
Diabetisk njursjukdom – nutidens gissel

PER-HENRIK GROOP OCH CAROL FORSBLOM

Diabetisk nefropati är den mest fruktade av alla diabeteskomplikationer eftersom den är associerad med en mångfaldigt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och dödlighet. Både arv och miljö ligger bakom komplikationen. Generna är än så länge okända men man vet att dålig sockerbalans, högt blodtryck, blodfettstörningar, insulinresistens, kronisk inflammation och fysisk inaktivitet ökar risken för nefropati. Dessa riskfaktorer utgör de naturliga målen vid behandling och prevention av nefropati. Särskilt behandling av blodtryck med hämmare av renin-angiotensinsystemet har lett till bra resultat. Vi har i dag goda behandlingsmöjligheter, men det har visat sig svårt att uppnå de uppställda behandlingsmålen. Därför finns det ännu mycket arbete att uträtta innan vi är kvitt nutidens diabetesgissel.

Inledning

Diabetes är en kronisk folksjukdom som ökar lavinartat över hela världen. Det är inte enbart industriländerna som ökningen drabbar utan den ses även i utvecklingsländerna. År 1985 beräknades antalet diabetiker uppgå till 30 miljoner, men redan år 2000 hade antalet ökat till 154 miljoner, och 2030 finns det uppskattningsvis 552 miljoner diabetiker i världen (1). Även om ökningen procentuellt är lika stor i industriländerna som i utvecklingsländerna, är det de befolkningsrika länderna

såsom Kina och Indien som bidrar med det största antalet nya diabetiker. Ökningen går hand i hand med den lavinartade ökningen i fetma och övervikt och man kan med fog påstå att diabetes är en följd av den västerländska livsstilen med ökat födointag, minskad mängd motion och mindre sömn. Det som gör att den västerländska livsstilen med förändrade matvanor, ökad mängd kalorier, snabbmat, ständigt ätande, läskedrycker och stillasittande arbete i stället för fysiskt tungt arbete leder till fetma och diabetes, är att vi under evolutionens gång lagt oss till med energisparande överlevnadsgener. För 45 000 år sedan, då de första människorna kom till Europa från Afrika, gällde det att samla, fiska eller jaga sin föda för att överleva (2). Under dessa tider var det viktigt att all överloppsenergi kunde lagras i form av fett runt magen för att finnas till hands då det rådde brist på föda. Dessa således goda gener bär vi fortfarande på, men levnadsmiljön har förändrats. Det handlar inte längre om en kamp om tillgång till föda utan närmast om ett aldrig sinande överutbud av mat. Naturligtvis ska vi inte glömma att det också i dag finns länder där det ännu råder brist på mat och svält, och även i dessa länder ser man diabetes, nämligen en ovanlig form av sjukdomen som orsakas av malnutrition.

Diabetes medför en ökad risk för komplikationer, och det är närmast komplikationerna som gör sjukdomen allvarlig och i många fall fruktad. Långvarig exponering för högt blod-

FÖRFATTARNA

MKD **Per-Henrik Groop** är Finlands första professor i nefrologi vid Helsingfors universitet samt gästprofessor vid Baker Heart/Diabetes Institute i Melbourne, Australien. År 1997 grundade han Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane), och projektet har under åren vuxit till världens största studie av uppkomsten av diabetiska komplikationer.

MK (disp.) **Carol Forsblom** är internationell koordinator för FinnDiane-studien och har arbetat med forskning på diabeteskomplikationer i tjugo år. Han är vicepresident för European Diabetic Nephropathy Study Group (EDNSG).

socker kan leda till förändringar i såväl de små som de stora blodkärlen. Sjukdomen medför att glukos binds till proteiner i olika organ, och glykosylerade proteiner kan i sin tur medföra förändringar i ämnesomsättningen och de olika organens normala funktioner. Förändringar i de små blodkärlen leder till mikrovaskulära komplikationer, som diabetisk njursjukdom (nefropati), skador i ögonens näthinna (retinopati) och i nervvävnaden (perifer eller autonom neuropati). Skador på de stora blodkärlen leder till makrovaskulära komplikationer, som hjärtinfarkt, hjärnför-lamning och gangrän. Patienter som har diabetisk njursjukdom har med stor sannolikhet även andra mikrovaskulära komplikationer, och i de flesta fall dör dessa patienter en förtidig död i makrovaskulära komplikationer (3).

Hos patienter med typ 1-diabetes (ungdomsdiabetes) är förekomsten av diabetisk njursjukdom förknippad med en mångfaldigt ökad risk för en förtidig död (4) (Figur 1). För Typ 1-diabetiker i dialys eller för dem som fått ett njurtransplantat är mortalitetsrisken jämfört med samma kön och ålder i den allmänna befolkningen 18-faldigt ökad. Hos typ 1-diabetiker med etablerad njursjukdom definierad som makroalbuminuri är risken 9-faldig, och redan i ett tidigt skede då det enda avvikande fyndet är att små mängder albumin sipprar ut i urinen (mikroalbuminuri) är risken 3-faldigt ökad. Däremot har de typ 1-diabetiker som inte uppvisar tecken på njursjukdom ingen ökad risk för en förtidig mortalitet jämfört med icke-diabetiker av samma ålder och kön i den allmänna befolkningen. Därmed kan man konstatera att risken för en förtidig död hos typ 1-diabetiker är helt och hållet associerad med förekomsten av diabetisk njursjukdom (4).

