

Diabetisk Nyresygdom ved Type 2 Diabetes

En retningslinje ved arbejdsgruppe under Dansk Nefrologisk Selskab

Dansk Nefrologisk Selskab
2022



Indhold

Forord	3
Arbejdsgruppe	3
Forkortelser	4
Baggrund	5
Diagnose	5
Forløb.....	6
Henvisning til nefrologisk regi	7
Forebyggelse og behandling.....	7
Glykæmisk kontrol og effekt på progression af nyresygdom.....	7
Glykæmisk monitorering ved nedsat nyrefunktion.....	7
Antiglykæmisk behandling ved faldende nyrefunktion.....	7
Progressionshæmning	9
Blodtryksskontrol	9
Lipidsænkende behandling.....	10
Antitrombotisk behandling.....	10
Nye behandlingsmuligheder ved T2D	10
Metformin	11
SGLT2-hæmmere.....	11
GLP-1 receptor-agonister	12
Mineralocorticoidreceptor antagonist.....	12
Livsstilsinterventioner hos personer med diabetes og CKD.....	13
Konklusion	13
Referencer	14
Appendix.....	16
Nyrebeskyttende behandling ved type 1 diabetes.....	16
Behandling af nyretransplanterede med diabetes.....	16
Livsstilsinterventioner hos personer med diabetisk nyresygdom.....	16

Forord

Der er over de seneste år kommet flere nye behandlingsmuligheder for personer med diabetes og nyresygdom. På denne baggrund har Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) nedsat en arbejdsgruppe bestående af speciallægerepræsentanter fra alle fem regioner, samt en repræsentant for Dansk Nefrologisk Selskabs bestyrelse, som har udarbejdet denne retningslinje.

Retningslinjen bygger på forfatterens gennemgang af seneste litteratur og nuværende guidelines i regi af Dansk Endokrinologisk Selskab og den internationale guideline og oversigt fra 2020; 'Diabetes Management in CKD' fra KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)(1). Revision i 2022 baseres på opdatering af ovenstående KDIGO guideline i 2022.

Arbejdsgruppe

Formand Rikke Borg
Dansk Nefrologisk Selskab

e-mail: rbor@regionsjaelland.dk
Mads Hornum

Region Nord
Region Midt, Århus
Region Midt, Århus
Region Midt, Holstebro
Region Syd
Region Sjælland
Region H, Rigshospitalet
Region H, Herlev/Gentofte

Charlotte Strandhave
Lara Aygen Øzbay
Johan Vestergaard Povlsen
Frank Mose
Per Bruno Jensen
Rikke Borg
Iain Bressendorff
Bo Broberg

Steno Diabetes Center Copenhagen
Steno Diabetes Center Odense

Frederik Persson (endokrinolog)
Karoline Schousboe

Interessekonflikter

Kan tilgås på DNS hjemmeside; nephrology.dk

Forkortelser

ACEi	angiotensin converting enzym hæmmer
ARB	angiotensin II receptor blokker
CKD	chronic kidney disease (kronisk nyresygdom)
CVD	cardiovascular disease (hjertekarsygdom)
DPP-4i	dipeptidyl peptidase-4 hæmmer
eGFR	estimeret glomerulær filtrationshastighed
ESKD	end-stage kidney disease (terminalt nyresvigt)
GFR	glomerulær filtrationshastighed
GLP1-RA	glukagon lignende peptid 1 receptoragonist
HbA _{1c}	glykeret hæmoglobin A1C
RAAS	renin angiotensin aldosteron system
SGLT2i	natrium glukose co-transporter 2 hæmmer
SU	sulfonylurinstof
T2D	type 2 diabetes mellitus
T1D	type 1 diabetes mellitus
UACR	urin-albumin/kreatinin-ratio

Baggrund

Diabetisk nyresygdom er den hyppigste årsag til kronisk nyresygdom (CKD) og end-stage kidney disease (ESKD), og prævalensen af diabetisk nyresygdom blandt personer i dialysebehandling i Danmark er ca. 25% (<http://nephrology.dk/wp-content/uploads/2020/12/DNSL-resume-af-%C3%A5rsrapport-for-2019.pdf>).

Den individuelle risiko for udvikling af kronisk nyresvigt er faldet(2). Det skyldes bl.a. de senere årtiers ændring i behandling af type 2 diabetes (T2D) med øget fokus på livsstilsfaktorer og kardiovaskulær risiko (aggressiv blodtrykskontrol og lipidsænkende behandling) ud over farmakologisk antiglykæmisk behandling(3). Prævalensen af diabetisk nyresygdom som årsag til CKD er dog nogenlunde konstant. Dette skyldes bl.a. den øgede prævalens af T2D, samt bedring i overlevelse(4).

