

Type 2-diabetes og nefropati – nye studier, nytt behandlingsopplegg?

Bakgrunn. Det har de siste ti år vært en tilnærmet dobling i insidens av nefropati assosiert med type 2-diabetes i den vestlige verden. God blodtrykkskontroll kan forebygge utvikling av nyresvikt og hindre både mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. Hvilke blodtrykksmedikamenter som bør foretrekkes ved type 2-diabetes, er mye diskutert.

Materiale og metoder. I denne artikkelen diskuteres funnene i tre nye studier hvor effekten av angiotensin II-antagonister ble undersøkt hos pasienter med type 2-diabetes og en begynnende, sikker nefropati.

Resultater. Slike medikamenter har en nyrebeskyttende effekt, med fall i proteinuri og forsinket tap i nyrefunksjon, som ikke kan forklares av den blodtrykksenkende effekten alene. Funnene bør få konsekvenser for klinisk praksis. Angiotensin II-antagonister bør i dag være basis i behandlingen av nefropati ved type 2-diabetes.

Hypertensjon er den faktor som i størst grad bestemmer progrediering av nyreskade og nyresvikt (1). Effektiv blodtryksbehandling reduserer tap av nyrefunksjon (2). Likevel øker antall pasienter med terminal nyresvikt, og i stor grad skyldes det økning av diabetesnefropati i hele den vestlige verden (fig 1) (3).

Pasienter fra det indiske subkontinent har en langt høyere insidens av diabetesnefropati enn hvite europeere (3–5). Etniske forskjeller i risiko for nyresykdom er kjent fra tidligere epidemiologiske undersøkelser. Den nyrebeskyttende effekten av blodtryksbehandling, med påvirkning av graden av proteinuri og funksjonstap, er sannsynligvis også mindre for pasienter fra det indiske subkontinent (4).

Ved Nyremedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus, som har ansvar for pasienter med terminal nyresvikt i Oslo, er om lag 25 % av dialysepasientene av ikke-norsk herkomst. Vi har også sett en økning i antall behandlingstrengende pasienter med nyresvikt som følge av type 2-diabetesnefropati, noe som tidligere var en sjeldenhet i Norge. 10 % av dialysepasientene ved Ullevål syke-

Ingrid Os

ingrid.os@ioks.uio.no

Aud Stenehjøm

Aud Høieggen

Branimir Draganov

Nyremedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Trond Jenssen

Hallvard Holdaas

Nyreseksjonen
Rikshospitalet
0032 Oslo

Os I, Stenehjøm A, Høieggen A, Draganov B, Jenssen T, Holdaas H.

Type 2 diabetes and nephropathy – new studies, new treatment strategies?

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 918–20.

Background. In industrialised countries the incidence of type 2 diabetes-associated end stage renal disease has doubled over the last ten years. It is important to lower the blood pressure to inhibit progression of renal failure and to prevent micro- and macrovascular disease in these patients. There is an ongoing discussion on what should be the drug of choice.

Material and methods. We discuss the results from three landmark studies, recently published, on the use of angiotensin II antagonists in patients with type 2 diabetes and nephropathy.

Results and interpretation. All three studies found a renoprotective effect of angiotensin II antagonists that could not be explained by the effect on the blood pressure alone. Blockade of the renin angiotensin system with angiotensin II antagonist should be the basis of treatment in type 2 diabetic nephropathy.

hus har nefropati på bakgrunn av type 2-diabetes. I Norge utgjør diabetesnefropati (både type 1 og type 2) 10–15 % av alle som behandles for terminal nyresvikt, men antallet forventes å øke, hovedsakelig pasienter med type 2-diabetes. Fremstående nefrologer beskriver økningen i diabetesnefropati med terminal nyresvikt som en medisinsk katastrofe (3). De økonomiske konsekvensene av det økende antall dialysepasienter er store.