Förekomsten av diabetisk njursjukdom

Hand i hand med ökningen av diabetes ökar även förekomsten av diabetisk njursjukdom. Hos typ 1-diabetiker är det 1/3 som utvecklar diabetisk njursjukdom medan flertalet eller 2/3 klarar sig genom livet utan dessa fruktade njurkomplikationer (5). Deras prognos avviker inte heller från den allmänna befolkningens (4).

Hos typ 2-diabetiker är det svårare att uppskatta den korrekta prevalensen, men det är troligt att även hos dessa patienter 1/3 utvecklar renodlad diabetisk njursjukdom (6). Däremot har upp till 50 procent av typ 2-diabetikerna mikroalbuminuri som inte

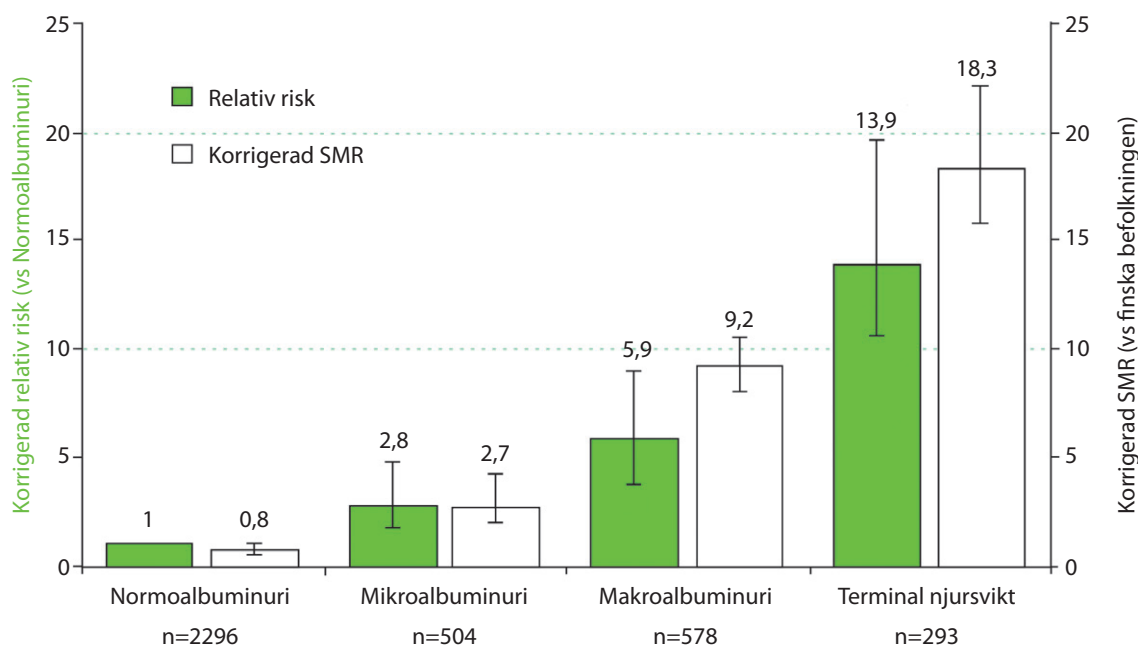
nödvändigtvis progredierar till diabetisk nefropati. Förekomsten av mikroalbuminuri hos dessa patienter är dock ett tecken på kärlskador, men trots att blodkärlen är skadade är njurens kapillärnystan intakta (6). Under uppföljning tappar dessa patienter inte heller sin njurfunktion (7). Mikroalbuminuri hos typ 2-diabetiker är förknippad med en uppskattningsvis 4-faldigt ökad risk för en förtidig mortalitet i hjärtkärlsjukdomar (8). I klinisk praxis är det inte alltid lätt att veta hurvida en typ 2-diabetiker med mikroalbuminuri hör till kategorin patienter vars mikroalbuminuri är ett förstadium till nefropati eller om det rör sig om ett tecken på kärlskador utan egentlig njurengagemang. En fingervisning om att patienten kanske håller på att utveckla njursjukdom får man om patienten vid oftalmoskopi uppvisar tydliga tecken på retinopati (9).

Varför utvecklar vissa diabetiker njurkomplikationer?

Orsakerna till att vissa patienter med diabetes utvecklar nefropati är många, men mycket tyder på att det rör sig om en kollision mellan ärftliga faktorer och vår miljö. Bland de utpräglade miljöfaktorerna kan man nämna dålig sockerbalans, högt blodtryck, höga blodfetter, metaboliskt syndrom, avsaknad av motion och okontrollerat födointag. Dessa faktorer går även hand i hand med den västerländska livsstilen, som inte enbart ser ut att öka förekomsten av diabetes utan också dess komplikationer.

Dålig sockerbalans

Flera studier har visat att dålig sockerbalans leder till en ökad risk för nefropati. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) hos 1 441 typ 1-diabetiker visade att intensiv insulinbehandling med multipla dagliga insulininjektioner eller pumpbehandling ledde till god sockerbalans med ett HbA1c-värde på 7 procent jämfört med att traditionell insulinbehandling med två dagliga (insulin) injektioner medförde en dålig sockerbalans och ett HbA1c-värde om 9 procent (10). Efter att patienterna legat på samma HbA1c-nivå i nio år kunde man konstatera att de patienter som hade haft god sockerbalans hade 56 procent lägre risk att utveckla nefropati. I uppföljningen av DCCT eller Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) kunde man efter ytterligare åtta års uppföljning se att de patienter som under de



Figur 1. Risk för mortalitet hos patienter med typ 1-diabetes och olika grad av diabetisk nefropati i FinnDiane-studien. Korrigerad relativ risk jämfört med normoalbuminura patienter. Korrigerad SMR (standardiserad mortalitetskvot) jämförd med en ålders- och könsmatchad finsk befolkning.

första nio åren av DCCT hade god sockerbalans fortsättningsvis hade mindre risk att utveckla njurkomplikationer trots att alla de patienter som deltagit i DCCT efter avslutad studie rätt snart låg på samma HbA1c-nivå eller 8 procent (11). Fenomenet brukar på amerikansk engelska kallas ”glycemic memory” eller på brittisk engelska ”legacy effect”, och är kongruent med tillståndet där huden kommer ihåg hur mycket den exponerats för solljus. Sockerbalansen spelar således en stor roll för uppkomsten av nefropati.