En stor del af den øgede morbiditet og mortalitet observeret ved T2D findes hos de personer, der udvikler diabetisk nyresygdom. Overdødelighed ses hovedsageligt hos personer med albuminuri – helt ned til moderat forhøjet niveau (mikroalbuminuri; sv.t. urin-albumin/kreatinin-ratio (UACR): 30-300 mg/g) – overdødeligheden bæres af både nyresvigt, men i høj grad også af kardiovaskulær sygdom(5). Således stiger den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet med både stigende albuminuri og faldende GFR.

Diagnose

I praksis stilles diagnosen diabetisk nyresygdom ved:

- Persisterende svært forhøjet albuminudskillelse (makroalbuminuri; UACR >300 mg/g) i mindst to ud af tre urinprøver målt i et interval på 1-12 måneder
- Anden nyresygdom udelukket

Følgende taler for diagnosen:

- Hypertension (ses hos >90%, men kan også være en differentialdiagnose)
- Diabetisk retinopati (ses hos >60%; afspejler tilstedeværelse af mikrovaskulær sygdom)

En mere generel definition bruges også i litteraturen "kronisk nyresygdom ved diabetes", som ses ved eGFR < 60 ml/min/1,73m² og/eller proteinuri. Den endelige diagnose af diabetisk nyresygdom stilles ved nyrebiopsi. Denne invasive undersøgelse fravælges dog i mange tilfælde, hvor sygdomsforløb og klinisk billede harmonerer (stigende albuminuri og jævnt faldende GFR).

Diabetisk nyresygdom kan dog præsentere sig ved forskellige kliniske billeder mht.

diabetesvarighed, proteinurigrad og hastighed af progression af ekskretorisk nyreinsufficiens. I disse tilfælde er det vigtigt ikke at overse en ikke-diabetisk sygdom, som ville få behandlingsmæssig konsekvens eller have prognostisk betydning(6).

Indikation for nyrebiopsi må overvejes ved:

- UACR >700 mg/g inden for fem år efter diabetes debut
- Uventet hurtig stigning i albuminuri
- Pludseligt fald i eGFR
- Manglende tilstedeværelse af diabetiske øjenforandringer
- Tegn til anden systemsygdom (f.eks. mikroskopisk hæmaturi).

Årlig screening med UACR har til formål at identificere personer med øget risiko for udvikling af diabetisk nyresygdom og behov for nyrebeskyttende behandling (Tabel 2). Det anbefales at måle UACR i spoturin til både screening og monitorering.

Internationalt er forekomst af mikro- og makroalbuminuri ved T2D ca. 50%(7). I 2017 havde 10,6% af den danske T2D population makroalbuminuri (*Diabetesregistret, Steno Diabetes Center Copenhagen*). Risikoen for udvikling af diabetisk nyresygdom hos en normoalbuminurisk person med en diabetesvarighed >20 år er meget lav.

Moderat forhøjet albuminuri (mikroalbuminuri) defineres ved UACR 30-300 mg/g i mindst 2 ud af 3 urinprøver. Dag-til-dag variation i albuminuri kan være op til 30%, hvorfor gentagelse af urinprøve er nødvendig.

Svært forhøjet albuminuri (makroalbuminuri) defineres ved UACR >300 mg/g.

Tabel 1. Screening for diabetisk nyresygdom - urinundersøgelse

Urin-albuminudskillelse		
Kategori	Spoturin* (mg/g kreatinin)	Døgnopsamling (mg/døgn)
Normal	<30	<30
Mikroalbuminuri (moderat albuminuri)	30-300	30-300
Makroalbuminuri (svær albuminuri)	>300	>300

* morgenurin vil have mindre dag til dag variation, hvorimod spoturin over dagen ofte er mere praktisk tilgængeligt. På grund af stor dag til dag variation skal mindst 2 af tre prøver være forhøjet for at stille diagnosen moderat forhøjet (mikroalbuminuri) eller svært forhøjet (makroalbuminuri) Fra ([CKD – Dansk Nefrologisk Selskab \(nephrology.dk\)](http://CKD – Dansk Nefrologisk Selskab (nephrology.dk)))

Forløb

Ubehandlet vil forløbet af diabetisk nyresygdom indebære et vedvarende, nærmest lineært fald i nyrefunktion (GFR) på cirka 12 ml/min/1.73m² per år med betydelig inter-individuel variation (2-20ml/min/år).

En række faktorer spiller en rolle for progression af diabetisk nyresygdom.

Der er tæt sammenhæng mellem blodtryk og hastigheden af fald i GFR. Som sygdommen progredierer, ses nedsat eller ophævet renal autoregulation af filtrationen i glomerulus (GFR) og renalt blod flow, hvilket forstærker de skadelige virkninger af systemisk hypertension i kapillærerne. Her spiller renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) en vigtig rolle. Det drejer sig især om den skadelige virkning af angiotensin II med inflammation og fibrosedannelse(8). Ligeledes har aldosteron, ud over regulering af elektrolyt- og væskebalance, en række skadelige effekter både i nyren og i andet væv såsom karsystem, centralnervesystem og hjerte. Også her er fibrosedannelse den mistænkte skadelige effekt(9).

