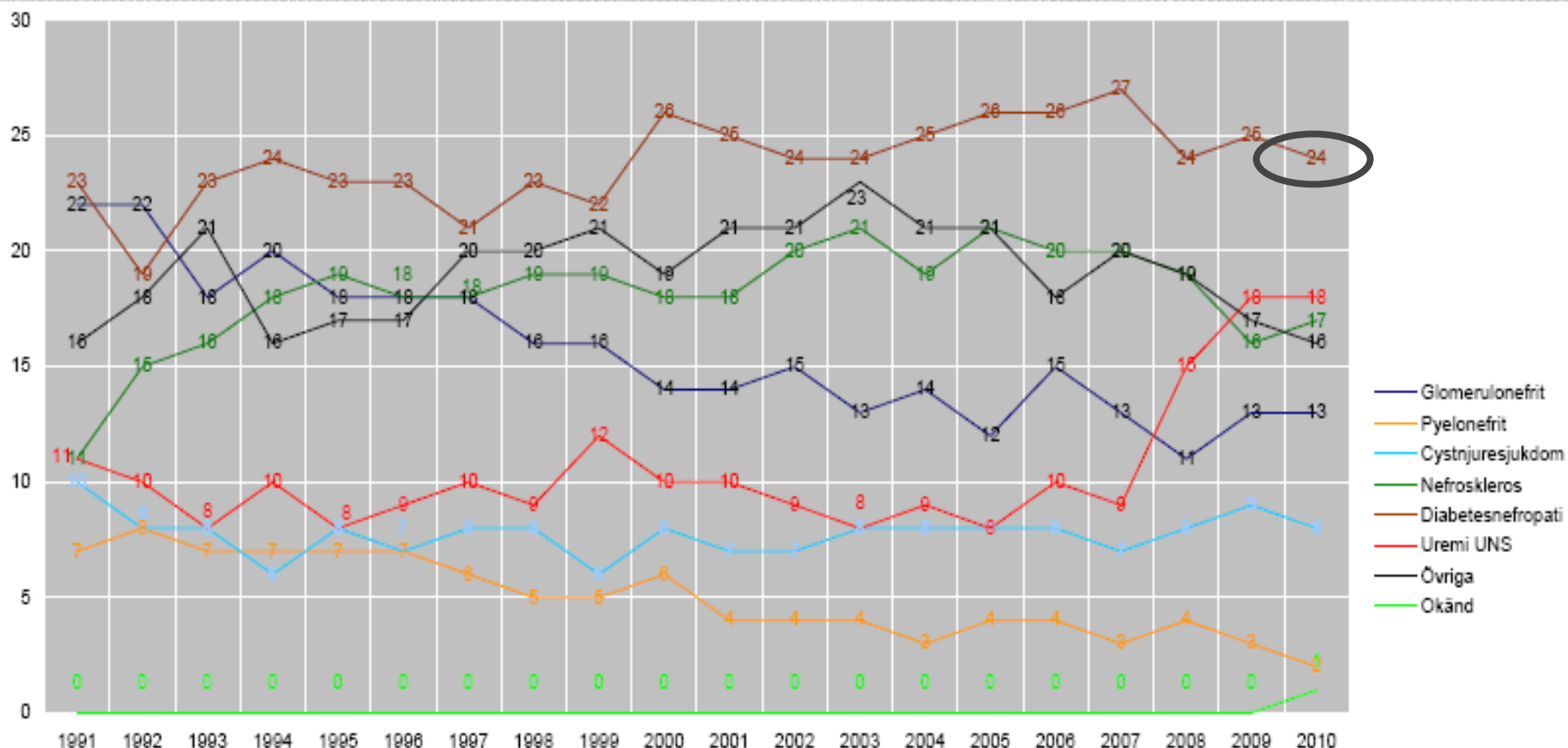


Övervikt=BMI 25-30, Fetma=BMI>30

Definition av diabetes

Diabetes =förhöjt blodsocker		
	Kapillärt (mmol/L)	Venöst (mmol/L)
FP-glukos och/eller 2 tim efter OGTT	≥ 7.0 ≥ 12.2	≥ 7.0 ≥ 11.1
Nedsatt Glukostolerans (IGT)	< 7.0 8.9-12.1	< 7.0 7.8-11.0

Diabetes är vanligaste orsaken till behov av dialys eller transplantation i Sverige



	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
D M typ I	113	95	135	129	122	122	133	117	120	120	121	118	107	105	106	116	115	102	124	99
D M typ II	94	71	103	99	115	118	95	142	119	174	185	158	155	171	177	192	208	164	170	167
D M totalt	207	166	238	228	237	240	228	259	239	294	286	274	262	276	283	308	323	266	294	266

Varför ökar antalet patienter med typ 2-diabetes i dialysbehandling?

- Äldre befolkning med ökad förekomst av diabetes
(=fler som har diabetes och risk att utveckla njursvikt)
- Förbättrad behandling av andra akuta och kroniska diabeteskomplikationer
(lever längre, ”friskare”=fler patienter blir aktuella för dialysstart)
- Ökad tillgänglighet, ”vidgade dialys-indikationer”
(=fler kan erbjudas behandling)
- Bättre dialysbehandling
(=allt äldre och sjukare patienter kan tolerera dialysbehandling)

Vad är nedsatt njurfunktion och njurpåverkan?

40 % av patienter med typ 2-diabetes har njurpåverkan

CKD*-stadium	Beskrivning	GFR* (mL/min/1,73 m ²)	% av pat. med typ 2-diabetes
Ingen CKD	Ingen njurskada eller nedsatt njurfunktion	≥90	51 %
1	Njurskada* och normal njurfunktion	≥90	9 %
2	Milt nedsatt njurfunktion	60–89	11 %
3	Måttligt nedsatt njurfunktion	30–59	18 %
4	Svårt nedsatt njurfunktion	15–29	2 %
5	Njursvikt ESRD*	<15 eller dialys	

*GFR = glomerulär filtrationshastighet; Njurskada definieras som t ex mikroalbuminuri; CKD = chronic kidney disease; ESRD = end-stage renal disease (terminal njursvikt)

1. Koro CE, et al. Clin Ther 2009; 31: 2608–17. 2. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2002;39(suppl1):S1–S266.

Att skatta njurfunktion med hjälp av kreatinin

Glomerulär filtration (eGFR)

MDRD- och CKD-EPI-formlerna

http://nephron.org/MDRD_GFR.cgi eller <http://www.diabeteshandboken.se>

Schwartz formel för beräkning av eGFR hos barn

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed.cfm

Kreatininclearance (eCrCl)

Cockcroft-Gaults formeln:

Män: $((140 - \text{ålder}) \times \text{vikt} \times 1,23) / \text{S-kreatinin}$