I klinisk praxis kan man se att två patienter med samma HbA1c-nivå kan ha helt olika dagliga blodsockerprofiler, den ena kanske har en stabil sockerbalans medan den andra uppvisar stora fluktuationer i de dagliga blodsockerbestämningarna. HbA1c representerar ett medeltal av blodsockerbalansen under de senaste tre månaderna, och de dagliga blodsockeravvikelsena behöver nödvändigtvis inte avspeglade sig i HbA1c-nivån. En akut blodsockerökning från 5 till 15 mmol/l hos friska försökspersoner och typ 1-diabetiker utan komplikationer medför en akut förändring i blodkärlens stelhet. Effekten är den att blodkärlen styvnar (12). Frågan

inställer sig huruvida stora fluktuationer i den dagliga sockerbalansen ökar risken för nefropati. Data från DCCT visade emellertid att så inte är fallet. Profilerna av sju dagliga blodsockerbestämningar antingen uttryckta som medeltal eller som standardavvikelse för att ge ett mått på variabiliteten var inte associerade med en ökad risk för nefropati (13). Däremot är både medeltalet av HbA1c och standardavvikelsena av HbA1c förknippade med risken för nefropati (14), så att ett högt HbA1c och en stor variabilitet uttryckt som en stor standardavvikelse är associerad med risken för ny njursjukdom eller att en redan etablerad njursjukdom progredierar. En intressant iakttagelse är att effekten av ett högt medeltal eller en stor variabilitet i HbA1c har samma utslagskraft när det gäller nefropatin (14).

Liknande resultat har påvisats hos patienter med typ 2-diabetes. I en stor brittisk studie, UKPDS, jämförde man hos nydiagnostiserade typ 2-diabetiker effekten av konventionell behandling med intensifierad behandling med antingen sulfonyleurea eller metformin (15). Den fleråriga studien avslutades 1997, och effekten av den intensifierade behand-

lingen medförde en sänkning i HbA1c-nivån på 0,7 procent. Trots en relativt modest förbättring i sockerbalansen minskade risken för mikrovaskulära komplikationer med 25 procent och risken för hjärtinfarkt med 16 procent (15). Efter ytterligare åtta års uppföljning var risken för mikrovaskulära komplikationer fortsättningsvis 24 procent lägre, risken för hjärtinfarkt 15 procent lägre och risken för mortalitet nu även signifikant lägre, 13 procent (16). Därmed kan man med fog konstatera att en god sockerbalans är en av hörnstenarna i preventionen av diabetiska komplikationer och framför allt i preventionen av nefropati.

Blodtryck och nefropati

Under 1990-talet diskuterades livligt frågan huruvida högt blodtryck är en riskfaktor för nefropati eller om blodtrycket stiger som en följd av nefropatin. Orsaken till polemiken var att brittiska läkare genom att mäta blodtrycket hos föräldrar till typ 1-diabetiker med eller utan nefropati i slutet av 1950-talet, då blodtrycksbehandling ännu inte var allmän praxis, kunde konstatera att högt blodtryck i familjerna medförde en ökad risk för nefropati hos barnen och således utgjorde en primär riskfaktor (17). Den andra skolan representerades av danska läkare som inte kunde observera skillnader i blodtrycksnivåerna hos föräldrar till typ 1-diabetiker med eller utan nefropati (18). Det bör dock påpekas att de danska läkarna utförde sina blodtrycksbestämningar i ett senare skede då behandlingen av högt blodtryck redan var allmän praxis. Genom att studera inte enbart finländska utan även danska föräldrar till typ 1-diabetiker med hjälp av mer känsliga metoder, 24-h blodtrycksbestämningar, kunde vi visa att högt blodtryck i familjerna i själva verket är en riskfaktor för nefropati (19). Om bägge föräldrarna eller enbart den ena har högt blodtryck är risken för att deras barn med typ 1-diabetes ska utveckla nefropati högre än om ingen av föräldrarna har högt blodtryck (19). Såvida mamman har högt blodtryck är risken för barnen högre med ett OR 1.49 (20). I klinisk praxis är det av vikt att förvissa sig om huruvida föräldrarna till en typ 1-diabetiker har högt blodtryck eller inte.

Typ 1-diabetiker har högre systoliskt blodtryck än individer i den allmänna befolkningen. Det systoliska blodtrycket stiger också med åldern på samma sätt som hos friska individer, och det diastoliska blodtrycket

uppvisar också den en liknande profil som hos friska individer. Det är allmänt känt att det diastoliska blodtrycket börjar sjunka då man uppnått 55–60 års ålder. Det beror på att blodkärlen blir stela och pulstrycket ökar. Pulstrycket som är skillnaden mellan det systoliska och det diastoliska blodtrycket är ett grovt mått på artärernas stelhet. Samma fenomen ser man hos typ 1-diabetiker men det sker betydligt tidigare, 20 år tidigare hos män och 15 år tidigare hos kvinnor (21). Ett högt pulstryck är inte förknippat med enbart en ökad risk för mortalitet utan även för uppkomsten av kardiovaskulära komplikationer (22).