Henvisning til nefrologisk regi

Personer med T2D bør henvises til eller konfereres med - nefrologisk speciallæge ved:

- eGFR <30 ml/min/1,73 m² i mere end 3 mdr. (med henblik på behandling af metaboliske komplikationer til nyresygdom og vurdering og forberedelse til dialyse/transplantation)
- Hastigt progredierende eGFR-fald (> 5 ml/min/1,73 m² pr. år)
- Betydelig albuminuri (U-Albumin/Kreatinin ratio > 700 mg/g)
- Usikkerhed om ætiologi

Undtagelsen kan være patienter, der på baggrund af komorbiditet eller alder vurderes at have meget kort livshorisont med mindre nyresygdommen i sig selv medfører behov for pallierende behandling.

Forebyggelse og behandling

For den generelle medicinske og livsstilbehandling henvises til national behandlingsvejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab; [Type 2 Diabetes - Dansk Endokrinologisk Selskab](#).

De næste afsnit vil fokusere på patienten med type 2 diabetes, diabetisk nyresygdom og aftagende nyrefunktion.

Glykæmisk kontrol og effekt på progression af nyresygdom

Intensiv glykæmisk kontrol reducerer risiko for udvikling af forhøjet og svært forhøjet albuminuri, men der er ikke evidens for at intensiv glykæmisk behandling reducerer risiko for progression af nyresygdom, ESKD eller død pga. nyresvigt(10).

Personer med diabetes og svær nyresygdom har øget risiko for hypoglykæmi, der anbefales mindre aggressiv antiglykæmisk behandling (specielt ved insulin- eller SU-behandling).

Målet kan her være HbA_{1c} 48-58 mmol/mol, med yderligere lempelse i en terminal fase(11).

Glykæmisk monitorering ved nedsat nyrefunktion

Nøjagtigheden i HbA_{1c}-målingers afspejling af glukoseniveauet falder i takt med progredierende CKD og tiltagende renal anæmi (GFR <30 ml/min), hvor erythrocytternes levetid ændres. Især blandt personer med GFR <15 ml/min har HbA_{1c}-målinger lavere pålidelighed, og man må basere den antidiabetiske behandling på målinger af plasma-glukose(12).

Systematiserede selvmålinger af plasma glukose eller kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) kan hjælpe med at forhindre hypoglykæmi og forbedre den glykæmiske kontrol.

Antiglykæmisk behandling ved faldende nyrefunktion

Ved faldende nyrefunktion stiger risikoen for hypoglykæmi.

Dette har flere årsager:

- Vægtændringer, appetitløshed og malnutrition
- Nedsat renal clearance og metabolisme af f.eks. metformin, insulin og SU

- Nedsat renal glukoneogenese og dermed nedsat modregulation ved hypoglykæmi
- Svær proteinuri kan ændre koncentrationen af medicin-bindende plasma-proteiner
- Dialyse-associeret variation af blodglukose (udfiltrering af glukose under dialyse)
- Uræmiske toksiner, metabolisk acidose samt inflammation har formentlig ligeledes en betydning

På trods af at der kan påvises øget insulinresistens ved ESKD, vil der pga. nedsat renal clearance oftest være brug for mindre doser af insulin og andre antidiabetika.

De anbefalede antidiabetika med dosering ud fra eGFR-grænser er beskrevet i tabel 1.

Tabel 2. Faldende nyrefunktion (eGFR) og daglig dosis for de mest anvendte antidiabetika.

Antidiabetika		eGFR ml/min/1,73 m ²				
Klasse	Indholdsstof	>90	89 - 60	59 - 30	<30	Dialyse
Metformin	metformin	1000 mg x 2		500 mg x 2		
SGLT2i	canagliflozin	300 mg x 1		100 mg x 1		
	dapagliflozin	10 mg x 1*				
	empagliflozin	25 mg x 1*		10 mg x 1		
	ertugliflozin	5-15 mg x 1				
GLP1- RA	dulaglutid	0,75 - 1,5 mg/uge				
	liraglutid	0,6 – 1,8 mg/dag				
	semaglutid	0,5 - 1 mg/uge				
DPP-4i	sitagliptin	100 mg x 1		50 mg x 1	25 mg x 1	
	vildagliptin	50 mg x 2		50 mg x 1		
	linagliptin	5 mg x 1				
SU	glimepirid	1-4 mg x 1		halvering		
	gliclazid	30–120 mg x 1		halvering		
Insulin	alle typer	Individuel dosis – behov falder ofte med faldende GFR				

Uændret dosis	Dosiskorrektion	Seponering
---------------	-----------------	------------

