

Perinatala faktorer kan utgöra risk för diabetesnefropati

Diabetesnefropati har med största sannolikhet multifaktoriell genes. Långvarig hyperglykemi anses vara nödvändig men inte en tillräcklig förutsättning. Sannolikt samverkar såväl ärftliga som livsstilsfaktorer med hyperglykemi vid utvecklingen av diabetesnefropati. Hypertoni och kardiovaskulär sjukdom är starkt kopplade till diabetesnefropati. Såväl genetiska markörer som intrauterina eller perinatala förhållanden, vilka föreslagits öka risken för hypertoni respektive kardiovaskulär sjukdom, är därför även tänkbara kandidater i etiologin av diabetesnefropati.

10–30 procent av patienter med insulinberoende diabetes (IDDM) utvecklar diabetesnefropati, och unga individer som sjuknat i IDDM före 20 års ålder löper störst risk att drabbas [1, 2]. Persisterande hyperglykemi och viss diabetesduration är nödvändiga men inte tillräckliga riskfaktorer för dess uppkomst [3]. Individer som inte visar tecken på klinisk nefropati före 25 års diabetesduration uppvisar en dramatiskt minskad risk [4]. Detta faktum liksom en påvisad familjär anhopning av diabetesnefropati talar för att ärftliga faktorer också är en förutsättning för att utveckla denna allvarliga senkomplikation [5]. Såväl hypertoni som kardiovaskulär sjukdom (CVD) är starkt kopplade till kliniskt overt nefropati [6]. Men stigande blodtryck samt riskmarkörer för CVD, såsom bl a ändrat lipidmönster, ses oftast redan i stadiet av skincipient diabetesnefropati eller per-

sisterande mikroalbuminuri, dvs då ännu inga tecken till försämrad njurfunktion föreligger [7]. Dessutom är det känt att mikroalbuminuri inte enbart är en tidig markör för diabetisk njurskada. Även personer utan diabetes men med mikroalbuminuri har en ökad risk för CVD. Mikroalbuminuri antas därför reflektera en generell vaskulär skada [8], och en hypotes är att diabetesnefropati uppträder hos individer med en genetisk disposition som också kan vara kopplad till hypertoni och CVD.

Stor andel med låg födelsevikt utvecklar typ 2-diabetes

Senare års epidemiologiska forskning har emellertid också funnit att intrauterin tillväxthämning (IUGR) är en riskfaktor för såväl hypertoni som död i CVD både hos individer med och utan diabetes [9, 10]. Det är dock okänt om låg födelsevikt har denna betydelse oberoende av hereditet för hypertoni respektive CVD.

Barker och medarbetare har i sina populationsbaserade studier av vuxna män även visat att låg födelsevikt ökar risken för insulinresistens och typ 2-diabetes. På grund av den stora andel (>20 procent) med låg födelsevikt som utvecklar syndrom X (dvs typ 2-diabetes, hypertoni och hyperlipidemi) har en ny benämning på detta syndrom föreslagits: »the small-baby syndrome» [11].

Delvis olika hypoteser har framlagts av Barker avseende de bakomliggande mekanismerna för relationen mellan IUGR och uppkomsten av typ 2-diabetes respektive hypertoni. Ett antagande är att IUGR minskar utvecklingen av antalet betaceller under en kritisk period, vilket kan medföra hyperfunktion av befintliga celler vid ökade insulinkrav, något som predisponerar för typ 2-diabetes [12, 13]. Utvecklingen av hypertoni å andra sidan tros sammanhånga med intrauterina vaskulära förändringar.

Denna hypotes baseras på att högst blodtryck hos såväl vuxna som barn återfinns framför allt hos individer som är födda låtta för tiden men med stor placenta [9]. Denna diskordans skulle kunna bidra till ändrad hemodynamik

med bl a ökad renal vaskulär resistens, påverkan på kärlstruktur och compliance och därmed predisponera för högt systemblodtryck.

Även andra hypoteser om mekanismerna bakom den intrauterina miljöns betydelse har emellertid prövats. Studier utförda på råttor antyder att såväl sänkt glukostolerans som hypertoni i vuxenlivet kan sammanhånga med hög fetal exponering av glukokortikoider i sen graviditet [14, 15].