Blodfetter och nefropati

Uppkomsten av nefropati associerar med högre blodfettnivåer (23). Hos 100 typ 1-diabetiker som under uppföljning utvecklade nefropati var kolesterolnivån vid utgångsskedet $5,10 \pm 1,04$ mmol/l jämfört med $4,77 \pm 0,88$ mmol/l hos 1 449 typ 1-diabetiker som inte utvecklade nefropati. Motsvarande siffror för triglycerider var 1,10 (0,81–1,65) hos dem som utvecklade nefropati jämfört med 0,92 (0,71–1,26) mmol/ hos dem som inte utvecklade nefropati. Hos 50 patienter med typ 1-diabetes och mikroalbuminuri som progredierade till makroalbuminuri var kolesterolnivån $5,32 \pm 1,01$ i utgångsläget jämfört med $4,94 \pm 0,88$ hos de 303 patienter som inte progredierade. Motsvarande siffror för triglycerider var 1,56 (1,04–2,22) och 1,05 (0,80–1,47) mmol/l. Trots att triglyceriderna var inom normala gränser var ett högre värde kraftigt associerat med uppkomsten av ny nefropati eller progression av etablerad njursjukdom i alla stadier (23). Ökad risk för nefropati trots normala fettvärden kanske betyder att man i framtiden snarare bör uppnå lägre fettvärden för att undvika nefropati än för att undvika hjärtkärlsjukdomar (24).

Metabolt syndrom och nefropati

Även patienter med typ 1-diabetes uppvisar komponenter av det metabola syndromet, som högt blodtryck, höga triglycerider, lågt HDL-kolesterol och bukfetma vid sidan av störningen i glukosmetabolismen. Totalt 40 procent av kvinnorna och 38 procent av männen med typ 1-diabetes har metabolt syndrom (25). Procenten ökar med mängden njursjukdom så, att den grupp som har mest metabolt syndrom är de typ 1-diabetiker

som får dialys eller de som har fått ett njurtransplantat, följt av patienterna med makroalbuminuri och mikroalbuminuri. Även ett högre HbA1c-värde är förknippat med ökad förekomst av **metabolt syndrom** (25). Därmed ser det ut som om associationen mellan nefropati och det metabola syndromet inte har enbart en primär utan även en sekundär komponent (HbA1c). Ju fler komponenter av det metabola syndromet patienten har, desto större är sannolikheten för att patienten också har nefropati (25).

Avsaknad av fysisk aktivitet och uppkomsten av nefropati

Patienter som har en kronisk sjukdom, som typ 1-diabetes och långt framskriden njursjukdom, motionerar naturligtvis mindre än de som inte uppvisar några tecken på komplikationer. Detta är helt naturligt eftersom kronisk sjukdom ofta utgör ett direkt hinder. Så är också fallet hos patienter med typ 1-diabetes där patienter i dialys såsom väntat är den grupp som är allra minst fysiskt aktiv och följs i fråga om mängden fysisk aktivitet av de patienter som har makroalbuminuri och mikroalbuminuri. Patienter med makroalbuminuri har redan etablerad njursjukdom och med stor sannolikhet även andra komplikationer. Däremot är patienterna med mikroalbuminuri mer lika patienterna med normoalbuminuri utan tecken på nefropati. Trots det visade det sig att typ 1-diabetiker med mikroalbuminuri motionerar mindre och med lägre fysisk intensitet än patienterna med normoalbuminuri (26). I våra preliminära undersökningar har vi kunnat visa att mindre fysisk aktivitet hos typ 1-diabetiker är en riskfaktor för uppkomsten av ny njursjukdom. Den fysiska aktiviteten hos de 31 **patienter som utvecklade njursjukdom** var signifikant lägre, 11,6 (7,9–23,7) METh/vecka än hos de 399 patienter som inte utvecklade njursjukdom, 23,1 (11,7–36,6) METh/vecka.

Varför avsaknad av motion skulle utgöra en riskfaktor för nefropati är inte känt, men det är möjligt att diabetes som är associerad med minskad vagusstimulering och dämpad baroreflexkänslighet (CSB) (27) samt kronisk hypoxi (28) eventuellt leder till att patienten inte tål motion på samma sätt som en icke-diabetiker. Den minskade vagusstimuleringen leder till sympatikotoni, ökad puls samt en dämpning av baroreflexkänsligheten och vanligen till sämre fysisk kondition. Kronisk hypoxi leder till avvikelser i den autonoma

nervfunktionen och en dämpad baroreflexkänslighet, ett tillstånd som kan hävas genom att patienten får syre (28). Tillståndet är kongruent med det som friska personer upplever som "bergssjuka" då de rör sig på höga höjder, nämligen akut hypoxi, avvikelser i de autonoma nervfunktionerna och en dämpning av baroreflexkänsligheten. Tillståndet korrigeras när man kommer ner till havsnivå igen. Diabetiker har i sin tur ett tillstånd av kronisk hypoxi (28), som troligen hör ihop med att syrsättningen förändras av höga glukosnivåer och glykosylering av olika proteiner. HbA1c korrelerar negativt med lungornas diffusionskapacitet (29), och även de röda blodkropparnas förmåga att transportera syre är nedsatt (30). Det är välkänt att en nedsatt baroreflexkänslighet utgör en riskfaktor för hjärtkärlsjukdomar i den allmänna befolkningen, men det är också välkänt att ökad motion förbättrar baroreflexkänsligheten. Ingenting tyder på att diabetiker skulle vara annorlunda i detta avseende även om en dålig sockerbalans kan motverka de positiva effekterna av motion. Med kännedom om motionens betydelse för vårt välbefinnande är det inte fel att förskriva ökad motion även för diabetiker. Och om det visar sig att vår observation att avsaknad av motion utgör en riskfaktor för nefropati, bör motionen i allra högsta grad stå högt på listan av preventiva åtgärder.