Det er viktig å forebygge utvikling av nyreskade på grunn av type 2-diabetes, mest av hensyn til den enkelte pasient, men også av samfunnsmessige årsaker. Dialysebe-

handling skal startes tidligere ved nyresvikt hos diabetikere enn hos ikke-diabetikere. Det er ofte vanskeligere å etablere god dialysetilgang med arteriovenøs fistel på grunn av kalsifiserende aterosklerose. Diabetespasienter har høyere mortalitet enn ikke-diabetikere i dialyse, og dette skyldes i hovedsak samtidig koronarsykdom (6, 7).

Dialysebehandling alene koster lavt beregnet 0,5–1,0 millioner kroner per pasientår. Pasienter med terminal nyresvikt har oftere behov for innleggelse i sykehus, med de utgifter det medfører. Diabetesnefropati med behandlingstrengende nyresvikt fører ofte til langvarige sykmeldingsperioder eller uføretrygd. Det er derfor mye å oppnå ved å starte forebyggende behandling tidlig. Det viktigste må være å hindre utvikling av type 2-diabetes, noe som kan skje ved endring i kosthold og mosjon (8). Fysisk aktivitet og riktig kost er viktig allerede fra barnealder. Vi ser for tiden økning av gjennomsnittsvekten hos barn og voksne i Norge, samt nedsatt fysisk yteevne hos barn og rekrutter (9).

God blodtryksbehandling ved type 2-diabetes er viktig (10, 11). Data fra UKPDS-studien tyder på at det kan være enda viktigere enn god blodsukkerregulering, særlig når det gjelder makrovaskulære komplikasjoner. Dersom det ikke er tegn til nyreskade, er det viktigst å senke blodtrykket, uavhengig av hvilke medikamenttype som velges (10). For å oppnå god blodtrykskontroll må det ofte flere medikamenter til (10, 11).

Diabetesnefropati

Diabetesnefropati karakteriseres av albuminuri (og proteinuri), høyt blodtrykk og progredierende nyrefunksjonsnedsettelse. Den kumulative insidens er anslått til 25–40 % både for type 1- og type 2-diabetes når diabetesvarigheten er mer enn 25 år. Begynnende nyreskade med mikroalbuminuri (20–200 mg/l, 30–300 mg/24 timer, albumin-kreatinin-ratio > 2–3 og < 20–25) indikerer ikke bare økt risiko for ytterligere nyreskade, men også en markant økning i risiko for hjerte- og karsykdommer (12).

Det finnes en rekke studier som har vist at blodtryksbehandling reduserer albuminutskilling hos type 2-diabetikere, men det har så langt ikke vært overbevisende studier som viser at én spesiell behandling har vært å foretrekke. Rett nok foreligger det en langtidsstudie som viser at enalapril, i motsetning til placebo, holdt albuminutskilling i

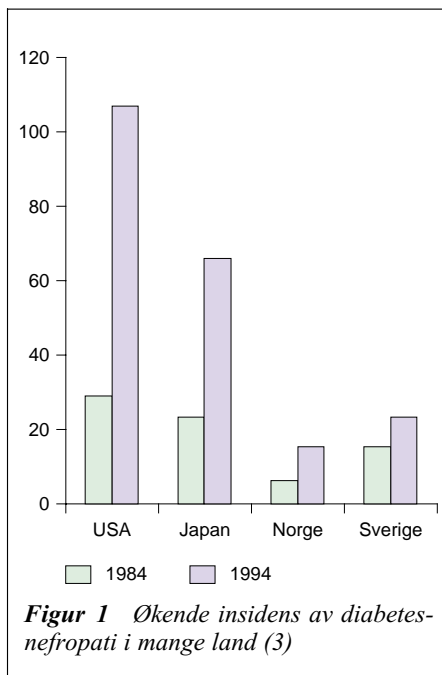
urin uendret over år og hindret fall i nyrefunksjonen (13). Andre studier med ACE-hemmere tyder på en viss nyrebeskyttende effekt, og den såkalte MICRO-HOPE-studien (14) viste at risikoen for progrediering av nyreskade fra insipient skade (med mikroalbuminuri) ble hindret i større grad ved bruk av ACE-hemmeren ramipril som basismedikasjon hos type 2-diabetikere. I UKPDS-studien var det derimot ingen forskjell mellom ACE-hemmer og beta-reseptorblokker når det gjaldt mikrovaskulære komplikasjoner hos type 2-diabetikere (15).