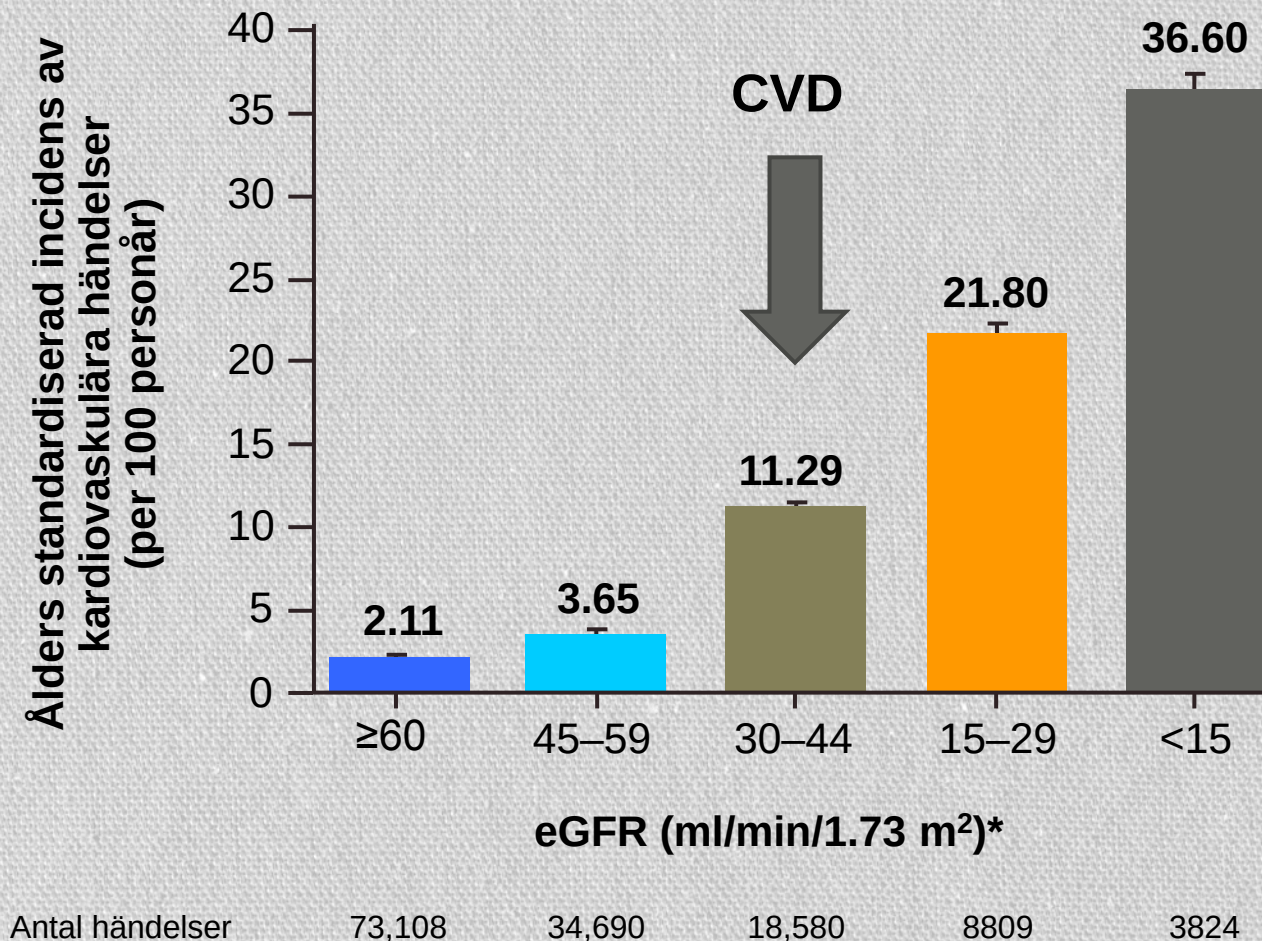
Kvinnor: $((140 - \text{ålder}) \times \text{vikt} \times 1,04) / \text{S-kreatinin}$

Vikt anges i kilo och S-kreatinin i mikromol/L.

www.fass.se eller på www.icd.nu

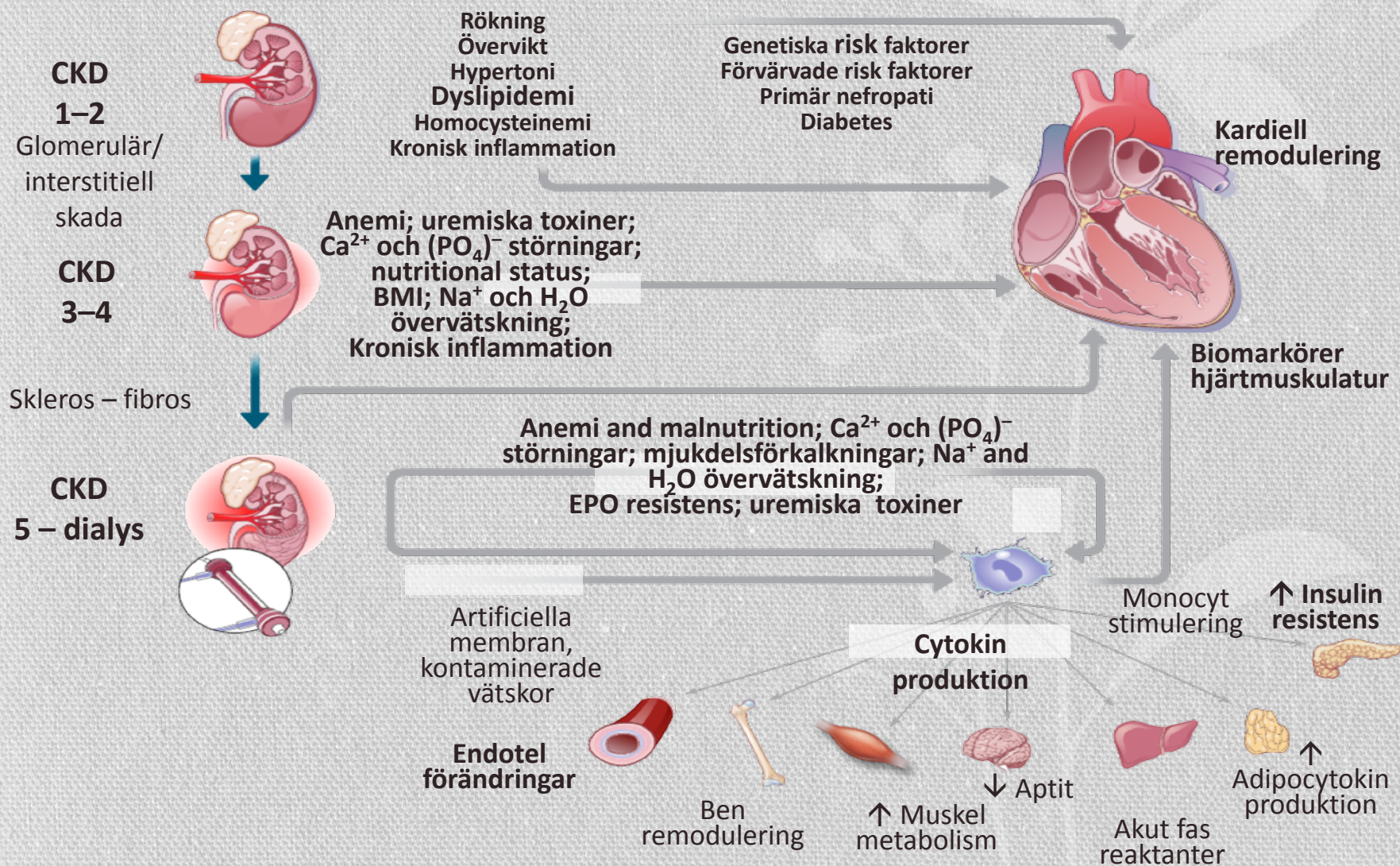


Risken för kardiovaskulär sjukdom ökar med minskande njurfunktion



*MDRD formeln
Go A et al. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305