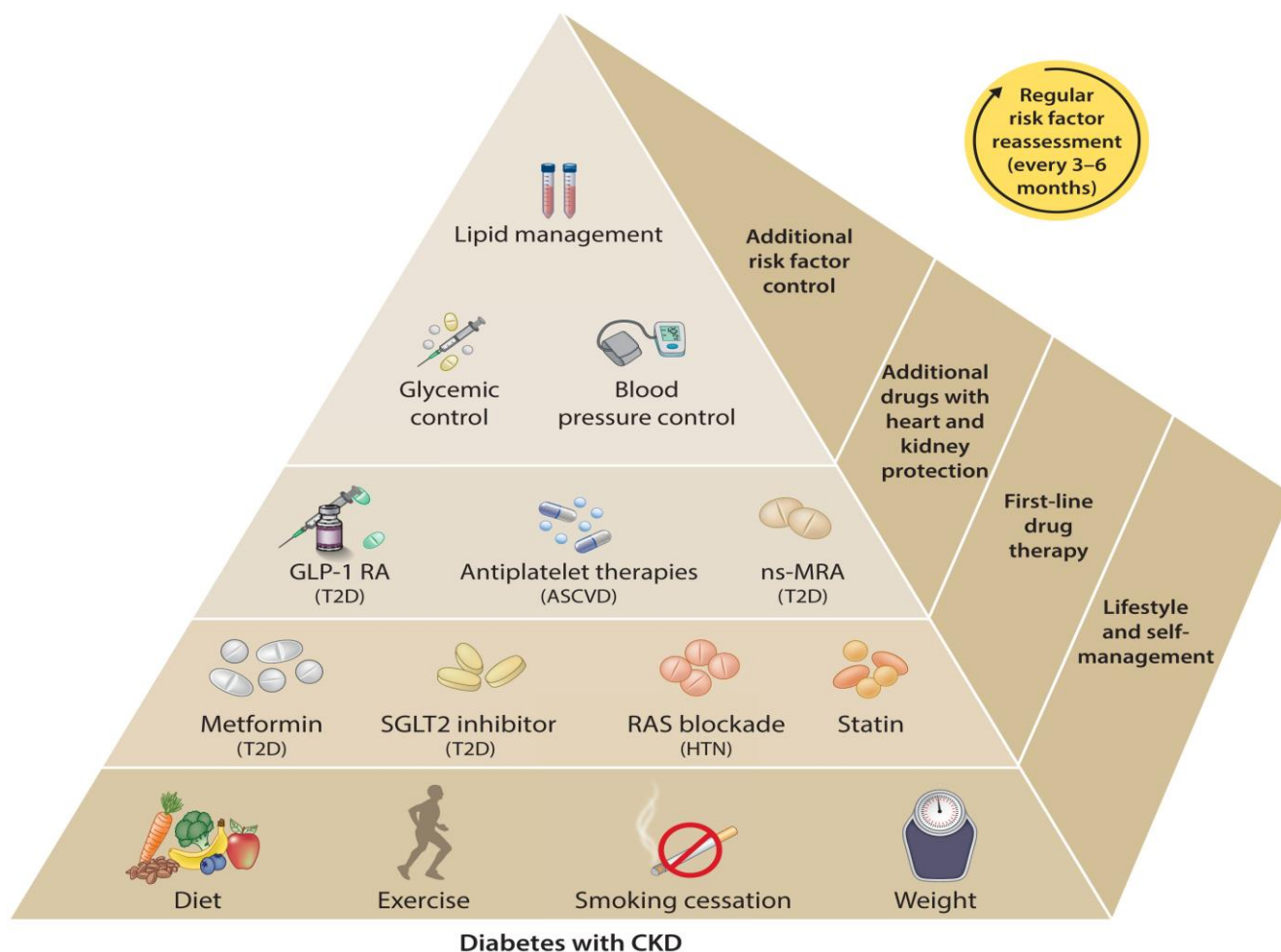
Skraveret område angiver eGFR niveau hvor man kan overveje at fortsætte behandling

*Dapagliflozin kan **opstartes** ned til eGFR 25 ml/min. Empagliflozin 10 mg kan opstartes ned til eGFR 20 ml/min ved samtidig hjertesvigt .

Progressionshæmning

KDIGO anbefaler multifaktoriel indsats for at forhindre progression af CKD (Figur 1).

Figur 1. Fra KDIGO anbefaling for behandling af diabetes med CKD(1).



Blodtryksskontrol

Et højt blodtryk i de glomerulære kapillærer er en vigtig faktor i patogenesen til diabetisk nyresygdom. Antihypertensiv behandling reducerer denne belastning af glomeruli.

Overordnet anbefales et blodtryksmål under **130/80 mmHg**.

Den antihypertensive behandling bør inkludere blokade af af renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS). Grundlaget for denne standard ved diabetisk nyresygdom er to store randomiserede, placebo-kontrollerede studier med angiotensin-II receptor antagonist (ARB) hos personer med hypertension og T2D med makroalbuminuri, som viste en reduktion i progression af nyresygdom, ESKD eller død på 16% og 20%(13, 14). Post-hoc analyser viste at effekten var stærkest hos deltagere med lav saltindtagelse(15).