Nyere studier

I løpet av høsten 2001 er det publisert tre viktige studier som omhandler nefropati hos type 2-diabetikere.

Angiotensin II-antagonisten irbesartan ble i IRMA 2-studien (16) sammenliknet med placebo hos 590 hypertensive type 2-diabetikere med normal nyrefunksjon, men med mikroalbuminuri. Studien viste at irbesartan i høyeste dose (300 mg) reduserte risikoen for manifest nyreskade i form av proteinuri med 70% sammenliknet med konvensjonell behandling. 34% av pasientene som hadde mikroalbuminuri (tidlig nyreskade) fikk normalisert albuminutskilling under behandling. Den nyrebeskyttende effekten var uavhengig av irbesartans blodtrykkssenkende effekt (16). Inicialt var det et lite forbigående fall i nyrefunksjon, som er en fysiologisk respons på blokade av renin-angiotensin-systemet. Forskjellen mellom behandlingsgruppene kom allerede etter tre måneders behandling.

I IDNT-studien (17) og RENAAL-studien (18) hadde pasientene manifest diabetesnefropati med nedsatt nyrefunksjon. I en leder i *New England Journal of Medicine* ble det tatt til orde for at man i større grad bør bruke endringer i proteinuri/albuminuri som en indikator på renoprotektiv effekt ved kronisk nyreskade (19). Resultatene fra disse studiene er summert i tabell 1. Ikke i noen av studiene ble diagnosen diabetesnefropati verifisert med nyrebiopsi, og det er ikke redegjort for retinopati. Dersom pasientmaterialet omfattet noen pasienter med ikke-



Figur 1 Økende insidens av diabetesnefropati i mange land (3)

diabetisk nefropati, kan dette sannsynligvis gi en underestimert behandlingseffekt.

Det er flere viktige forhold som belyses i disse to studiene. Resultatene er konsistente og bekrefter hypotesen om at angiotensin II-reseptorblokkere har en nyrebeskyttende effekt. Det er mulig å forsinke utviklingen av behandlingstrengende nyresvikt. Basismedikasjonen er angiotensin II-antagonist i relativt høy dosering. Flere medikamenter må til for å oppnå blodtrykksmål. Det synes vanskeligere å oppnå systolisk enn diastolisk normotensjon. Kalsiumblokkere er ikke førstevalg ved diabetesnefropati, og bør ikke benyttes som monoterapi (med unntak av diltiazem) der det er mulig å velge, men kan benyttes i kombinasjonsbehandling. Angiotensin II-reseptorblokkere tåles vanligvis godt, og det var få tilfeller av hyperkalemi eller tidlig og rask stigning i kreatininnivå som nødvendiggjorde seponering av medikamentet.

Kalsiumblokkere og diabetesnefropati

I IDNT-studien ble irbesartan sammenliknet med amlodipin og placebo som basismedikasjon (17). Til tross for samme grad av blodtrykkssenkning var effekten av irbesartan på det primære endepunkt så vel som på dobling av serum-kreatinin og proteinutskilling bedre enn amlodipin (tab 1). I RENAAL-studien, derimot, brukte over 60% av pasientene kalsiumblokker i tillegg til losartan (18).