Kronisk inflammation och nefropati

Många kroniska sjukdomar är associerade med kronisk inflammation. Så är också fallet med diabetisk njursjukdom (31). Patienter med typ 1-diabetes och mikroalbuminuri eller makroalbuminuri visade sig ha högre hsCRP och interleukin 6-värden än patienter med normoalbuminuri trots att patienterna med mikroalbuminuri eller makroalbuminuri behandlades med ACE-hämmare i motsats till patienterna med normoalbuminuri; ACE-hämmare motverkar kronisk inflammation. Därmed stod det klart att njursjukdom redan på ett tidigt stadium är förknippad med kronisk inflammation. Huruvida den kroniska inflammationen är primär eller sekundär är inte känt, men vi frågade oss om inflammationen eventuellt kunde vara ett tecken på infektion. Orsaken ligger i att lipopolysackarider (LPS), som utgör komponenter av gram-negativa bakterier, i många årtionden har använts för att inducera njursjukdom hos råttor och möss i laboratorieförhållanden. Vi mätte LPS-

koncentrationerna i serum hos patienter som i utgångsläget antingen var fria från njursjukdom eller hade etablerad njursjukdom i form av makroalbuminuri (32). Det visade sig att de patienter vars makroalbuminuri antingen förblev oförändrad eller hade progredierat så att patienterna behövde dialys hade högre LPS-koncentrationer än de som inte hade tecken på njursjukdom i utgångsläget. Å andra sidan hade de patienter som hade normoalbuminuri men under den 5–6 år långa uppföljningen utvecklade njursjukdom höga LPS-koncentrationer redan i utgångsläget (32). Således visade det sig att patienter med njursjukdom hade högre koncentrationer av LPS i serum redan innan njursjukdomen debuterade, och det är möjligt att cirkulerande LPS kan skada njurarna även hos människa på samma sätt som hos försöksdjur. Studier pågår för att ta reda på vilken väg bakterierna kommer in i blodet: via munnen, lungorna, huden eller tarmen?

Saltintag och nefropati

Ett för stort saltintag är förknippat med högt blodtryck och en ökad mortalitet. På senare tid har det kommit ett antal rapporter som visar att också ett för lågt saltintag är associerat med ökad mortalitet. Vi har nyligen visat fenomenet hos patienter med typ 1-diabetes (33), men samma fenomen har också observerats hos typ 2-diabetiker (34) och i den allmänna befolkningen (35). Gränsen går vid ett saltintag om 6 g/dag eller den gräns som rekommenderas för diabetiker i Finland (36). Hos typ 1-diabetiker med makroalbuminuri var risken för progression relaterad till mängden salt i kosten, ju mindre saltintag desto större risk att njursjukdomen progredierade.

Miljöfaktorerna kan inte förklara hela risken för nefropati – är det generna?

Även om miljöfaktorerna spelar en stor roll för uppkomsten av nefropati är det helt klart att de inte kan förklara hela risken. Det måste därför finnas andra faktorer med i spelet, och här kommer den genetiska benägenheten in i bilden. Diabetisk njursjukdom uppvisar en kraftig anhopning i familjer, både hos typ 1-diabetiker (37–39) och hos typ 2-diabetiker (40). Det är dock inte enbart njurkomplikationer utan även diabetisk proliferativ retinopati som uppvisar en anhopning i familjer (41). Alla dessa studier har gjorts i syskonmaterial där det i familjerna finns åtminstone två

barn med typ 1-diabetes. Om indexpatienten har nefropati är risken att syskonet också får nefropati högre än om indexpatienten är fri från nefropati (39). Detsamma gäller för proliferativ retinopati (41).

Ett grovt mått på den genetiska benägenheten är det s.k. λS (λS)-värdet. Om patienten har en typisk monogen sjukdom som cystisk fibros är $\lambda S = 500$, och man känner redan till gendefekten vid den här sjukdomen. MODY, som är en form av monogen typ 2-diabetes, har ett $\lambda S = 40$, och man känner till 6–7 olika genvarianter som orsakar MODY. Typ 1-diabetes i sig själv har ett $\lambda S = 15$, och 50 procent av risken för typ 1-diabetes kan förklaras av vissa HLA-typer. Typ 2-diabetes har ett $\lambda S = 3,5$, och i dag känner man till över 40 olika genvarianter, som medför risk för typ 2-diabetes. Å andra sidan förklarar dessa kända genvarianter tillsammans endast 10 procent av risken för typ 2-diabetes. Den diabetiska njursjukdomen har ett $\lambda S = 2,1$ (38), vilket betyder att det kan vara ännu svårare att hitta de genvarianter som medför en ökad benägenhet för komplikationen. Många kandidatgener har föreslagits men väldigt få av dessa har kunnat replikerats i oberoende studier. En av de få kandidatgener som ser ut att spela en roll är *ACE*-genen (42). Eftersom kandidatgenstrategin inte har lett till större genombrott har man prövat på andra strategier, som kopplingsanalys och hela genomet omfattande associationsanalys (GWAS). Kopplingsanalys i syskonpar med typ 1-diabetes men diskordanta för njursjukdom har detekterat en intressant genvariant på kromosom 3, vilken ser ut att vara associerad med ökad risk för nefropati. Denna variant (rs1866813) ligger intill tre intressanta kodande gener (43). En av dessa gener är *Nck1*, som behövs dels för att tarmens villus ska utvecklas, dels för att podocyterna och filtret mellan podocyterna skall utvecklas normalt. Fyndet har kunnat replikerats i oberoende material och nu väntar vi på att se hurdan fenotypen är hos möss där *Nck1*-genen har slagits ut.

