

# Tidig behandling kan förbättra prognos vid diabetisk njursjukdom

**Trots bättre behandling vid diabetesnefropati de senaste tio åren, som avsevärt förlångsamt förloppet mot dialyskrävande njursvikt, minskar inte nyupptaget av diabetiker i dialys. I många länder ses istället en ökning. Diabetesnefropati har blivit den vanligaste orsaken till både dialys och njurtransplantation. Detta har lett till rekommendationer som fokuserar på screening av sjukdomens tidiga stadier samt förebyggande behandling.**

Diabetes är förenat med betydande överdödlighet [1]. Denna överdödlighet är huvudsakligen förknippad med utvecklingen av diabetesnefropati [2]. Förutom den morbiditet och det resursbehov som är förenat med själva njursjukdomen är tillståndet förenat med en kraftigt ökad kardiovaskulär mortalitet. Redan det initiala stadiet, mikroalbuminuri, predicerar mortalitet [3]. Effektiv behandling riktad mot njursjukdomen har visat sig kunna minska denna mortalitet väsentligt (Figur 1) [4].

Det anges allmänt att risken för en diabetiker att utveckla njursjukdom under livstiden är cirka 30–40 procent men att risken varierar med etnisk tillhörighet. I en svensk tvärsnittundersökning hade 39 procent av diabetiker tecken på njursjukdom varav 24 procent hade mikroalbuminuri och 15 procent manifest nefropati [5].

Trots betydande framsteg i behandlingen av diabetesnefropati minskar emellertid inte antalet diabetiker i dialys, och diabetesnefropati är idag den

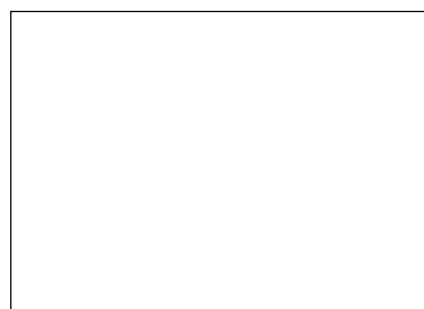
vanligaste orsaken till dialyskrävande uremi [6]. Generellt sett ökar istället behovet av dialysresurser, och diabetisk njursjukdom ökar mer än övriga sjukdomar som orsak till dialyskrävande uremi.

I USA har andelen patienter med diabetesnefropati, under tio års tid, ökat från 30 till 40 procent av nyupptaget i dialys [7]. Samma ökning finns rapporterad från Tyskland där man lokalt finner upp till 44 procent diabetesnefropati i dialyspopulationen [8]. Skälet till det är en ökning av typ 2-diabetes, delvis beroende på en äldre befolkning. Sannolikt spelar också en ökad tillgänglighet av dialysresurser roll samt att dialysbehandlingen förbättrats så att den kan tolereras av allt äldre och sjukare patienter. Det skulle också kunna vara så att med bättre generellt omhändertagande överlever fler patienter fram till dialysstart.

I Sverige ser vi för närvarande inte samma totala ökning av dialysbehovet som i många andra länder [6]. Efter en tidigare kraftig ökning har nyupptaget i aktiv uremivård totalt sett varit oförändrat under perioden 1993–1996, och andelen diabetiker har också varit relativt konstant (cirka 23 procent).

I ett längre perspektiv har vi emellertid konstaterat en påtaglig demografisk förändring. Under 17 års tid har incidensen av yngre patienter med diabetes som tagits i dialys i Göteborg varit relativt konstant. Antalet äldre diabetiker som tagits i dialys har däremot ökat påtagligt med en ökningstakt av 20 procent per år från en mycket låg nivå [9]. Det skulle därför kunna vara på så sätt att vi kan förvänta oss en ökning av behovet av dialysresurser för äldre diabetiker.