Reducerat antal nefron har patogenetisk betydelse

Den »Barkerska» hypotesen för uppkomst av hypertoni har delvis ifrågasatts av Brenner och medarbetare [16]. Låg födelsevikt under tionde percentilen även hos fullgångna barn har visats vara associerad med upp till 35 procents reduktion av antal nefron [17]. Baserat på djurexperimentella studier och på fynd från individer med kongenital oligomeganefroni har Brenner antagit att den reducerade glomerulära filtrationsyta som följer av minskad bildning av antal nefron leder till systemisk och glomerulär hypertension. Den förändrade hemodynamiken inducerar i sin tur glomeruloskleros. Även om ett måttligt antal reducerade nefron inte ensamt skulle kunna svara för uppkomsten av glomerulopati, har det ansetts troligt att vid tillstånd där även andra belastningsfaktorer föreligger, t ex diabetes, kan en påverkan på såväl glomerulär struktur som funktion ses. Även detta koncept har emellertid ifrågasatts [18].

Mors rökning och brist på utbildning tydliga riskfaktorer

Endast få kliniska studier föreligger avseende relationen mellan låg födelsevikt och risken att drabbas av diabetesnefropati. Resultaten från dessa studier har varierat [19, 20]. Gemensamt för dem är emellertid att hänsyn till andra eventuella maternella samvarierande variabler, som kan tänkas ha betydelse för såväl låg födelsevikt som risk för diabetesnefropati, inte har tagits med i beräkningen.

I en tidigare publicerad artikel i Diabetes 1998 har vi redogjort för resultat från en fall-kontrollstudie, baserad på

Författare

SUSANNE RUDBERG

docent, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm.

E-post: Sus.Rud@Stockholm.mail.telia.com

Tabell I. Perinatale riskfaktorer för mikro- och makroalbuminuri. Enkla oddskvoter.

	Exponerade	Oexponerade	Oddskvot	95 procents konfidensintervall
Födelsevikt	<2 500 g	≥2 500 g	2,77	0,91;11,12
Rökning under graviditet	ja (del av eller hela graviditeten)	nej	3,21	1,17;8,78
Hypertoni under graviditet	ja (behandlad eller obehandlad)	nej	1,62	0,46;5,70
Proteinuri under graviditet	ja (Albustixpositiv)	nej	1,17	0,34;3,97
Mors utbildning	<gymnasium	≥gymnasium	2,93	1,22;4,45
Amningsduration	<3 månader	≥3 månader	1,92	0,99;3,71

Tabell II. Perinatale och familjära riskfaktorer för mikro- och makroalbuminuri vid olika grad av metabol kontroll. Logistisk regressionsanalys.

	Patienter med HbA1c>medianen (≥8 procent)		Patienter med HbA1c <medianen (<8 procent)	
	Oddskvot	95 procents konfidensintervall	Oddskvot	95 procents konfidensintervall
Rökning under graviditet	3,69	1,17;11,66	1,24	0,48;6,21
Mors utbildning	8,93	2,20;29,06	1,94	0,69;5,23
Hypertoni hos föräldrar	6,56	0,96;18,02	1,67	0,69;7,32
DVD hos föräldrar och mor/farföräldrar	2,20	1,10;14,13	0,91	0,80;4,55

en kohort av 1 150 unga med >5 års IDDM, registrerade i Svenska barndiabetesregistret [21]. I den studien analyserades påverkan av perinatale faktorer såsom födelsevikt, mors rökning, hypertoni, respektive proteinuri under graviditet, amningsduration samt mors utbildningsnivå, på förekomst av persisterande mikro- eller makroalbuminuri.

I χ^2 -test tenderade en låg födelsevikt (< 2 500 g) hos fullgångna samt kortvarig amningsduration (<3 månader) att öka risken för förekomst av mikro- eller makroalbuminuri. Däremot sågs en klar riskökning om mor rökte under graviditet, liksom om hon hade låg utbildning (lägre än gymnasieutbildning), (Tabell I). En stark interaktion förelåg även mellan dessa variabler, oddskvot 11,22 (95 procents konfidensintervall 3,11;18,76). I logistisk regressionsanalys, då hänsyn även togs till individuella samvarierande variabler såsom patientens egen rökning, blodtryck, aktuellt HbA1c, kön och ålder, förblev mors rökning och låga utbildning under graviditet oberoende signifikanta riskfaktorer, medan detta inte var fallet för låg födelsevikt eller kortvarig amning.