Kopplingsanalys i FinnDiane-materialet samt i danska och franska syskonpar med typ 1-diabetes har visat att det också på kromosom 22q11 kan finnas eventuella varianter, som är förknippade med en ökad risk för nefropati (44). Vilka genvarianter det är fråga om är än så länge oklart, men arbetet fortsätter. En annan mycket använd strategi i dagens läge är GWAS, där man i ett fall-kontrollmaterial använder sig av olika chips med olika täta kartor av SNP (genvarianter) för att detektera

associationer mellan vissa genvarianter och risken för en sjukdom. I FinnDiane-materialet har vi använt oss av ett chip (610QUAD), som innehåller 610 000 SNP, och med hjälp av detta chip har mer än 3 500 patienter med typ 1-diabetes gentypats (se artikel av Sandholm i detta nummer). Denna GWAS-studie är för tillfället den fysiskt största, som utförts på ett inhemskt material i Finland. Resultaten är intressanta och strategin har resulterat i ett antal potentiella genassociationer som troligen medför en ökad benägenhet för njursjukdom.

Hur kan man undvika njursjukdom hos diabetiker?

Kunskapen om hur olika miljöfaktorer ökar risken för nefropati ger även instrument för att preventivt undvika uppkomsten av nefropati. En optimal sockerbalans redan från diagnosögonblicket minskar risken märkbart, men även optimal blodtryckskontroll, tillräcklig motion, mångsidig kost utan excesser och eventuellt en tidigt initierad behandling av blodfetterna kan kanske minska risken ytterligare. I klinisk praxis ser man ofta att en patient med tillfredsställande sockerbalans trots allt utvecklar komplikationer medan en annan patient med usel balans går helt fri från komplikationer. I en sådan situation är det inte svårt att tänka sig att vissa patienter bär på en genetisk benägenhet för nefropati medan andra bär på gener som skyddar mot samma komplikationer. I framtiden vore det viktigt att med hjälp av enkla gentest kunna identifiera de patienter som bär på en hög risk för nefropati för att i ett tillräckligt tidigt skede kunna påbörja aggressiv preventiv behandling.

Hur ska njursjukdom behandlas?

I Finland har vi klara riktlinjer för hur diabetisk njursjukdom ska behandlas (45) (Tabell I). En av hörnstenarna är optimal sockerbalans samtidigt som man strävar efter att hålla HbA1c-nivån under 7 procent. Rökning innebär inte enbart ökad risk för njursjukdom utan även för sjukdomens progression (46). Därför är det helt naturligt att patienterna med nefropati bör sluta röka om de inte redan har gjort det. Detta är lättare sagt än gjort, och hos de finländska typ 1-diabetikerna med nefropati röker fortfarande mer än 30 procent medan bara 26 procent röker i den allmänna finländska befolkningen (47). Räkna man med även de typ 1-diabetiker som slutat röka, stiger procenten betydligt. En optimal blodtryckskontroll är ett av de effektivaste sätten att bromsa upp progressionen av etablerad nefropati. Målet för blodtrycket är under 130/80 mmHg, men om patienten har proteinuri på mer än 1 g/dygn är målet un 120/125/75 mmHg. Användningen av antingen ACE-hämmare eller angiotensinreceptorhämmare (ARB) rekommenderas eftersom dessa mediciner har en skyddande effekt på njurarna vid sidan av deras effekt på blodtrycket. Höga blodfetter och i främsta hand triglyceriderna ser ut att påverka uppkomsten av nefropati. Olika fibrater är läkemedel, som brukar användas för att sänka triglyceridkoncentrationen i blodet, men dessa är kontraindicerade vid nedsatt njurfunktion och kommer inte på fråga i behandlingen av njurpatienter. Därför är enda alternativet att använda statiner även om det ännu inte finns kliniska studier som visat att användningen av statiner minskar risken för njursjukdom eller att progressionen blir långsammare eller upphör. I de nationella behandlingsföreskrifterna föreslås att den behandlande läkaren bedömer behovet av statiner ”in casu”.

Tabell I. Prevention och behandling av diabetisk njursjukdom.

-
1. Sträva efter en optimal sockerbalans, HbA1c < 7 %.
 2. Målet för behandlingen av blodtrycket är under 130/80 mmHg, men om patienten har proteinuri (1 g/dygn) är målet ännu lägre, under 125/75 mmHg.
 3. Använd i mån av möjlighet läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockare, renin-inhibitorer).
 4. Rökstopp.
 5. Behandla eventuella lipidstörningar med statiner.
 6. Avväg om patienten kunde ha nytta av proteinrestriktion (0,8 g/kg/dygn).
-

Hur lyckas vi i dag med behandlingen av diabetisk njursjukdom?