För närvarande torde dialys- och transplantationskostnader för diabetiker uppgå till cirka 200 miljoner kronor per år i Sverige. En sådan siffra innebär dock en kraftig underskattning av kostnaderna förknippade med diabetisk njursjukdom. Den totala vårdkostnaden för diabetessjukdomen, multipla diagnoser borträknade, var i Sverige 5,6 miljarder kronor 1994 enligt prioriteringsutredningen [36]. En betydande del av denna summa torde utgöras av kost-



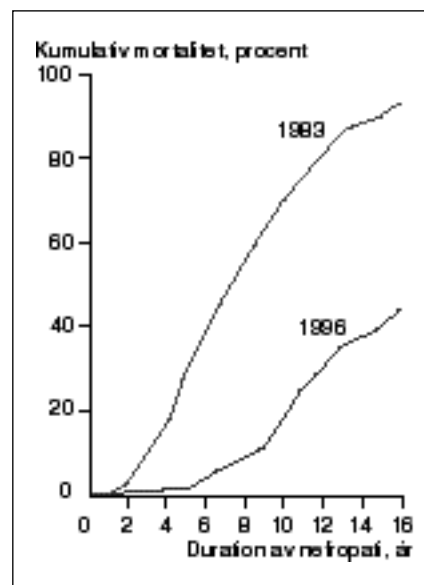
## **SERIE** Diabetes

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nr 46/98.  
Gästredaktör är professor Ulf Smith, Göteborg.

nader för uremivård och vård av komplikationer associerade med diabetisk njursjukdom.

## **Diagnos och förlopp**

Diagnosen är klinisk och ställs vid uppkomst av proteinuri hos patienter med diabetes. Kliniskt eller laboratoriemässigt får inte finnas misstanke om annan förklaring, såsom hematuri, an-



**Figur 1.** Kumulativ mortalitet efter debut av diabetesnefropati 1983 och 1996 i två danska undersökningar. Modifierat från Parving och medarbetare [4].

## **Författare**

STAFFAN BJÖRCK  
docent, njurmottagningen

GÖRAN BLOHMÉ  
docent, Diabetescentrum; bägge  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

emi eller urinvägsinfektion. Frånvaro av samtidig retinopati kan tyda på annan njursjukdom, och särskilt vid typ 2-diabetes är möjligheten av annan njursjukdom ej försumbar. Utredning av renovaskulär sjukdom eller med njurbiopsi görs bara om förloppet är atypiskt, med till exempel snabbt förlopp, och vid typ 1-diabetes om debuten sker kort efter diabetesjukdomens start. Ultraljudsundersökning av njurar och urinvägar utförs ofta, på grund av sin enkelhet, för att utesluta avflödes hinder, olikstora eller små njurar tydande på annan sjukdom samt för att bedöma grad av residualurin.

Vid särskilda skäl, till exempel hematuri, kan urografi eller datortomografi göras, men särskilda försiktighetsmått fordras vid förhöjt kreatinin på grund av risk för kontrastmedelsutlöst njursvikt.

Diabetisk njursjukdom brukar indelas i fem stadier:

1. Initialt stadium med funktionella förändringar, som ökad glomerulär filtration, och njurhypertrofi.

2. En tyst fas med normal albuminutsöndring i urinen, men med mikroskopiska förändringar.

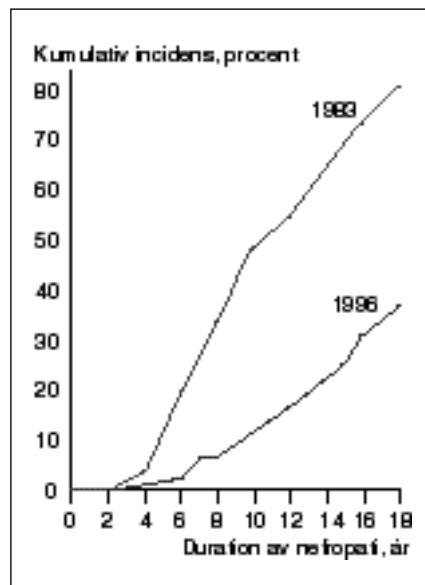
3. Incipient diabetesnefropati, karakteriserad av mikroalbuminuri, men med normal njurfunktion.

4. Manifest diabetesnefropati. Till en början är njurfunktionen normal, men sedan sjunker den glomerulära filtrationshastigheten (GFR).

5. Slutstadienjursvikt med annalkande eller manifest dialysbehov.

En grupp som inte låter sig klassificeras enligt detta äldre schema börjar bli allt mer märkbar i kliniken. Det är patienter som tidigare har uppfyllt kriterierna för manifest nefropati, men där man genom effektiv behandling minskat albuminuri till mikroalbuminuri och till och med normoalbuminuri, och där njurfunktionen stabiliserats påtagligt (se nedan).