Eftersom ärftlighet för hypertoni respektive CVD också tros påverka risken för diabetesnefropati togs även dessa variabler med i beräkningen. Såväl hypertoni, oddskvot 4,21 (2,10;8,40), hos föräldrar som CVD hos föräldrar samt mor/farföräldrar, oddskvot 1,26 (1,08;3,00), var i univariat analys riskfaktorer för mikro- respektive makroalbuminuri hos avkomma med IDDM, men påverkade inte betydelsen av rökning under graviditet eller mors utbildning i den multivariata analysen.

Hyperglykemi är sannolikt en förutsättning för diabetesnefropati, och en

hypotes är att höga blodsockervärden kan tänkas ha en »triggande» effekt på andra riskfaktorer. Betydelsen av en eventuell interaktion mellan dålig metabol kontroll (i detta fall definierat som HbA1c över medianen för studiepopulationen) och perinatale respektive familjära riskfaktorer analyserades därför. Vi fann då i logistisk regressionsanalys att såväl rökning under graviditet, låg utbildning hos mor som hypertoni hos föräldrar samt CVD i två generationer – oberoende av varandra men endast i närvaro av dålig blodsockerreglering – ökade risken hos avkomma med IDDM att få mikro- respektive makroalbuminuri (Tabell II).

Intrauterin exponering för nikotin utredd riskfaktor

Det är sedan tidigare känt att rökning ökar risken både för uppkomst och progress av diabetesnefropati [22, 23]. Orsakerna till detta är inte kända. Det har föreslagits att såväl trombocyttaggregation, ökande fibrinogennivåer, insulinresistens, förändrade lipidmönster som vasokonstriktion och kortvariga blodtrycksstegringar, samtliga effekter av rökning och fenomen som ses i utvecklingen av diabetesnefropati, skulle kunna bidra [22-24].

Mekanismerna för hur intrauterin exponering av nikotin kan tänkas påverka postnatal njurfunktion är dock inte studerade. Rökning under graviditet medför emellertid en ökning av fetalt COHb och ett minskat placentärt blodflöde, vilket leder till försämrad syresättning av fetal vävnad [25]. Det kan därför spekuleras i att detta leder till ett ökat tryck i den fetala cirkulationen för att på så vis bibehålla placentaperfusionen. Detta i sin tur kan tänkas medföra adaptiva kärlförändringar som predis-

ponerar för ökat intraglomerulärt tryck och sedermera glomeruloskleros.

Samband mellan låg utbildning och dåliga matvanor?

Förekomst av diabetesnefropati är överrepresenterad bland individer med låg socioekonomisk ställning [26]. Detta skulle till dels kunna sammanhånga med en sämre metabol kontroll och mer utbredda rökvanor. Ett mått på socioekonomisk ställning är mors utbildningsnivå, och det kan inte uteslutas att såväl rökning som lägre utbildning hos mor, inte enbart under graviditet, är vanligare hos barn med mångårig hyperglykemi, vilket i sin tur ökar risken för diabetesnefropati. Det finns emellertid ingen given förklaring till varför låg utbildning hos mor under graviditet – oberoende av rökning eller metabol kontroll – skulle öka risken för diabetesnefropati. Andra faktorer som kan åtfölja lägre social ställning, t ex ett sämre näringsintag och lågt proteinintag under graviditet, skulle möjligen kunna vara av biologisk betydelse för risken hos det väntade barnet att senare utveckla njurskada om det drabbas av IDDM.

Associationen mellan dåligt näringsläge under graviditet och utveckling av insulinresistens hos avkomman – ett tillstånd som ofta ses hos patienter som drabbas av diabetesnefropati – ger indirekta hållpunkter för detta. Vidare har djurexperimentella studier visat att rättor hållna på proteinreducerad kost under graviditeten föder avkomma med signifikant mindre njurar och mindre antal glomeruli samt utvecklar hypertoni i vuxna livet [13, 27]. I vår aktuella fall-kontrollstudie saknades emellertid data på mors kostintag under graviditeten, varför låg utbildning un-

der graviditet som tänkbar surrogatmarkör för nutritionsstatus liksom dess relation till mikro- respektive makroalbuminuri hos avkomma med IDDM endast kan förbli en spekulering.