Ethvert medikament, gitt alene eller i kombinasjon med andre, vil kunne indusere et fall i albuminutskilling når blodtrykket og dermed det intraglomerulære trykket blir redusert. Hos diabetikere bør blodtrykket senkes til under 125/75 mm Hg dersom det foreligger sikker proteinuri, og dette oppnås sjelden med ett medikament alene. Det har vært studier hos type 2-diabetikere som har vist samme nyrebeskyttende effekt av kalsiumblokkere som av ACE-hemmere, men dette har vært korttidsstudier som hovedsakelig har gått på vurdering av fall i proteinuri. Basert på IDNT-studien (17) bør det konkluderes med at disse medikamentene ikke er førstevalg ved diabetesnefropati, men de er viktige i kombinasjonsbehandling for å oppnå god blodtrykkskontroll (18). Kalsiumblokkerens plass i behandling av diabetesnefropati kan kanskje avklares av den såkalte BENEDICT-studien (20), der man undersøker ACE-hemmere og kalsiumblokkere i kombinasjon sammenliknet med monoterapi. I studien anvendes begge medikamentgrupper hos type 2-diabetikere uten albuminuri. Utvikling av mikroalbuminuri vil bli vurdert i den første fasen av studien. Pasienter som utvikler mikroalbuminuri, vil bli randomisert til ACE-hemmer alene eller ACE-hemmer i kombinasjon med kalsiumblokkade og deretter vurdert med henblikk på progrediering til makroalbuminuri.

Angiotensin II-antagonister, ACE-hemmere eller en kombinasjon?

I dag er ACE-hemmere førstevalg hos type 1-diabetikere med begynnede eller manifest nefropati. Dette er basert på den såkalte Lewis-studien (21), som viste en nyrebe-

Tabell 1 Resultater fra IDNT-studien (17) og RENAAL-studien (18). Risikoreduksjon (%) ved bruk av angiotensin II-antagonister som basisbehandling ved diabetesnefropati

	Losartan mot placebo Risikoreduksjon (%)	Irbesartan mot placebo Risikoreduksjon (%)	Irbesartan mot amlodipin Risikoreduksjon (%)	Amlodipin mot placebo Risikoreduksjon (%)
Primære endepunkter (dobling av serum-kreatininkonsentrasjon, terminal nyresvikt og død)	16 (p < 0,05)	20 (p < 0,05)	23 (p < 0,01)	-4 ¹
Dobling av serum-kreatininkonsentrasjon	25 (p < 0,01)	33 (p < 0,01)	37 (p = 0,001)	-6 ¹
Terminal nyresvikt	28 (p < 0,01)	23 ¹	23 ¹	0

¹ Statistisk ikke signifikant

skyttende effekt av kaptoprilbasert blodtrykkssenkende behandling og effekt på terminal nyresvikt og død. Dobling av serum-kreatininkonsentrasjonen var også signifikant lavere i kaptoprilgruppen. Kal-siumblokkere var ikke tillatt brukt i den studien, og sammenlikningen ble gjort mot mer konvensjonelle behandlingsregimer, med blant annet betablokkere og diuretika (21).

Det er ikke funnet noen overbevisende forskjell hos type 2-diabetikere ved sammenlikning av ACE-hemmerbasert og ikke-ACE-hemmerbasert blodtrykksbehandling. De renale og hemodynamiske effekter av ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere synes å være like hos pasienter med type 2-diabetesnefropati (13). IDNT- og RENAAL-studiene har vist at angiotensin II-antagonist-basert behandling har bedre effekt enn annen behandling på progresjering av diabetesnefropati hos type 2-diabetikere. Basert på dette vil angiotensin II-antagonister være et naturlig førstevalg hos denne pasientgruppen. Det er nærliggende å tro at blokade av renin-angiotensin-systemet med ACE-hemmere vil være den samme som for angiotensin II-antagonister når det gjelder å hindre fall i nyrefunksjon hos type 2-diabetikere, men for å slå det fast, må man få undersøkelser som viser det. Mens det er vist tilnærmet lik effekt på nyregjennomblødning og albuminutskilling i urin ved diabetesnefropati (13), har det i REIN-studien (22) ikke vært noen heldig effekt av ACE-hemmeren ramipril hos pasienter med manifest diabetesnefropati når det gjelder nyrefunksjonsnedsettelse. Dette kunne tale for at ACE-hemmere likevel ikke oppfører seg som angiotensin II-antagonister når det foreligger en mer uttalt nyreskade enn det som er tilfellet ved mikroalbuminuri hos type 2-diabetikere. Det var imidlertid få pasienter som ble undersøkt, og resultatene bør tolkes med forsiktighet.