Incipient nefropati definieras som en ökning av albuminutsöndringen i urinen till över det normala men under nivåer som diagnostiserats med tidigare enkla teststickor. Tillståndet är med hög sannolikhet förenat med senare manifest nefropati och sjunkande njurfunktion. Gränsen sätts för närvarande till 20–200 µg/minut. Mätningen görs bäst med samling av naturin för att undvika effekt av fysisk aktivitet. Används enbart stickprov på morgonurin som en förenklad metod är intervallet för mikroalbuminuri 30–300 mg/l. Två förhöjda prov av tre krävs för diagnos samt att annan förklaring inte föreligger (till exempel urinvägsinfektion). Positivt test skall verifieras med en kvantitativ metod. Även albumin/kreatininkvoten kan användas på stickprov av morgon-



Figur 2. Kumulativ incidens av uremi 1985 och 1996, definierat som uremi eller död med kreatinin över 221 µmol/l hos typ 1-diabetiker med njursjukdom [4]

urin för att korrigera för varierande grad av spädning av urinen (2,5–25 mg/mmol) [10].

Manifest nefropati föreligger om albuminutsöndringen i naturin upprepat överstiger 200 µg/minut, eller i morgonurin 300 mg/l. Njurfunktionen är initialt normal, men kan sedan sjunka successivt till dialysbehov. Nästan alltid föreligger hypertoni. Om ingen behandling ges uppstår dialyskrävande uremi hos cirka hälften av patienterna inom 10 år.

### Multifaktoriell etiologi

Uppkomsten av diabetisk njursjukdom är en multifaktoriell process som är ofullständigt känd.

Teorierna kan delas upp i tre huvudlinjer: metaboliska, hemodynamiska och genetiska faktorer. Sannolikt har alla betydelse i komplex samverkan. Den metaboliska teorin innebär att kemiska och metabola förändringar sker sekundärt till den hyperglykemiska miljön. Där kan nämnas att förhöjt glukos i sig leder till en ökad glomerulär matrixproduktion och minskad produktion av heparansulfatproteoglykan, vilket är en viktig basalmembrankomponent. Processen kan tänkas accelereras av tillväxtfaktorer, främst »transforming growth factor-β». Hyperglykemi leder även till icke-enzymatisk glykering, inte bara av hemoglobin utan av andra proteiner, vilket ändrar deras funktion. Först bildas reversibla produkter, men senare irreversibla komplex, AGE (advanced glycation end products). En ökad intracellulär produktion av sorbitol har också angetts som tänkbar mekanism.

Den hemodynamiska hypotesen in-

nebär att en tidig förhöjning av den glomerulära filtrationen leder till sena skador. Enbart det faktum att en patientgrupp som generellt har förhöjd glomerulär filtrationshastighet utvecklar njurskada i stor omfattning pekar på ett sådant samband. Man har i longitudinella undersökningar funnit stöd för denna teori [11].

Sannolikt finns också en genetisk komponent eftersom det finns en familjär anhopning av fall. Man har också funnit att hypertoni hos föräldrar kan predisponera för njurskada hos diabetiska barn [12].

### Behandling genom att minska riskfaktorer

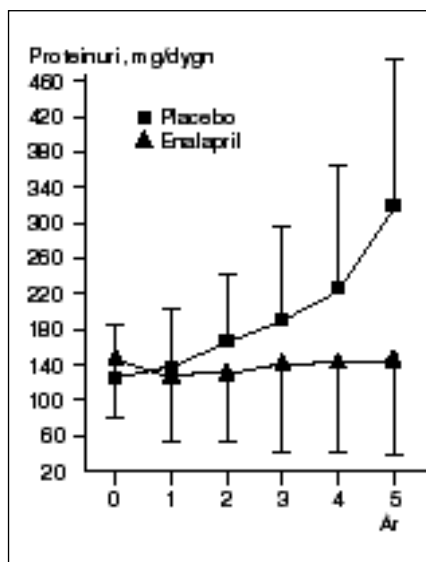
Vid manifest nefropati syftar behandlingen till att minimera de riskfaktorer som leder till förlust av njurfunktion. Detta sker genom:

1. Förbättrad metaboll kontroll.
2. Blodtrycksbehandling.
3. Proteinreducerad kost.
4. Behandling av hyperlipidemi.
5. Rökslut.