Flera studier har visat att överlevnaden hos diabetiker med njursjukdom har blivit signifikant bättre (48, 49). Detta är en följd av att behandlingen blivit mer strukturerad och evidensbaserad. Förutom att stor vikt fästs vid behandlingen av sockerbalansen och blodtrycket, strävar man också efter att sänka det intraglomerulära trycket i njurarnas kapillärnystan. Därmed kan man direkt påverka de processer som förstör njurarnas nefroner. Ett högt intraglomerulärt tryck kan sänkas med hjälp av läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet, rökstopp eller ett begränsat intag av animaliska proteiner. Växtproteiner påverkar det intraglomerulära trycket i mindre utsträckning. Om man lyckas sänka det intraglomerulära trycket brukar det medföra en märkbar uppbromsning av njursjukdomens progression och förbättrad prognos.

I studier från 1980-talet var överlevnadens median hos typ 1-diabetiker 5–7 år efter att diagnosen diabetisk nefropati ställts (50). Efter att behandlingsmetoderna blivit bättre och mer fokuserade på att sänka det höga intraglomerulära trycket och det systemiska blodtrycket, har överlevnadens median förlängts till 21,7 år (48). Dessa positiva resultat visar att de behandlingsinstrument som står till buds är effektiva, och trots att alla specifika behandlingsmål ännu inte har uppnåtts, är slutresultatet ändå tillfredsställande. I Finland har endast 20 procent av typ 1-diabetiker med njurkomplikationer uppnått blodtrycksvärden som understiger det konservativa målet på 130/85 mmHg, fler patienter röker än i den allmänna befolkningen och endast 18–23 procent har ett HbA1c-värde under 7,5 procent (47). Därmed finns det utrymme för en effektiviserad tillämpning av behandlingsinstrumenten, och såvida detta lyckas, kan man förvänta sig en ytterligare förbättring av behandlingsresultaten.

Varför är diabetisk njursjukdom dagens gissel?

Då man betraktar den globala ökningen av diabetes ser man snabbt att ökningen inte enbart medför en ökad mängd diabetiker utan även en ökad mängd diabetiker med allvarliga komplikationer. Komplikationerna kostar samhället dyra pengar, och i de flesta fall utgör komplikationerna även stora personliga tragedier. Diabetes leder statistiken över de

Tabell II.

Medianöverlevnad vid olika kroniska sjukdomar

Prostatacancer	10 år
Tjocktarmscancer	5 år
Bröstcancer	5 år
Lungcancer	2 år
Terminal njursvikt (typ 1-diabetes)	3–5 år
Terminal njursvikt (typ 2-diabetes)	1–3 år

vanligaste orsakerna till njursvikt och akut behov av dialysbehandling. I USA är varannan patient med njursvikt diabetiker och i Finland är var tredje dialyspatient diabetiker. Ökningen av antalet njurpatienter är global, men resurserna att ta hand om patienterna varierar i stor utsträckning. I Finland har vi 5,4 miljoner invånare och 1 000 patienter i dialysbehandling, motsvarande siffror för Etiopien är 82 miljoner invånare och 200 patienter i dialysbehandling. Man kunde tro att förekomsten av diabetes är lägre i Etiopien än i Finland men situationen är precis tvärtom. Det är inte behovet utan tillgången till resurser som avgör om patienternas njursvikt sköts aktivt eller om patienterna lämnas åt sitt öde. Diabetiker med långtgången njursjukdom ges inte ens en möjlighet till dialysbehandling i många utvecklingsländer. Därmed faller dessa diabetiker offer för de grymma konsekvenserna av den diabetiska njursjukdomen. Men inte ens tillgång till dialysbehandling behöver nödvändigtvis förbättra situationen, vilket illustreras av att den förväntade överlevnaden hos en typ 2-diabetiker i dialys är kortare än för flera cancersjukdomar (Tabell II). Den diabetiska njursjukdomen kan med fog kallas ett nutidens gissel, även om förloppet inte kan jämföras med tidigare decenniernas gissel, som pest och tuberkulos.

Carol Forsblom
Biomedicum Helsinki
Haartmansgatan 8
00014 Helsingfors universitet