Det frarådes at kombinere ACE-hæmmer og ARB eller renin-hæmmer, idet en sådan 'dobbelblokade' øger risikoen for hyperkaliæmi, hypotension og akut nyresvigt uden effekt på progression af nyresygdom (16-18).

Lipidsænkende behandling

Alle personer med T2D over 40 år med LDL-kolesterol >2,5 mmol/l bør tilbydes farmakologisk behandling.

Behandlingsmålet er:

LDL-kolesterol <2,6 mmol/l eller mindst 50%'s reduktion ved LDL 2,6-5,2 mmol/l.

Hos højrisikopatienter (moderat til svært forhøjet albuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition) og personer med kendt hjertekarsygdom bør kolesterolsænkende farmaka gives til alle uanset LDL-værdi.

Behandlingsmålet er:

LDL-kolesterol <1,8 mmol/l eller mindst 50%'s reduktion ved LDL 1,8-3,5 mmol/l.

Start behandling med atorvastatin (10-80 mg dagligt) eller simvastatin 40 mg dagligt (større dosis bør undgås).

Se i øvrigt rapporten fra DNS vedr. lipidsænkende behandling hos personer med CKD ([DNS Lipidsænkende behandling](#)).

Antitrombotisk behandling

Behandling med acetylsalicylsyre 75 mg/dag bør tilbydes personer med T2D med kendt iskæmisk hjertekarsygdom, og overvejes som primær profylakse hos udvalgte personer med diabetes med høj risiko for hjertekarsygdom (diabetisk nyresygdom eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition) under hensyntagen til blødningsrisiko(19).

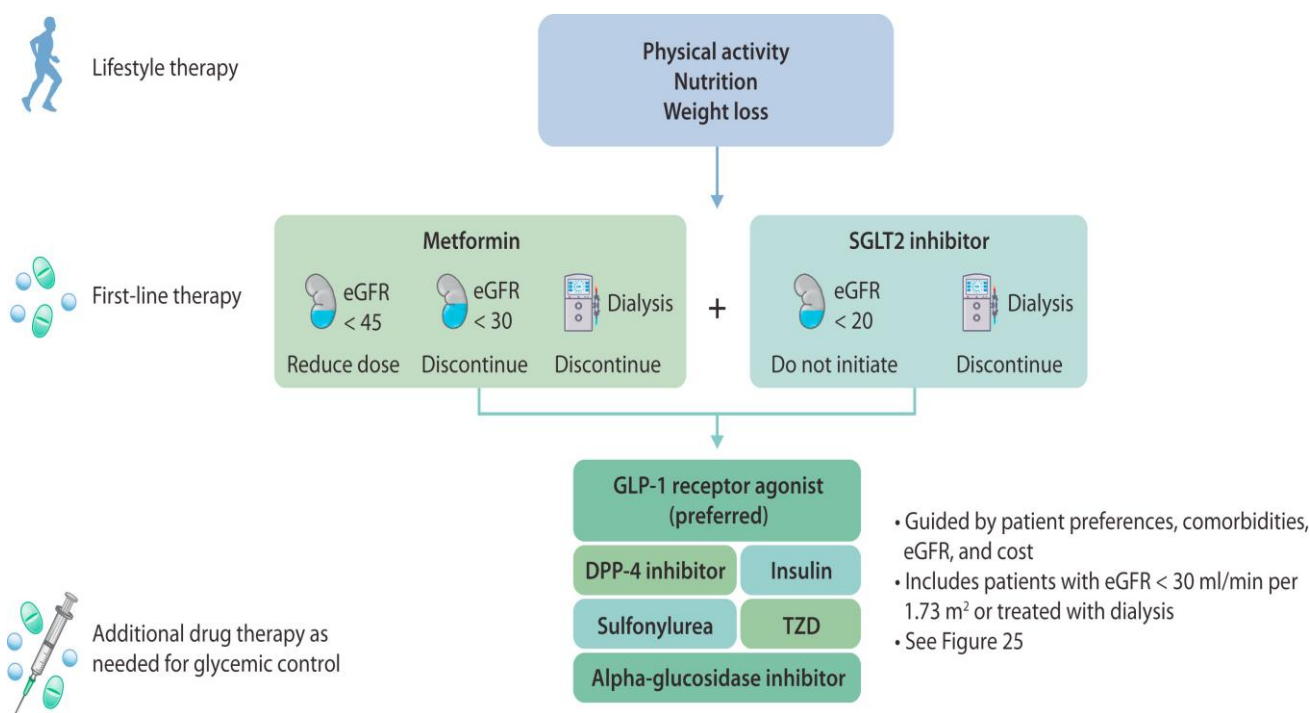
Clopidogrel kan anvendes som alternativ, hvis acetylsalicylsyre ikke tåles.

Nye behandlingsmuligheder ved T2D

Læs også Dansk Endokrinologisk Selskabs behandlingsvejledning for T2D ([Type 2 Diabetes - Dansk Endokrinologisk Selskab](#).) I DES behandlingsvejledning er metformin ikke længere obligatorisk førstevalg ved nyresygdom.