**Metabol kontroll:** Noggrann behandling av hyperglykemi har visat sig kunna förhindra eller i varje fall uppskjuta nefropatidebuten. I en undersökning från Linköping såg man en markant skillnad i incidens av nefropati mellan olika tidsperioder mellan vilka insulinregimen förändrats [13]. I »The diabetes control and complications trial», inkluderande 1 441 typ 1-diabetiker, ledde intensiv diabetesbehandling till reduktion av risken för progress av retinopati och nefropati [14]. Reduktionen av risken för utveckling av mikroalbuminuri var 39 procent och för manifest nefropati 54 procent. Trots stora ansträngningar i behandlingsgruppen utvecklade mer än 15 procent ändå mikroalbuminuri under nio års observation.

Vid etablerad nefropati har inställningen varit kliven. Relevanta interventionsstudier har saknats, vilket ibland har lett till en passiv inställning. Aktuella studier visar emellertid att metabol kontroll är en prediktor för prognos även i denna fas. I en retrospektiv analys av 158 typ 1-diabetiker med nefropati fann vi att glukoskontroll mätt som HbA<sub>1c</sub> var en stark markör för njurfunktionsförlust [15]. En förhöjning av HbA<sub>1c</sub> under lång tid med en procentenhet var förenad med 1,7 gånger större risk att få försämrad njurfunktion under en given tidsrymd. I samma analys ledde ett 5 mm Hg högre medelartärtryck till en fördubblad risk för försämring. Ett HbA<sub>1c</sub> under 7,5–8,0 procent har angetts som lämpligt mål [10].

Intensifierad behandling vid typ 1-



**Figur 3.** Proteinuri hos 94 normotensiva patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri som behandlats med enalapril eller placebo [22].

diabetes innebär insulinprogram med fler doser, och vid typ 2-diabetes innebär det ofta övergång från tabletter till insulin. Det måste observeras att metformin (Glucophage) är kontraindicerat vid nedsatt njurfunktion och skall sättas ut om kreatinin är förhöjt. Försiktighet tillråds även med sulfonureider på grund av ackumulation vid nedsatt njurfunktion.

**Blodtryckskontroll:** Effektiv blodtrycksbehandling är sannolikt den viktigaste förklaringen till den drastiska förbättringen av prognosen vid manifest nefropati hos typ 1-diabetiker. Förutom en markant minskning av mortalitet ses en fördröjd utveckling av dialyskrävande njursvikt (Figur 2). Denna förändring har kommit efter intervention med traditionella medel såsom betablockerare, diuretika och ibland kärlvidgare samt på senare tid också ACE-hämmare [16, 17].

Övervätskning är ett centralt fenomen vid hypertoni vid diabetesnefropati. I allmänhet är loop-diuretika nödvändiga för att uppnå tillfredsställande blodtryckskontroll och för att behandla ödemtendensen. Betablockerare har också visat sig effektiva och säkra, och samtidig hjärtsjukdom stärker indikationen.

Nyare medel som ACE-hämmare har studerats intensivt. Bakgrunden är att ACE-hämmare påverkar njurarna på ett sådant sätt att den störda renala hemodynamiken skulle kunna normaliseras. Undersökningarna av ACE-hämmare i förhållande till andra preparat är emellertid ofta små och resultaten ibland motstridiga. ACE-hämmare har visat sig kunna reducera proteinuri och