Mekanismen for den særlige nyrebeskyttende effekten av ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister kan delvis forklares ved lokal hemodynamisk endring, med fall i det intraglomerulære trykket. Det har også effekt på fibrosedanning og celleproliferasjon ved påvirkning av aldosteronsproduksjonen og bortfall av direkte angiotensin II-effekt (19).

Det er reist spørsmål om hvorfor angiotensin II-antagonister ikke ble sammenliknet med ACE-hemmere i IDNT- og RENAAL-studiene – kanskje det ville vært det beste? Årsakene til at det ikke ble gjort, kjenner ikke vi til, men det er nærliggende å tro at det dreier seg om størrelsen på studiene og økonomiske forhold, noe som også er blitt diskutert i en leder (19).

Skal man skifte fra ACE-hemmer til angiotensin II-antagonist hos pasienter med type 2-diabetesnefropati? Mogensen (23) sier i Ugeskriftet at han ikke ville gjøre det. Er pasienten allerede godt regulert med hen-

blikk på blodtrykk med en ACE-hemmer, er det naturlig å fortsette med denne behandlingen.

Preliminære studier omkring kombinasjonsbehandling med angiotensin II-antagonist og ACE-hemmer (24) har vist en tilleggseffekt på proteinuri. Fortsatt er det ikke avklart om dette er et rent dosepørsmål eller om det oppnås tilleggseffekt ved blokkering av renin-angiotensin-systemet på ulike nivåer. Foreløpig tilrådes tilbakeholdenhet med slik kombinasjonsbehandling ved diabetesnefropati.

Konklusjon

De siste studiene omkring type 2-diabetesnefropati har vist at angiotensin II-antagonister har en klar nyrebeskyttende effekt som går utover den blodtrykkssenkende effekten. Førstevalget ved diabetesnefropati hos type 2-diabetikere bør være angiotensin II-antagonister.

Alle forfatterne har i løpet av de siste fem år mottatt honorar, stipend eller reisetilskudd til kongresser fra ett eller flere av følgende firmaer: AL, Alparma, AstraZeneca, Aventis Pharma, Bayer, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, Glaxo Wellcome, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pharmacia & Upjohn, Pfizer, Roche, Sanofi Winthrop, Schwartz Pharma, SmithKline Beecham, Wyeth-Ayerst og Solvay.

Litteratur

1. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J. The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2073–6.
2. Alvestrand A, Gutierrez AM, Bucht H, Bergstrom J. Reduction of blood pressure retards the progression of renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 624–31.
3. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetics: a medical catastrophe of world-wide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795–808.
4. Earle KA, Porter KK, Ostberg J, Yudkin JS. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 286–90.
5. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 1074–9.
6. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 1): S195–9.
7. Chantrel E, Enache I, Bouillier M, Kolb I, Kunz K, Petitjean P et al. Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 129–36.
8. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1390–2.
9. Vekt – helse. Rapport nr. 1/2000. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 2000.
10. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
11. Kjeldsen SE, Os I, Farsang C, Mallion JM, Hansson L, Sleight P. Treatment of hypertension in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2000; 18: 1345–6.

12. Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med* 1999; 245: 111–26.
13. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N et al. Long-term comparisons of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762–9.
14. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
15. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study group. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
16. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
19. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 910–1.
20. Ruggenenti P, Remuzzi G. Primary prevention of renal failure in diabetic patients: the Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl 1): S95–7.
21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhoads RD for The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
22. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155–65.
23. Mogensen CE. Hæmning av renin-angiotensin-systemet ved type 2-diabetes. *Ugeskr Læger* 2001; 163: 5488.
24. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.