KDIGO anbefaler, at glykæmisk behandling af personer med T2D og CKD initialt skal omfatte livsstilsbehandling og farmakologisk førstevalgsbehandling med metformin og en SGLT2i (Figur 2). Ved yderligere behov for antiglykæmisk behandling kan andre farmaka inddrages efter behov (Figur 2). Hvis disse lægemidler ikke tolereres, eller når de ikke er tilstrækkelige til at nå individualiserede glykæmiske mål, skal yderligere lægemidler vælges baseret på patientpræferencer, komorbiditet, nyrefunktion og pris.

Figur 2. Fra KDIGO anbefaling for antiglykæmisk behandling ved T2D og CKD(1).



Metformin

Metformin udskilles af nyrerne, og akkumulering med nedsat nyrefunktion kan øge risikoen for metformin-associeret laktacidose, en risiko der er lav i absolutte termer(20). Derfor skal eGFR overvåges for personer, der behandles med metformin, og dosis bør reduceres til max. 500 mg x 2, når eGFR er mindre end 60 ml/min/1,73m², og metformin skal seponeres ved eGFR mindre end 30 ml/min/1,73m² eller nyresvigt (Tabel 1).

SGLT2-hæmmere

SGLT2i er testet hos personer med T2D i fire publicerede kardiovaskulære outcome studier (21-24) og tre dedikerede nyrestudier udført i CKD-populationer (CREDENCE(25), DAPA-CKD(26))og EMPA-KIDNEY(27), foruden studier i populationer med hjertesvigt(28). En efterfølgende meta-analyse viser en reduktion af progression af nyresygdom, ESKD og død af nyresygdom på 38%, og en reduktion i hospitalisering eller død af hjertesygdom på 26%(29). I DAPA-CKD så man desuden en reduktion af død uanset årsag på 31%.

SGLT2i er særligt effektive til at forhindre indlæggelse og død af hjertesvigt, men ikke aterosklerotisk hjertesygdom.

Det er på baggrund af disse studier, at KDIGO nu anbefaler at behandle med SGLT2i – uafhængigt af blodglukoseniveau – for organbeskyttelse hos alle patienter med T2D og

- Makroalbuminuri
- GFR >20 og <60 ml/min/1,73 m²
- iskæmisk hjertesygdom og/eller hjertesvigt

Den vigtigste bivirkning er genitale svampeinfektioner. Fokus på hygiejne (vask efter hver vandladning) menes at kunne forebygge. Lokal (clotrimazol) eller systemisk (fluconazol) antimykotika kan bruges ved opstået infektion.

Yderligere forårsager SGLT2i en let øget risiko for diabetisk ketoacidose, og personer bør informeres om at pausere med behandlingen i tilfælde af faste, nedsat væske- eller kalorie-indtag, og i tilfælde af voldsomme opkastninger eller diarré.

SGLT2i forårsager ikke i sig selv hypoglykæmi, men ved samtidig behandling med insulin eller sulfonylurea, er der øget risiko for alvorlig hypoglykæmi. Hos personer som allerede er i behandling med insulin eller sulfonylurea kan det være nødvendigt at stoppe eller reducere dosis af disse forud for opstart af SGLT2i. Alle personer med T2D skal undervises i potentielle bivirkninger, og ved opfølgning må behandleren vurdere effekt på blodsukker samt bivirkninger. SGLT2i forårsager beskedent volumenkontraktion, blodtryksreduktion og vægttab. For personer med T2D, der er i risiko for hypovolæmi (f.eks. ved samtidig brug af høje doser diuretika), bør behandleren overveje at nedsætte dosis af diuretika, give personen råd om symptomer på dehydrering og lavt blodtryk, og følge op på volumenstatus efter initiering af medikamentet.

I gennemsnit forårsager SGLT2i umiddelbart efter opstart et beskedent indledende fald i eGFR, der er reversibelt. Længerevarende fordele med bevaret nyrefunktion observeres på trods af dette indledende fald, og et reversibelt fald i eGFR ved påbegyndelse af SGLT2i er ikke en indikation for at afbryde behandlingen.

I CKD-studierne fortsatte deltagerne med SGLT2i helt indtil, de nåede dialysegrænsen. Baseret på disse studier synes det rimeligt at fortsætte behandling med SGLT2i, indtil dialyse påbegyndes. Ved samtidig tilstedeværelse af hjertesvigt foreligger studier med dapagliflozin og empagliflozin der viser effekt på både hjerte- og nyreendepunkter. Dermed kan der være overlappende indikationer for SGLT2i-behandling (nbv.cardio.dk/CHF-behandling).