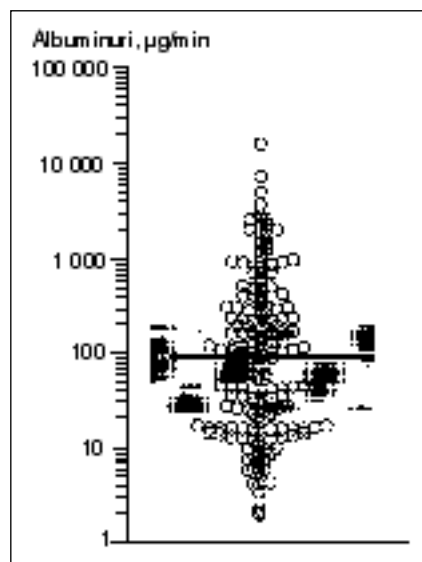
bromsa njurfunktionsförlust bättre än annan behandling [18], alternativt så har ingen skillnad kunnat detekteras. I den hittills största undersökningen förelåg en signifikant skillnad till kaptoprils fördel mot en konventionellt behandlad grupp. Såväl försämringstakt som risk för död, dialys och transplantation förbättrades, men det förelåg en liten skillnad i blodtryckseffekt där kaptoprilgruppen hade marginellt lägre tryck. Metaanalyser talar idag för att ACE-hämmare har en antiproteinurisk och njurskyddande effekt utöver den som kan förklaras av sänkt blodtryck [19, 20].

Sålunda, ACE-hämmarna är den mest dokumenterade preparatgruppen vid diabetesnefropati, och dess njurskyddande effekt överträffas ej av andra medel. Försiktighet måste dock tillrådas vid manifest nefropati med påtagligt sänkt njurfunktion. Patienterna måste kontrolleras tidigt efter insättning på grund av risk för kreatininstegring och hyperkalemi. Risken för detta ökar i takt med sjunkande njurfunktion och kraftigare diuretikabehandling. Samtidigt behövs dock diuretikabehandling nästan alltid, ofta i höga doser för att behandla ödem och hypertoni, och balansgången kan vara svår vid avancerad njursjukdom.

Kalciumantagonisternas plats i terapiarsenalen är mera oklar. De är effektiva blodtryckssänkande medel, men uppgifterna om deras långtidseffekter på njurfunktion divergerar. Sannolikt finns det skillnad mellan olika kalciumantagonister. Nifedipin har sämre förmåga att minska proteinuri än till exempel diltiazem [20, 21]. En varningssignal är att två aktuella publikationer antyder en väsentligt högre incidens av hjärtinfarkt hos patienter med diabetes som behandlats med kalciumantagonister än hos dem som fått ACE hämmare [22, 23].

Blodtrycksbehandling kan ibland vara svår, särskilt vid reducerad njurfunktion på grund av intolerans för givna medel och på grund av ortostatism till följd av autonom neuropati.

ACE-hämmare har även getts i syfte att bevara njurfunktion vid normotension, det vill säga indikationen har varit proteinuri eller mikroalbuminuri vid diabetes. Sådan behandling är mer kontroversiell då det gäller långvarig behandling av normotensiva och asymtomatiska patienter. Ravid och medarbetare fann i en dubbelblind randomiserad studie att enalapril kunde stabilisera njurfunktionen och mikroalbuminurin hos typ 2-diabetiker (Figur 3) [24]. I behandlingsgruppen utvecklade 12 procent nefropati efter fem år jämfört med 42 procent i kontrollgruppen. En senare sjuårsuppföljning bekräftade resulta-



**Figur 4.** Nattlig albuminutsöndring i urinen hos 177 patienter med diabetes typ 1 och 2, och nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >130 µmol/l). Mikroalbuminuriområdet skuggat. Geometriskt medelvärde markerat med linje [S Björck, opubl data, 1998].

ten. Liknande resultat finns även visat vid typ 1-diabetes [25].

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes från 1996 finns nu också stöd för en sådan aktiv linje då det anges: »Blodtryckssänkande behandling skall övervägas vid mikroalbuminuri och tillfredsställande glukosmetabolisk kontroll trots normalt blodtryck» [26].

**Proteinreducerad kost:** Det finns några mindre studier som visar att proteinreducerad kost kan förlängsamma förlust av njurfunktion vid manifest nefropati och minska proteinuri vid incipient nefropati [27]. Behandlingens plats har dock ännu inte utkristalliserats. Behandlingen kan vara svår att genomföra och vara ett avsevärt ingrepp i patientens livsföring. Utan övervakning av dietist finns risk för malnutrition. Oftast används numera endast en reduktion av proteinintaget till 0,6 g/kg/dygn. Proteinreducerad kost har idag sin viktigaste plats vid låg njurfunktion när uremiska symtom finns eller kan förväntas inom kort tid.