Njurpåverkan ger hjärtpåverkan (och tvärtom)

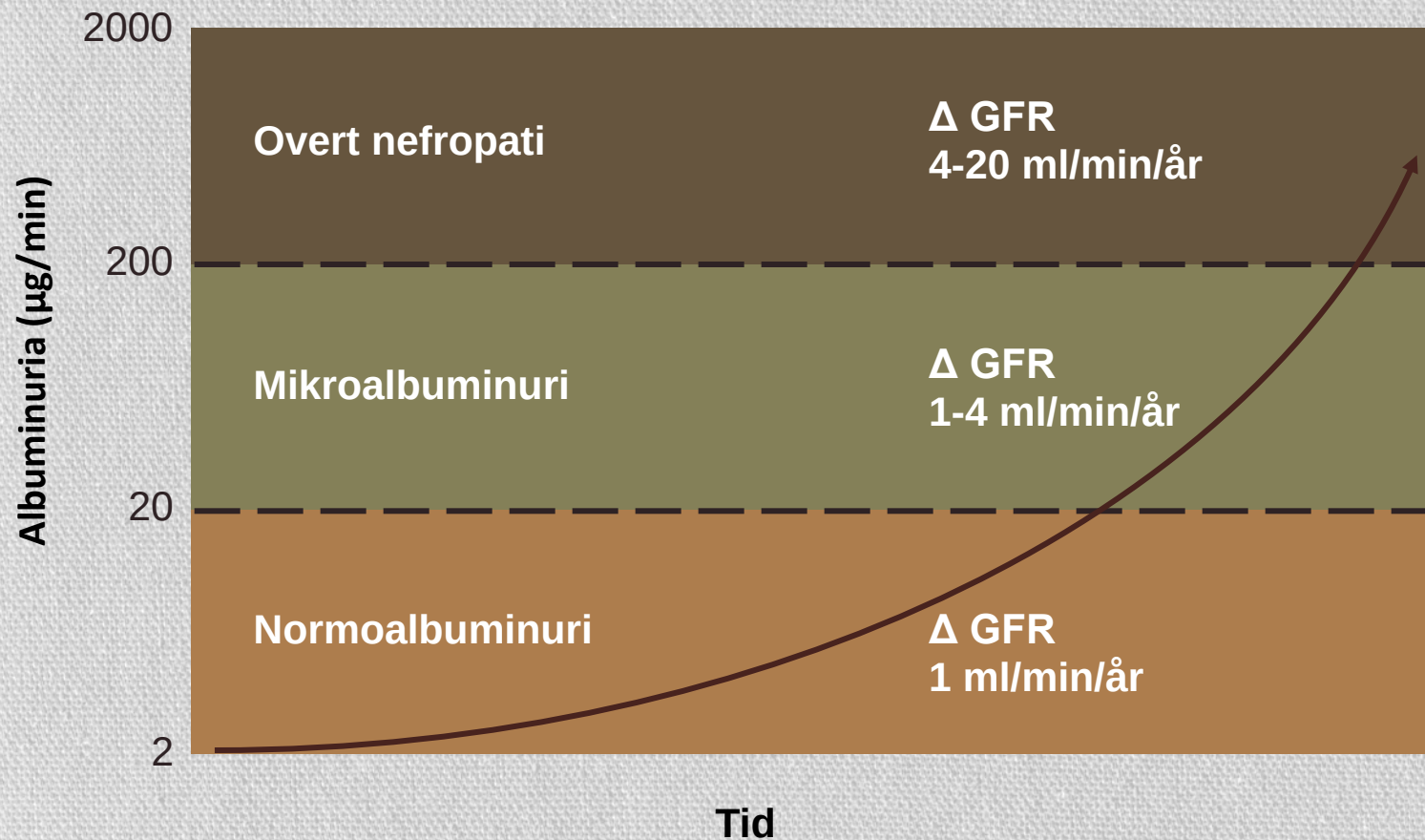


Definition av albuminurigrad

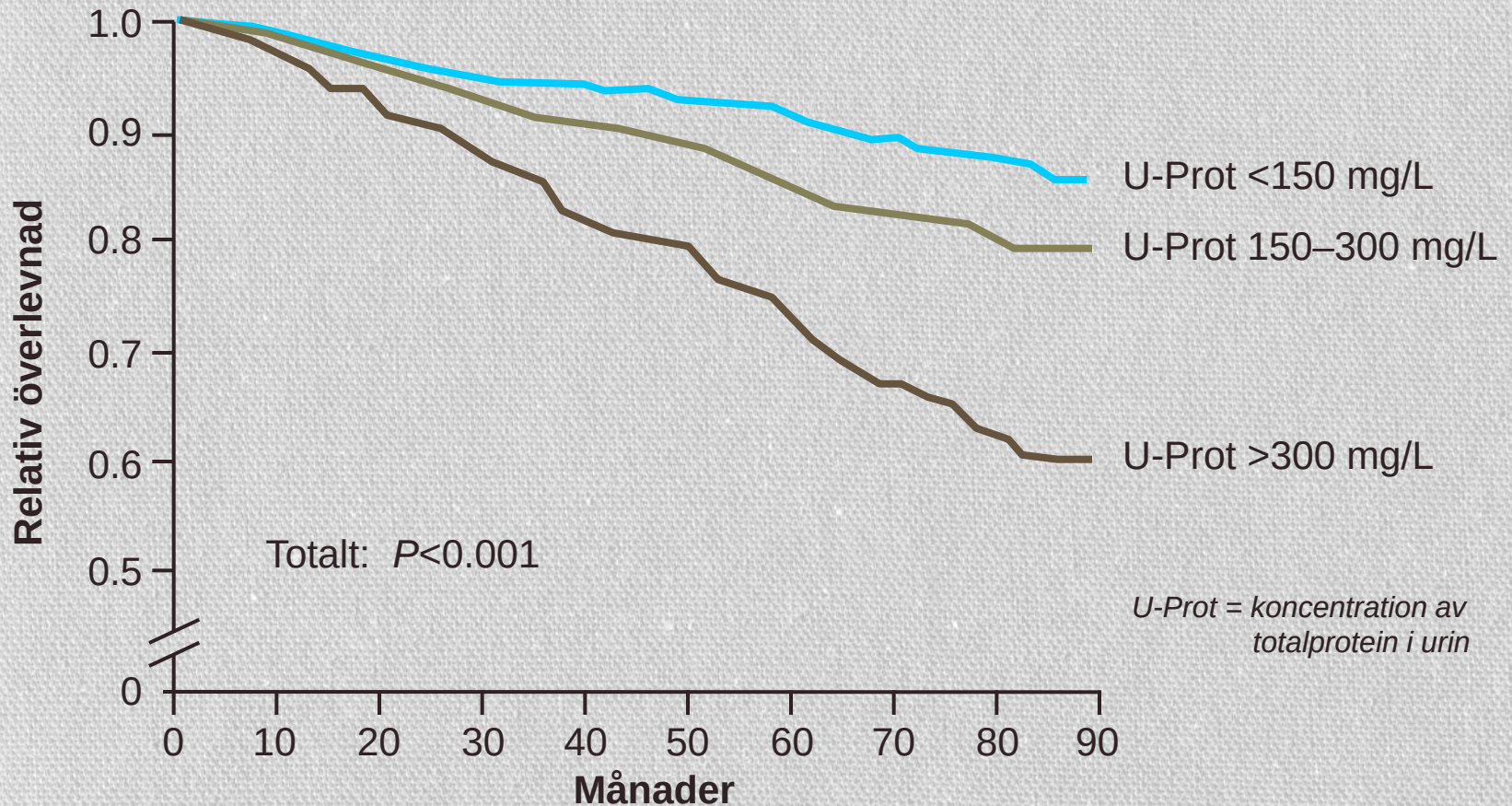
Definition	Dygnsurin mg/24 tim	Morgonurin µg/min	Alb/ krea mg/mmol	Albustix®
Normalt	0-30	0-20	0-3	negativ
Mikroalbuminuri	30-300	20-200	3-30	negativ
Makroalbuminuri (proteinuri, overt albuminuri, manifest albuminuri)	>300	>200	>30	positiv