Olika mekanismer med synergistisk effekt

Våra resultat talar för att faktorer relaterade till låg födelsevikt, såsom rökning under graviditet och låg utbildning hos mor, snarare än låg födelsevikt per se, har betydelse för utvecklingen av nefropati hos avkomma om denna drabbas av IDDM, förutsatt persisterande hyperglykemi hos patienten. Mekaniserna för detta förblir än så länge spekulativa, men stärker ytterligare motivet att inte röka under graviditet. Den tydliga interaktion som sågs mellan mors rökning och låga utbildning under graviditet talar dock för att effekterna av dessa riskfaktorer beror på olika mekanismer som kan ha biologiskt intressant synergistisk effekt. I tillägg har vi funnit att ärftlighet för hypertoni och CVD är riskfaktorer som är oberoende av intrauterina förhållanden hos patienter med dålig metabol kontroll, vilket stärker sannolikheten av multifaktoriell genetik till denna allvarliga senkomplikation.

Referenser

- Andersen AE, Sandahl Christiansen J, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in IDDM (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
- Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330: 15-8.
- Seaquist ER, Boetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-5.
- Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-62.
- Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-7.
- Hales CN, Barker DJP. Type-2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
- Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth: Missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Diseases* 1995; 26: 91-8.
- Brenner BM, Garco DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: Less of one, more of the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-47.
- Hincliffe SA, Lynch MRJ, Sargent PH, Howard CV, van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 296-301.
- Nyengaard JR, Bendtsen TF, Mogensen CE. Low birth weight, is it associated with few and small glomeruli in normal persons

and NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) patients? *Diabetologia* 1996; 39: 1634-7.

- Rossing P, Tarnow L, Nielsen SF, Hansen V, Brenner BM, Parving HH. Low birth weight, a risk factor for development of diabetic nephropathy? *Diabetes* 1995; 44: 1405-17.
- Vestbo E, Damsgaard EM, Fröland A, Mogensen CE. Birth weight and cardiovascular risk factors in an epidemiological study. *Diabetologia* 1996; 39: 1598-602.
- Rudberg S, Stattin EL, Dahlquist G. Familial and perinatal risk factors for micro- and macroalbuminuria in young IDDM patients. *Diabetes* 1998; 7: 1121-6.
- Nieburg P, Marks SJ, McLaren NM, Remington PL. The fetal tobacco syndrome. *JAMA* 1985; 253: 2998-9.
- Gilbert T, Lelievre-Pegoreierm M, Merlet-Benichou. Glomerular damage in adult rats born with mild oligonephronia of protein-derived mothers. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 629.

En fullständig referenslista kan erhållas från Susanne Rudberg, Astrid Lindgrens barnsjukhus, 171 76 Stockholm.

Summary

Perinatal factors may be risk factors for diabetic nephropathy

Susanne Rudberg

Läkartidningen 2000; 97: 317-9.

This article discusses the association of perinatal risk determinants and the future development of diabetic nephropathy. A low birth-weight seems to increase the risk for future cardiovascular disease, hypertension and insulin resistance, all of which are features of diabetic nephropathy. In a nation-wide case-controlled study we found that smoking during pregnancy and low maternal education, rather than low birth weight per se increase the risk of developing incipient nephropathy in offspring with type-1 diabetes. These factors are in addition to, and independent of, a familial disposition for cardiovascular disease and hypertension. Persistent hyperglycaemia is a prerequisite for the influence of these factors. Our findings support the hypothesis of a multifactorial aetiology of diabetic nephropathy.

Correspondence: Susanne Rudberg, Astrid Lindgrens barnsjukhus, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

Forskare!

Meddela Läkartidningen när Du har fått ett manuskript publicerat i en välrenommerad internationell tidskrift.

Vi kommer att publicera Din egen sammanfattning av arbetet på vår nya nyhetssida om tidskriften har minst 3 i impact-faktor (se ISIs webbplats för information, www.isinet.com)!

Gör så här:
Skriv en kort sammanfattning av arbetet (200-300 ord) med tonvikt på resultat och betydelse.

Använd formuleringar som kan förstås av alla läkare oberoende av specialitet.

Ge hela referensen till artikeln (enligt Vancouver-systemet) och bifoga gärna en illustrativ bild eller ett informativt diagram.

I speciella fall (tex artiklar i *N Engl J Med*, *Nature* eller motsvarande) kan sammanfattningens publicering samordnas med artikelns publicering om Du meddelar oss publiceringsdatum minst 14 dagar i förväg.

Välkommen med din sammanfattning per e-post till redaktionen@lakartidningen.se
Josef Milerad,
medicinsk chefredaktör.