**Lipider:** Det finns väl dokumenterat i djurexperiment att hyperlipidemi accelererar njursjukdom och att intervention är gynnsam. Förutom ökad risk för aterosklerosutveckling hos människor kan hyperlipidemi vara associerat med en snabbare förlust av njurfunktion vid diabetesnefropati [28]. Det är ännu oklart om intervention med moderna medel kan förbättra prognosen beträffande njurfunktion, och tillgängliga korttidsstudier är motstridiga, men för-

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

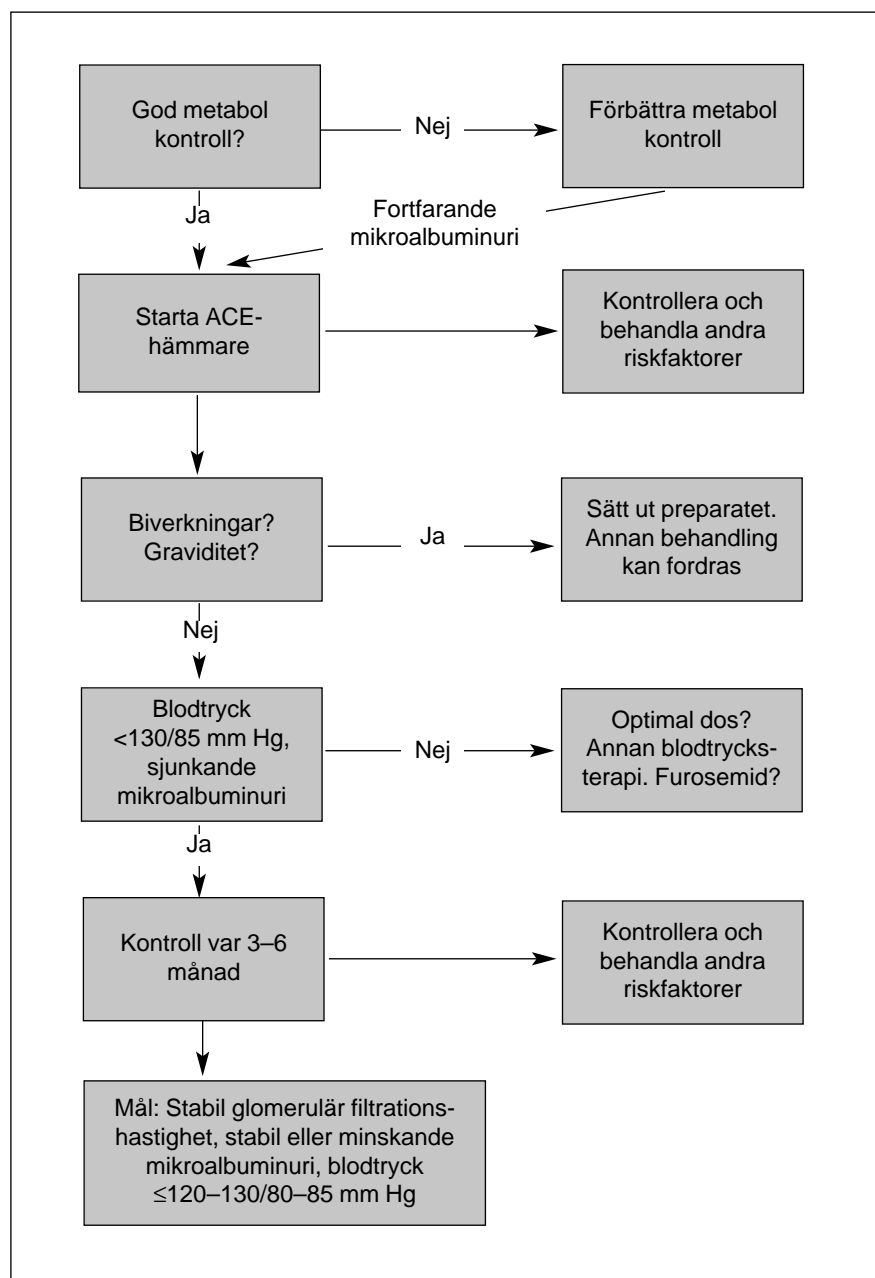
långsam progress har setts efter behandling med kolesterolsynteshämmare [29]. Oberoende av detta är njursjukdomen i sig förenad med en aterogen lipidprofil, och den stora risken för hjärt-kärlsjukdom gör att lipiderna inte får försummas hos denna patientgrupp. Det synes idag motiverat, trots att relevanta interventionsstudier vid diabetes och proteinuri saknas, att samma gränsvärden som gäller för patienter med manifest kranskärlssjukdom tillämpas för start av lipidsänkande terapi. Detta på grund av dessa patienters extrema risk för att utveckla hjärt-kärlsjukdom [30]. Det vill säga, farmakologisk behandling bör inledas vid total kolesterol över 5,5 mmol/l. Även om klinisk kranskärlssjukdom inte föreligger är asymtomatisk sådan mycket vanlig. Mellan 25 och 40 procent av patienter som undersöks inför njurtransplantation har signifikant kranskärlstenos [31].