För diagnos: 2 av 3 mätningar bör vara positiva under en period på 2-6 månader

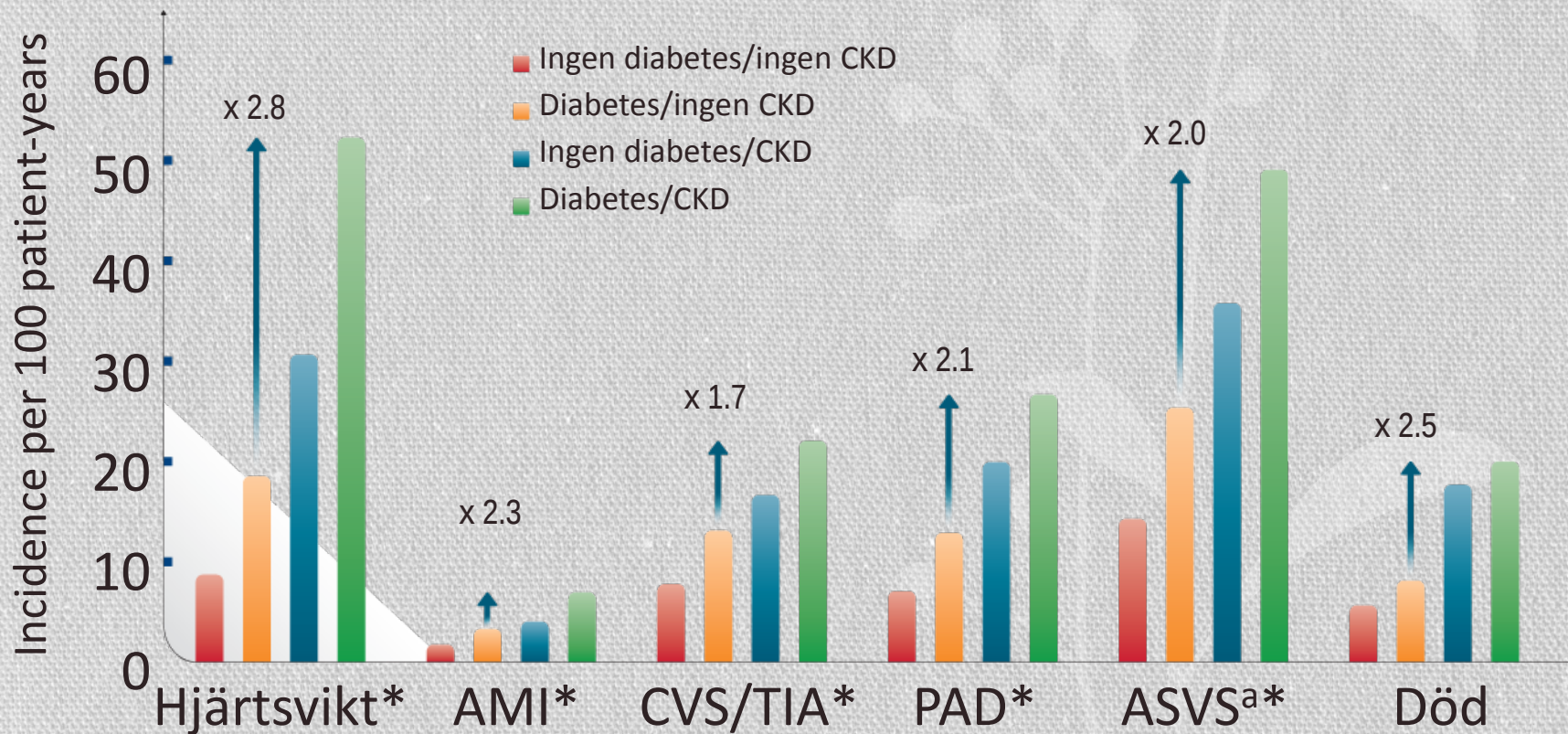
Utveckling av njursvikt hos patienter med typ 2-diabetes



Proteinuri och risken för kardiovaskulär död hos patienter med typ 2-diabetes



Risken för hjärtskärsljukdom är störst vid samtidig diabetes och nedsatt njurfunktion¹



* CHF=congestive heart failure; AMI=acute myocardial infarction; CVA/TIA=cerebrovascular accident/transient ischemic attack; PVD=peripheral vascular disease; ASVD=atherosclerotic vascular disease. ^aASVD was defined as the first occurrence of AMI, CVD/TIA, or PVD.
1. Foley RN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489–95.

Behandlingsmål vid diabetesnefropati

■ **Förbättrad** blodsockerkontroll

- HbA_{1c} < 6.5-7.0% (< 57-62 mmol/mol) eller lägre

■ **Förbättrad** blodtrycksänkning

- Generellt vid diabetes < 130/< 80 mm Hg.
- Vid makroalbuminuri eller sänkt njurfunktion < 125/< 75 mm Hg eller lägre(?)

■ **Minskning/normalisering** av ev albuminuri

■ **Blodfettssänkning**

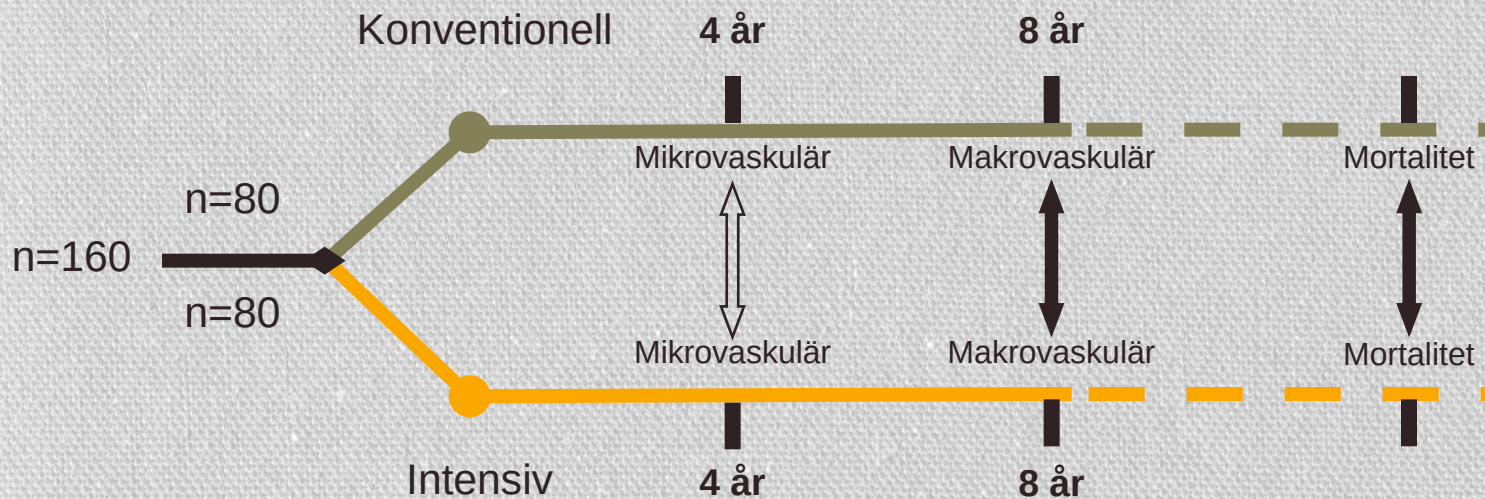
- kolesterol < 4.5, LDL < 2.5, triglycerider < 2.0, HDL > 1.0 mmol/L eller lägre