GLP-1 receptor-agonister

En anden lægemiddelklasse er den langtidsvirkende GLP-1 RA, som efterligner og forstærker virkningen af inkretinhormoner i tarmen(30). GLP-1 RA er vist at signifikant reducere HbA_{1c}, medføre vægttab og reducere blodtrykket. Mere vigtigt er det, at flere GLP-1 RA reducerer hjerte-kar-sygdom hos personer med T2D og høj kardiovaskulær risiko med 15%. Derudover har det vist sig, at de samme GLP-1 RA bremser progression af albuminuri. De kardiovaskulære studier omfattede personer med eGFR ned til 15 ml/min/1,73 m², og kan bruges uden dosisjustering. Et dansk studie(31) har undersøgt liraglutid til personer i hæmodialyse, som viste forbedring af glykæmisk kontrol og førte til vægttab, men samtidigt også gav højere forekomst af bivirkninger som kvalme og opkastninger. Forfatterne foreslog meget langsom optitrering af behandlingen for at imødegå de ofte midlertidige bivirkninger.

Et dedikeret CKD-studie med semaglutid (FLOW) forventes publiceret i 2024.

Mineralocorticoidreceptor antagonist

Mindre studier med aldosteron-antagonisten spironolakton i lav dosis som tillæg til ACE eller ARB har vist at kunne reducere albuminuri, men endepunktsstudier mangler. Finerenon er en ny non-steroid mineralocorticoidreceptor antagonist, som på baggrund af studierne FIDELIO(32) og FIGARO(33) hos personer med T2D og UACR >30 mg/g reducerer forekomsten af nyre- og kardiovaskulære endepunkter. Den samlede analyse af de to studier (FIDELITY) viste en 14% reduktion i hospitalisering eller død af hjertesygdom og en 23% reduktion i progression af nyresygdom, ESKD og død af nyresygdom.

Behandlingen kan ordineres med klausuleret tilskud til personer med T2D og diabetisk nyresygdom med eGFR ≥25 - <60 ml/min, plasma kalium ≤ 4,8 mmol/L, og vedvarende albuminuri (urin-albumin/kreatinin-ratio på >30mg/g) trods behandling med de for patienten maksimalt tolerable

doser af ACE-hæmmer/ARB og SGLT2-hæmmer.

Livsstilsinterventioner hos personer med diabetes og CKD

Non-farmakologiske interventioner ved diabetisk nyresygdom er ikke afgørende forskellige fra generelle livsstilsinterventioner ved CKD. Se Appendix 1 for nærmere gennemgang.

Personer med T2D og CKD får ofte rådgivning mhp. at fremme eller begrænse indtagelse af visse fødevarer eller næringsstoffer. At kostbefalinger ved diabetes kan være modsatrettede i forhold til dem, der gælder for CKD kan skabe forvirring. I denne sammenhæng mener KDIGO, at det er vigtigt, at det altoverskyggende budskab i diætrådgivning er, at personer med T2D skal indtage en afbalanceret, sund kost, med højt indhold af grøntsager, frugt, fuldkorn, fiber, bælgplanter, plantebaserede proteiner, umættet fedt og nødder; og mindre mængde forarbejdet kød, raffinerede kulhydrater og sødede drikkevarer. Diætråd bør individualiseres og inkludere personens værdier, præferencer, allergier og ressourcer, komorbiditet og relevante fokusområder (f.eks. behandling af hyperkaliæmi).

Konklusion

Diabetisk nyresygdom er en hyppig og alvorlig komplikation til T2D, idet den er tæt forbundet med øget morbiditet og mortalitet. De seneste år har behandling med GLP-1 RA og SGLT2i vist reduktion i risikoen for hjertekarsygdom og død, og SGLT2i og finerenone bremser progression af nyresygdom. Vedvarende fokus på implementering af den etablerede behandling med RAAS-blokade og den nyligt dokumenterede behandling med SGLT2i og finerenone er således essentielt. Antiglykæmiske lægemidler må ordineres med forsigtighed til personer med T2D og CKD og monitoreres med måling af plasma-glukose.

Referencer

1. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98(4):839-48.
2. Sørensen VR, Hansen PM, Heaf J, Feldt-Rasmussen B. Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. *Kidney Int.* 2006;70(1):187-91.
3. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int.* 2017;91(4):982-8.
4. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):203-11.
5. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-8.
6. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl (2011).* 2018;8(1):2-7.
7. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, investigators D. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006;69(11):2057-63.
8. Cooper ME. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. *Am J Hypertens.* 2004;17(11 Pt 2):16S-20S; quiz A2-4.
9. Frimodt-Møller M, Persson F, Rossing P. Mitigating risk of aldosterone in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(1):145-51.
10. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):761-9.
11. van Biesen W, van de Luitgaarden MW, Brown EA, Michel JP, van Munster BC, Jager KJ, et al. Nephrologists' perceptions regarding dialysis withdrawal and palliative care in Europe: lessons from a European Renal Best Practice survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(12):1951-8.
12. Bomholt T, Oturai P, Rix M, Almdal T, Knop FK, Rosthøj S, et al. Reduced erythrocyte lifespan measured by chromium-51 in patients with type 2 diabetes undergoing long-term hemodialysis. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2021;25(2):198-204.
13. 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(12):861-9.
14. 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(12):851-60.
15. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012;82(3):330-7.
16. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892-903.
17. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2204-13.
18. Persson F, Rossing P. Sequential RAAS blockade: is it worth the risk? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(2):159-65.
19. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529-39.
20. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(24):2668-75.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
24. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35.