**Rökning:** Rökning i sig är förenat med en fördubblad mortalitet i kardiovaskulär sjukdom hos diabetiker [32]. Rökning är också förknippad med högre risk att utveckla njursjukdom, och högre tobakskonsumtion kan leda till snabbare njurfunktionsförlust [33]. Tillkomst av proteinuri är ett incitament för rökstopp som måste utnyttjas.

Sammantaget kan intervention mot ovanstående faktorer, så gott det går i klinisk praxis, leda till att förlusten av glomerulär filtration begränsas till i genomsnitt 3–4 ml/min/år enligt vår erfarenhet, vilket innebär att man hos många närmar sig en njurfunktionsförlust nära den normala [15]. Hos den grupp patienter som hade ett genomsnittshbA<sub>1c</sub> <8 procent och genomsnittligt diastoliskt blodtryck <85 mm Hg var försämringen endast 1,7 ml/min/år. I detta sammanhang bör påpekas att den HbA<sub>1c</sub>-metod som används ligger över genomsnittet för riket, och en anpassning till nuvarande standard skulle innebära ett HbA<sub>1c</sub> på cirka 7,5 procent. Albuminuri, som definitionsmässigt är över 200 µg/minut vid diabetesnefropati, minskar ofta till låga nivåer vid effektivt omhändertagande (Figur 4).

### Handlingsprogram för njursjukdom vid diabetes

Manifest njursjukdom med sänkt njurfunktion kan vara ett svårbehandlat tillstånd. Dessa patienter bör handläggas av eller i nära samarbete med njurmedicinsk eller diabetologisk expertis. Handläggning av incipient nefropati är däremot en angelägenhet för alla som behandlar diabetiker. Tre till fyra procent av Sveriges befolkning har diabetes och av dessa har 85–90 procent typ 2-diabetes. Det vidare förloppet och



Figur 5. Flödesschema för handläggning av mikroalbuminuri vid diabetes [10].

prognosen avgörs där patienten primärt handläggs, det vill säga som regel i primärvården.

Med tanke på njursjukdomens allvarliga karaktär måste ett aktivt screeningprogram tillämpas, syftande till tidig upptäckt och intervention. Socialstyrelsen har utarbetat nationella riktlinjer för diabetes [26]. I detta ingår ett handlingsprogram för omhändertagande av njursjukdom vid diabetes som överensstämmer med rekommendationer från en internationell expertgrupp (Figur 5) [10]. Dess konsensusrapport är en sammanvägning av sex andra nationella rekommendationer publicerade 1994–1995.

Expertgruppens konsensus innebär att screening för mikroalbuminuri skall göras varje år hos alla patienter med diabetes. Förhöjda värden skall kontrolleras med tanke på den stora dag

variationen och andra störande faktorer. Om mikroalbuminuri kvarstår eller ökar skall detta betraktas som ett allvarligt tecken och leda till försök att förbättra glukoskontrollen. Om detta ej ger förbättring skall behandling med ACE-hämmare startas även vid normotension.

Blodtrycksbehandlingen måste anpassas till individen, och det är svårt att generellt ange vilken nivå som skall eftersträvas. Vid diabetesnefropati har man inte konstaterat någon J-kurva med ökad risk vid för låga tryck. Däremot kan dehydrering hos ACE-hämmarbehandlade patienter, som till exempel vid excessiv diuretikabehandling, ge upphov till akut njursvikt. Hos unga individer kan ett blodtryck ≤130/80 mm Hg vara ett mål. Målet skall vara att sta-



bilisera eller minska graden av albuminuri och bevara njurfunktionen. Andra riskfaktorer som hyperlipidemi och rökning skall identifieras och behandlas.