■ **ASA** (75-160 mg)

■ **Rökstopp**

STENO-2 studiedesign

- Förplanerade endpoint undersökningar vid 4 och 8 år efter randomisering och efter 60 fall av mortalitet
- Interventionell del av studie avslutad efter 8 år



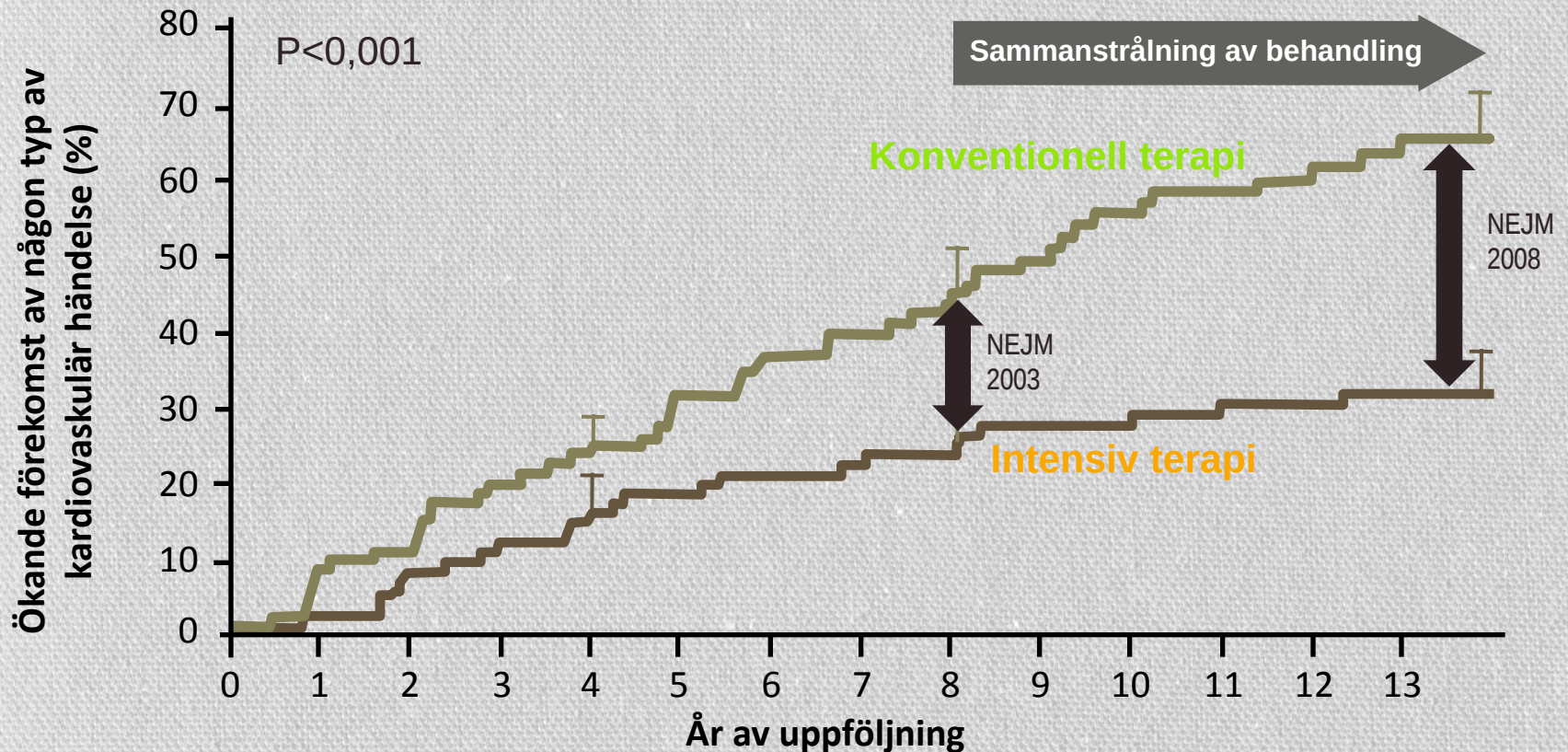
Effekt av multifaktoriell intervention på mikro- och makrovaskulära komplikationer hos patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri

STENO-2

- konventionell vs intensiv behandling
- n=160
- medelålder 55 år
- typ 2-diabetes
- mikroalbuminuri
- medeluppföljningstid 3,8 år för mikrovaskulära komplikationer
- medeluppföljningstid 7,8 år för makrovaskulära komplikationer

STENO-2

Inga kliniska prövningar inom typ 2-diabetes har visat en så dramatisk minskning av kardiovaskulära händelser med farmakologisk intervention!