carol.forsblom@hus.fi

Referenser

1. IDF World Atlas of Diabetes. Fifth edition. (2011) <http://www.idf.org/diabetesatlas/>
2. Bryan Sykes. *The Seven Daughters of Eve* (2001), ISBN 0-393-02018-5
3. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987;294:1651-54.
4. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadén J, Thorn L, Mäkinen V-P, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkilä O, Forsblom C, FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651-58.
5. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1985;25:496-501.
6. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, Chiesura-Corona M, Brocco E, Carraro A, Bortoloso E, van Hinsbergh VW, Crepaldi G, Nosadini R. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;41:233-236.
7. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, Barzon I, Frigato F, Muollo B, Chiesura-Corona M, Pacini G, Baggio B, Piarulli F, Sfriso A, Fioretto P. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000;49:476-484.
8. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1303-09.
9. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jørgensen HE, Løkkegaard H, Jørgensen F, Nielsen B, Larsen S. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41:758-762.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
11. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-67.
12. Gordin D, Rönnback M, Forsblom C, Heikkilä O, Saraheimo M, Groop P-H. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1808-14.
13. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1486-90.
14. Wadén J, Forsblom C, Thorn L, Gordin D, Saraheimo M, Groop P-H, FinnDiane Study Group. HbA1c variability predicts incident cardiovascular disease, microalbuminuria and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2649-55.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:405-412.
16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
17. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J* 1987;295:515-17.
18. Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:407-410.
19. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, Stenman S, Nielsen FS, Pettersson-Fernholm KJ, Grönhagen-Riska C, Parving HH, Groop PH. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:439-444.
20. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Kilpikari R, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Clustering of risk factors in parents of patients with type 1 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2007;30:1162-67.
21. Rönnback M, Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Reunanen A, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation* 2004;110:1076-82.
22. Gordin D, Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Rosengård-Bärlund M, Tolonen N, Saraheimo M, Harjutsalo V, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease and progression to end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes; the FinnDiane Study. *Diabetes Care* 2011;34:884-886.
23. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Feodoroff M, Mäkinen V-P, Gordin D, Taskinen M-R, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2522-30.
24. Tolonen NE, Groop P-H. Can lipid abnormalities predict renal disease in patients with diabetes? *Clin Lipidol* 2010;5:151-155.
25. Thorn L, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Wadén J, Rönnback M, Rosengård-Bärlund M, af Björkesten C-G, Taskinen M-R, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study Group. The metabolic syndrome in type 1 diabetes. Association with nephropathy and glycemic control (the FinnDiane Study). *Diabetes Care* 2005;28:2019-24.
26. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Saraheimo M, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, Lakka TA, Tikkanen H, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Physical Activity and Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes: The Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care* 2008;31:230-232.
27. Rosengård-Bärlund M, Bernardi L, Fagerudd J, Mäntysaari M, af Björkesten C-G, Lindholm H, Forsblom C, Wadén J, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Autonomic dysfunction in Type 1 diabetes. Organic or functional? *Diabetologia* 2009;52:1164-72.
28. Gordin D, Bernardi L, Rosengård-Bärlund M, Mäkinen V-P, Soro-Paavonen A, Forsblom C, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Oxygen increases the augmentation index and blood pressure in patients with type 1 diabetes. *J Hypertension* (sänd för evaluering)
29. Wheatley CM, Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:567-578.
30. Solomon LR, Cohen K. Erythrocyte O₂ transport and metabolism and effects of vitamin B6 therapy in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1989;38:881-86.
31. Saraheimo M, Teppo A-M, Forsblom C, Fagerudd J, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study Group. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2003;46:1402-07.
32. Nymark M, Lehto M, Pussinen P, AM Tuomainen, Forsblom C, Groop P-H Serum lipopolysaccharide (LPS) activity is associated with the progression of kidney disease in Finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1689-93.
33. Thomas M, Moran JL, Forsblom C, Harjutsalo V, Ahola A, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Groop P-H, FinnDiane Study Group. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:861-866.
34. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ, Jerums G. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:703-709.
35. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhanoff V, Seidlerová J, Richart T, Jin Y, Olszanecka A, Maljutina S, Casiglia E, Filipovský J, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, Staessen JA; European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011;305:1777-85.
36. Suomen Diabetesliitto ry:n liittohallituksen nimeämä ruokavaliosuositusryhmä. Diabeetikon ruokavaliosuositus 2008. <http://www.diabetes.fi/files/308/Ruokavaliosuositus.pdf>

-
37. Seaquist ER, Goetz FC, Rich SS, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161–65.
38. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996;39:940–945.
39. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2449–54.
40. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetic kidney disease in Pima Indians. *Diabetes Care* 1993;16:335–341.
41. Hietala K, Forsblom C, Summanen P, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Proliferative retinopathy is an inherited trait. *Diabetes* 2008;57:2176–80.
42. Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C, Kazeem G, Marre M, Groop P-H, Parving H-H, Tregouet D, Gut I, Lathrop M, Farrall M, Vionnet N, for the EURAGEDIC (European Rational Approach of Diabetic Complications) Study Group. Association between Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype and family-based study in three European populations. *JASN* 2007;18:1284–91.
43. He B, Österholm A-M, Hoverfält A, Forsblom C, Hjörefisdóttir EE, Nilsson A-S, Parkkonen M, Pitkäniemi J, Hreidarsson A, Sarti C, McKnight AJ, Maxwell AP, Tuomilehto J, Groop P-H, Tryggvason K. Association of genetic variants at 3q22 with nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 2009;84:5–13.
44. Wessman M, Forsblom C, Kaunisto MA, Söderlund J, Ilonen J, Sallinen R, Hiekkalinna T, Parkkonen M, Tarnow L, Parving H-H, Hadjadj S, Marre M, Peltonen L, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Novel susceptibility locus at 22q11 for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *PLoS One* 2011;6:e24053(1-9).
45. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Nefrologiyhdistyksen asettama työryhmä. Diabeettinen nefropatia. Käypä hoito. *Duodecim* 2007;123:2510–14.
46. Sawicki P, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994;17:126–131.
47. Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study Group. Therapeutic goals and clinical reality in the prevention of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:803–804.
48. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Pietraszek L, Hansen PR, Parving H-H. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: A prospective follow-up study. *Kidney Int* 2005;68:1250–57.
49. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop P-H, Grönhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;294:1782–87.
50. Parving H-H, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1989;299:230–233.

Summary

Diabetic nephropathy – a curse for society

Diabetes mellitus is increasing all over the globe; in 2030, those with diabetes will number 552 million. The main cause is the “western way of living” with much food, obesity, and little physical activity and of sleep. The survival genes that we developed during evolution are not accustomed to a lot of calories, junk food, continuous snacking, soft drinks, and a sedentary life-style. The severe complications of the disease occur in the small and large blood vessels and cause microvascular (nephropathy, retinopathy, and neuropathy) and macrovascular (infarct, stroke, gangrene) complications. The causes of diabetic nephropathy are controversial. It appears in one-third of all patients and leads to dialysis and renal transplantation. Thus, diabetes not only puts a burden on the patients and their families but also an increasing economic burden on our societies.