Att ha en övre åldersgräns för ett handlingsprogram är vanskligt. Man skall ha i minnet att någon åldersgräns för dialysbehandling inte finns och att en patient som på grund av hög ålder inte bedöms vara kandidat för intensifierad behandling på grund av risk för biverkningar mycket väl senare kan vara kandidat för dialysbehandling, som är långt mer riskabel.

I ett »position statement» anger American Diabetes Association att ACE-hämmare rekommenderas till alla typ 1-diabetiker med mikroalbuminuri. Beträffande typ 2-diabetiker anger man att en klar indikation föreligger om en patient utvecklar stigande proteinuri [35]. Det är en något försiktigare inställning än hos den tidigare nämnda internationella expertgruppen, men innebär ändå nästan samma rekommendation. Mikroalbuminuri skall följas och vid stigande tendens bör ACE-hämmare sättas in även vid normotension. Det har beräknats att screening och tidigt insatt antihypertensiv behandling inte bara räddar liv och förhindrar uremiutveckling utan också innebär betydande samhällsekonomiska besparingar [34].

De nationella riktlinjerna för diabetesvården har kompletterats med ett nationellt diabetesregister som från och med kalenderår 1997 också registrerar mikroalbuminuri som ny kvalitetsindikator, vilket innebär en fokusering på ett av diabetologins viktigaste profilområden, nämligen prevention av manifest nefropati. Hur stora effekter ett konsekvent genomfört screening- och behandlingsprogram kommer att ha är svårt att bedöma, men med dagens kunskap kan konstateras att en passiv hållning vid uppträddandet av mikroalbuminuri vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes i de flesta fall leder till nefropatiutveckling.

## Referenser

- Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987; 294: 1651-4.
- Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 49: 1778-82.
- Torffvit O, Agardh E, Agardh CD. Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 476 type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Part 1. *J Diabetic Complications* 1991; 5(1): 23-8.
- Gudbjörnsdottir S, Blohmé G, Björck S. Typ 2 diabetiker i dialys. En begynnande epidemi? *Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea* 1997; 106(2): 205.
- Mogensen CE, Keane WF, Bennet PH, Jerums G, Parving HH, Passa P et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-4.
- 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.
- Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-5.
- Bojestig M, Arnqvist H, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330: 15-8.
- The 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. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- Mulec H, Blohmé G, Grände B, Björck S. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 651-5.
- Mathiesen ER, Borch-Johnsen K, Jensen DV, Deckert T. Improved survival in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1989; 32: 884-6.
- Björck S, Mulec H, Johnsen SA, Nordén G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304: 339-43.
- Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-80.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Kats B, Lishner M. Long-term stabilising effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-81.
- Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-32.
- Mulec H, Johnsen SA, Björck S. Cholesterol – a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 196-201.
- Nordén G, Nyberg G. Smoking and diabetic nephropathy. *Acta Medica Scandinavica* 1984; 215: 257-61.
- Borch-Johnsen K, Wentzel H, Viberti GC, Mogensen CE. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996; 306: 1722-5.
- American Diabetes Association: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: S50-3.

*Fullständig referenslista kan erhållas från dr Staffan Björck, Njurmottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg.*

## Summary

### Early treatment can improve prognosis in diabetic nephropathy

Staffan Björck, Göran Blohmé

*Läkartidningen* 1998; 95: 5326-34

Prognosis in diabetic nephropathy has changed dramatically during the past decade, and slowing of the disease process has been made possible by intervention against specific risk factors. Nonetheless, diabetic nephropathy has become the leading cause of end stage renal disease. Early detection and prevention, or at least delaying, of disease progression have become crucial aims, and several treatment strategies designed to prevent end stage renal disease have recently been published. The common denominator of these strategies is screening for microalbuminuria in diabetic patients rather than awaiting the appearance of overt symptoms.

*Correspondence:* Dr Staffan Björck, Dept of Nephrology, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, SE-413 45 Göteborg, Sweden.