Antal riskutsatta
personer vid
intensiv terapi

80

72

65

61

56

50

47

31

Konventionell terapi

80

70

60

46

38

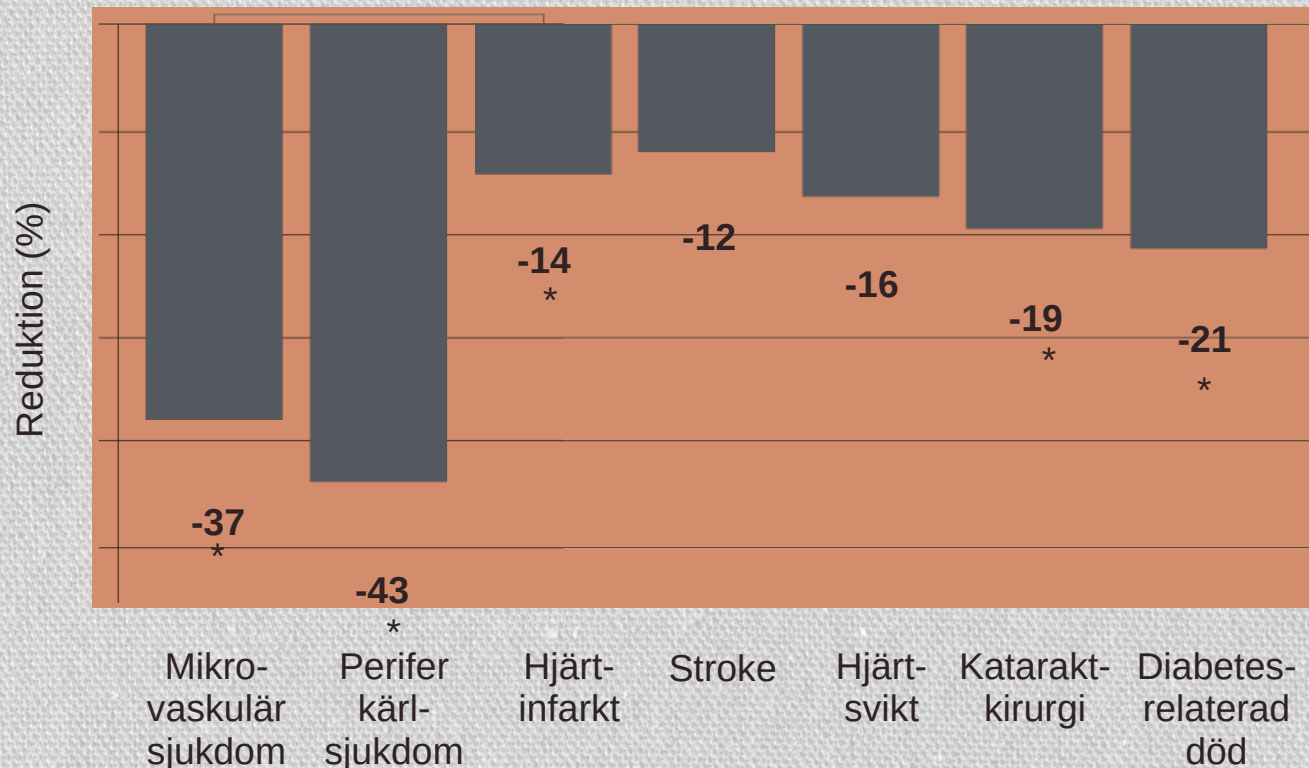
29

25

14

Reducerad risk för komplikationer av typ 2-diabetes vid förbättrad blodsockerkontroll

UKPDS: Riskreduktion med varje 1% lägre HbA_{1c}



* p<0,0001

Prospektiv observationsanalys av UKPDS-patienter (n=4 585, incidensanalys; n=3 642, relativ riskanalys). Uppföljningstid 10,0 år i median
Stratton IM, et al. *BMJ* 2000; 321: 405–12.

Diabetesläkemedel vid nedsatt njurfunktion

Metformin	DPP-4-hämmare	GLP-1-agonist	SU	Glinid	Glitazon	α -glukos-hämmare	Insulin
Risk eller indikation vid nedsatt njurfunktion							
Allvarlig risk för laktatacidos Kontra-indicerat vid $eCrCl < 60$ ml/min/1,73 m² enl FASS ($eGFR < 45$ ml/min/1,73 m², reducera dosen, stabil njurfunktion, tätare kontroller)	Dosreduktion enl FASS Njur-monitorering (undantag linagliptin)	Använd med försiktighet Begränsad erfarenhet	Ökad risk för hypoglykemi Dosjustering Njur-monitorering	Ökad risk för hypoglykemi med repaglinid	Ingen dosjustering, men ökad risk för vätske-retention, hjärtsvikt, viktuppgång och benfrakturer	Kontra-indicerat vid allvarligt nedsatt njurfunktion	Ökad risk för hypoglykemi Förändring i farmakodynamiken av insulin Dosbehovet kan både öka och minska Dosjustering

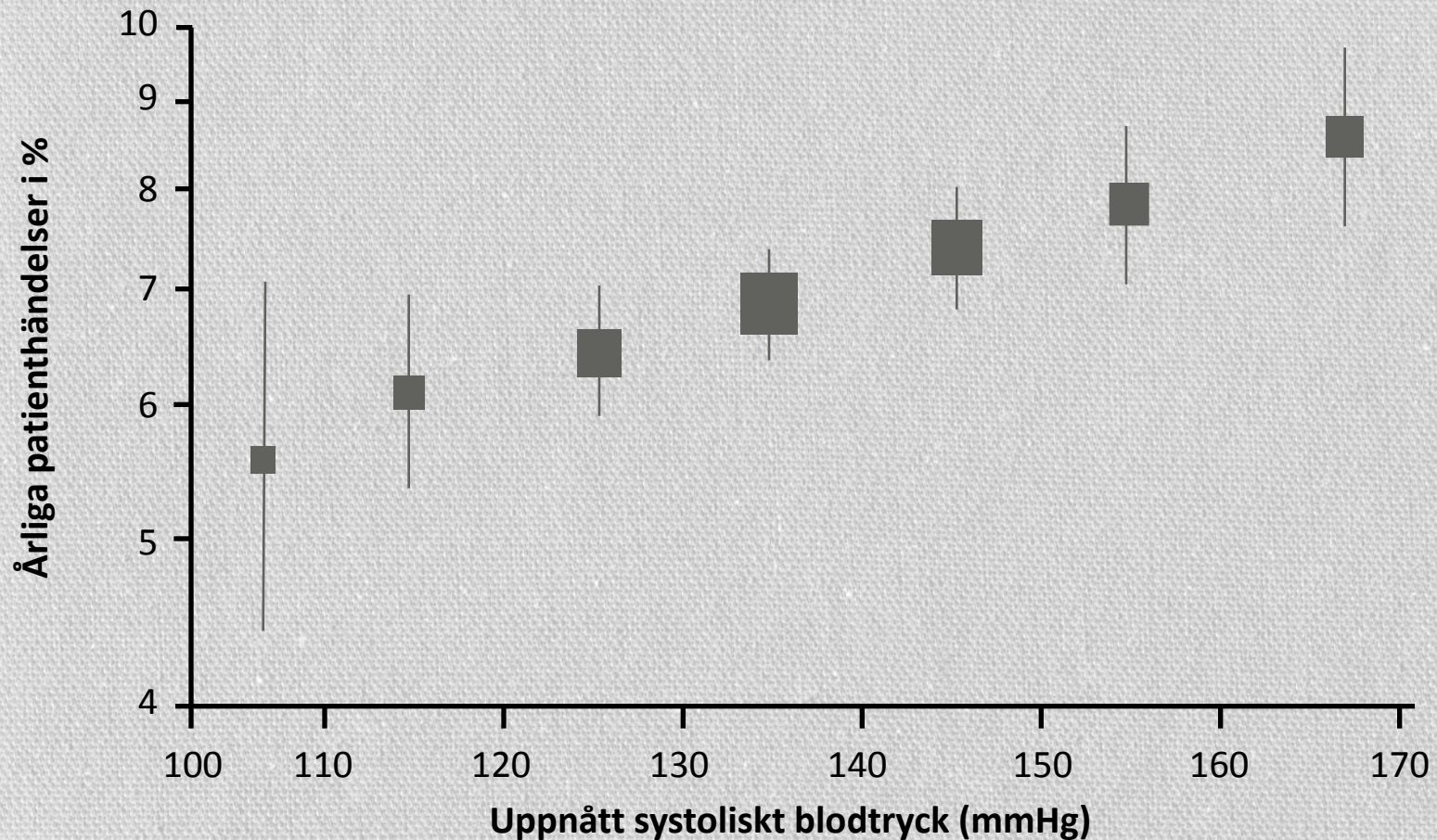
Rodbard HW, et al. *Endocr Pract.* 2009; 15: 540–59. 2. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (suppl 2): S1–S179. 3. Onglyza (saxagliptin) [förskrivningsinformation]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb 2009. 4. Victoza (liraglutid) [förskrivningsinformation]. Princeton, NJ: Novo Nordisk; 2010. 5. Byetta (exenatid) injektion [förskrivningsinformation]. San Diego, CA; Amylin Pharmaceuticals, Inc; 2009.

Ökad risk för hypoglykemier vid nedsatt njurfunktion

- Förändrad omsättningen av insulin¹ och andra glukossänkande läkemedel
- Minskad glukoneogenes²
- Insulinkänsligheten förändras
- Försämrad eller förändrad “hypoglycemia awareness”
- Äldre patienter med lång diabetesduration
- Samtidig hjärt-kärlsjukdom
- Andra samtidiga diabeteskomplikationer t ex autonom neuropati (gastropares)
- Bristande glukos kontroll under lång tid och intensiv glukossänkning ökar risken för hypoglykemier

Obs! Hypoglykemier

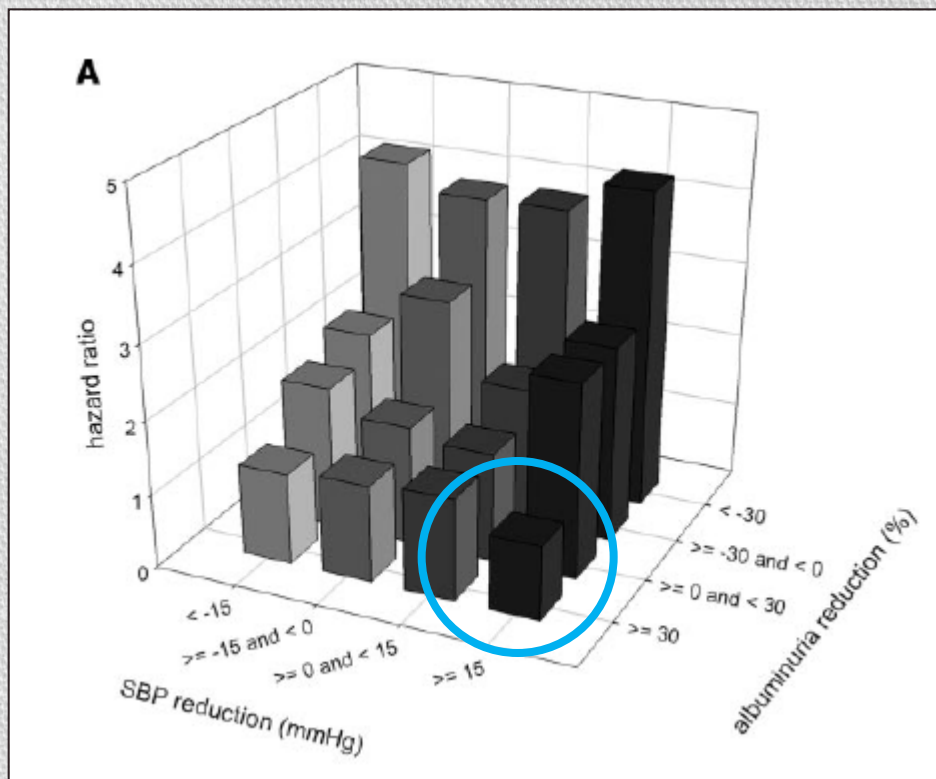
Sänkning av blodtrycket minskar incidensen av njursvikt hos patienter med typ 2-diabetes (Advance)



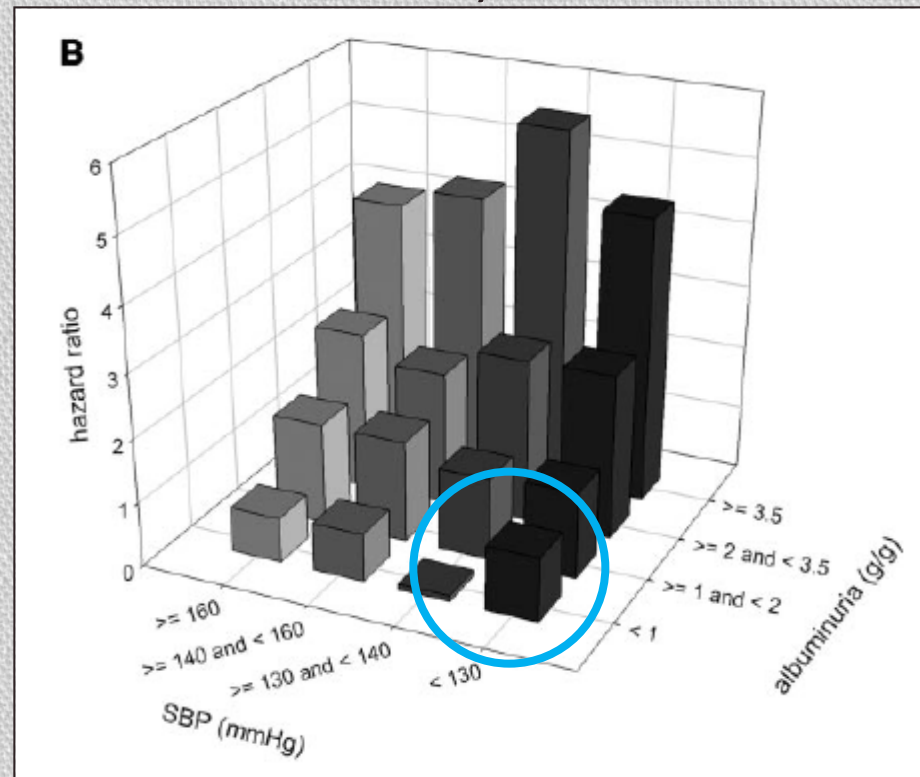
Median systoliskt blodtryck (mmHg)	106	116	125	135	144	154	168
Antal personer – år	1431	4266	8974	11983	9138	4942	3470

Blodtryck, albuminuri och risk för utveckling av ESRD (RENAAL-studien)

Minskning av blodtryck och albuminuri



Kvarstående blodtryck och albuminuri



Eijkelkamp et al JASN 18:1540-1546; 2007

Hypertonibehandling vid diabetes



- **ACE-I eller ARB**
 - förstahandsbehandling och redan vid mikroalbuminuri och normalt blodtryck

Kalciumblockerare

- Tillägg vid otillräcklig effekt på blodtryck

Loop-diuretika

- Kombinerar pga Na-retention och övervätskning, ej tiazid vid nedsatt njurfunktion

Manifest albuminuri

- ACE-I och ARB kombineras eller ARB i hög dos, tillägg av spironolakton vid "normalt" GFR

Selektiva β -blockerare

- Om samtidig koronarsjukdom

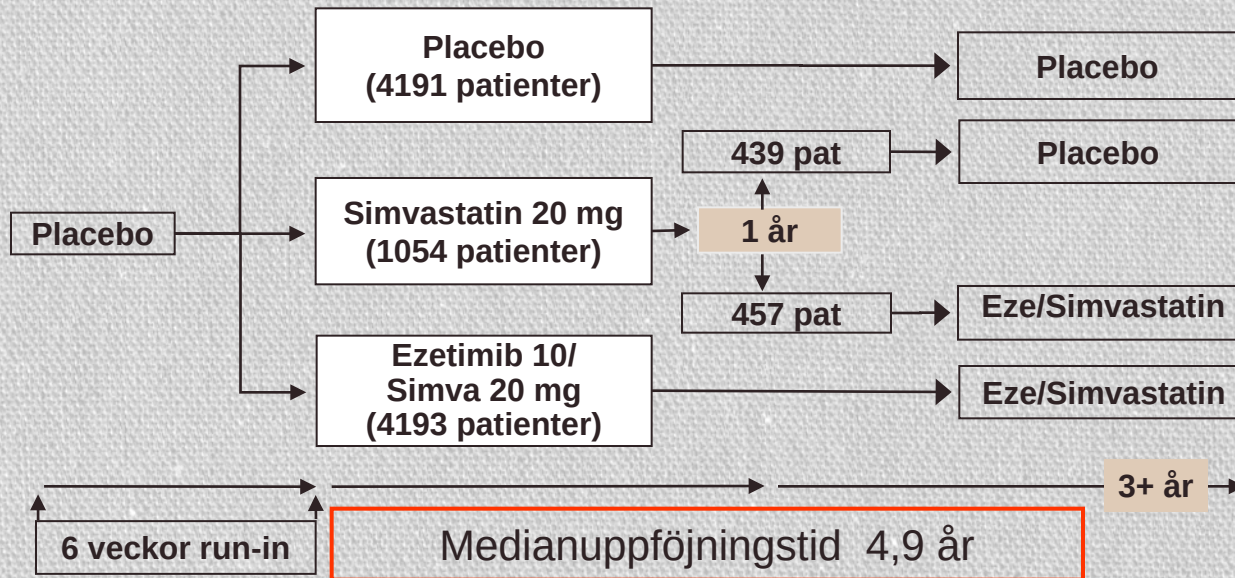
SHARP-design

Primär endpoint

Tid till första större kardiovaskulära händelse
(kardiell död, icke fatal hjärtinfarkt, fatal eller
icke fatal stroke eller revaskularisering).

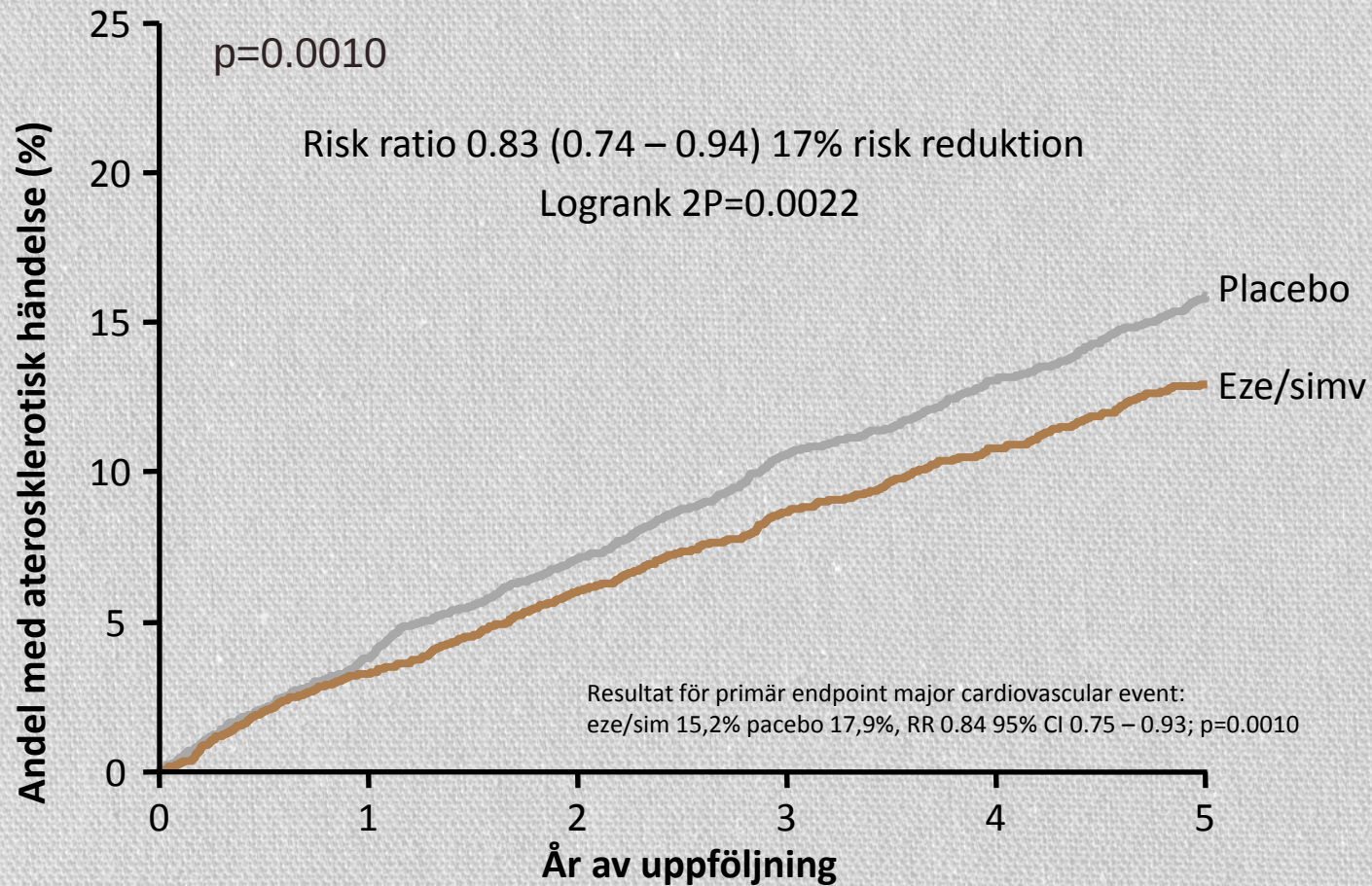
Patienter med kronisk njurinsjukdom (N=9438)

6257 predialys och 3181 dialys



Dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie på patienter med kronisk njursjukdom i stadie 3-5. Inklusionskriterier var patienter >40 års ålder patienter som ej var i dialys kreatinin ≥ 1.7 mg/dL (150 μ mol/L) för män och ≥ 1.5 mg/dL (130 μ mol/L) för kvinnor vid två tillfällen, patienten i peritoneal eller hemodialys. Patienter med anamnes på hjärtinfarkt, revaskularisering eller där LDL-C sänkande behandling bedömdes som absolut kontraindicerat exkluderades från deltagande i studien. Medel LDL-C vid studiens start var 2,8 mmol/l.

SHARP Större aterosklerotiska händelser



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association®



Learn and Live...

**Influence of Renal Function on the Effects of Early Revascularization in
Non-ST-Elevation Myocardial Infarction : Data From the Swedish Web-System
for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease
Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART)**

Karolina Szummer, Pia Lundman, Stefan H. Jacobson, Staffan Schön, Johan
Lindbäck, Ulf Stenestrand, Lars Wallentin, Tomas Jernberg and for SWEDEHEART

Circulation 2009, 120:851-858: originally published online August 24, 2009

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838169

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX

72514



Tack för att
Du lyssnade!

Mer info om diabetesnefropati finns på:
<http://www.internetmedicin.se>