25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
26. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
27. Group E-KC, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022.
28. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29.
29. Nuffield Department of Population Health Renal Studies G, Consortium SiM-AC-RT. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-801.
30. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
31. Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, Jensen T, Resuli M, Hansen PM, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(2):206-13.
32. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29.
33. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2021.
34. Hornum M, Lindahl JP, von Zur-Mühlen B, Jenssen T, Feldt-Rasmussen B. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation: a position statement from the Nordic Transplantation Societies. *Transpl Int.* 2013;26(11):1049-60.
35. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2014;14(9):1992-2000.
36. Kanbay M, Demiray A, Afsar B, Karakus KE, Ortiz A, Hornum M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus control after kidney transplantation: Review of the current evidence. *Nephrology.n/a(n/a).*
37. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;62(1):220-8.
38. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2014;9(5):e97656.
39. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):383-93.

Appendix

Nyrebeskyttende behandling ved type 1 diabetes

Baseres på RAS-blokade. Da antiglykæmisk behandling næsten udelukkende udgøres af insulin, er der ikke specifikke anbefalinger for dette. Dapagliflozin 5 mg er godkendt som adjunderende behandling til type 1 diabetes (BMI>27), men bruges endnu i begrænset omfang, og bør kun varetages af endokrinolog.

Behandling af nyretransplanterede med diabetes

I forbindelse med en nyretransplantation kræver både patienter med eksisterende diabetes mellitus og post-transplantationsdiabetes særlig opmærksomhed. Den kirurgiske stress, den immundæmpende behandling med korticosteroider og calcineurinhæmmere, ændringerne i nyrefunktion, påvirkning af pancreasfunktionen, samt bestående og nytilkommen insulinresistens gør, at der er store udfordringer med at behandle diabetes(34). Tilstanden diagnosticeres og behandles ud fra perioderne <45 dage efter transplantation, perioden 45-365 dage, samt årene efter(35).

Den antidiabetiske medicin justeres efter eGFR.

Sikkerheden af nyre præparater såsom SGLT2 inhibitorer og GLP-1 receptor agonister er ikke undersøgt hos organtransplanterede. De kan påvirke optaget af den immundæmpende behandling og give øget risiko for urinvejsinfektion(36).

Det anbefales at handle ud fra lokal praksis eller efter konference med endokrinolog og/eller transplantationsnefrolog.

Livsstilsinterventioner hos personer med diabetisk nyresygdom

Proteinindtagelse

Low-protein diet er omdiskuteret mht. en nyrebeskyttende effekt og der findes ikke sikre retningslinjer. Kost med lavt indhold af protein har vist sammenhæng med forbedrede nyreparametre, men er svært at fuldføre i praksis(37). Publicerede studier giver ikke overbevisende evidens for, at begrænsning af proteinindtagelse i kosten til lavere niveauer forbedrer nyrefunktion eller andre kliniske resultater. Omvendt ser det ud til at ekstremt indtag af protein (f.eks. diæt med store mængder proteintilskud/pulver) medfører skadelig hyperfiltration i nyrene(38). KDIGO anbefaler, at den daglige proteinindtagelse i kosten holdes på ca. 0,8 g pr. kg legemsvægt, som anbefales af WHO for den generelle befolkning(1).

For personer i dialyse, navnlig peritoneal dialyse, tilrådes en stigning i den daglige indtagelse af protein til 1,0 til 1,2 g per kg legemsvægt for at modvirke katabolisme og negativ nitrogenbalance.

Saltrestriktion

CKD fører ofte til natriumretention, hvilket øger blodtrykket og risikoen for CKD-progression og kardiovaskulære hændelser. Der er nogen evidens fra populationer, der er bredere end diabetes og CKD, for at reduktion af natrium i kost reducerer denne risiko. KDIGO foreslår derfor, at

natriumindtagelsen begrænses til <2 gram pr. dag (eller <5 g natriumchlorid), i overensstemmelse med KDIGO-retningslinjerne for blodtrykshåndtering og internationale retningslinjer for forebyggelse og behandling af CVD(1).

Motion, vægttab og tobak

Personer med diabetes og CKD har lavere niveauer af fysisk aktivitet og samtidig nedsat kondition sammenlignet med den generelle befolkning(18), men meget få kliniske forsøg har undersøgt virkningen af forskellige træningsprogrammer og implementering af rutinemæssig fysisk aktivitet i denne population.

I den generelle befolkning og hos dem med diabetes giver forbedring af fysiske aktivitetsniveauer kardiometaboliske, nyremæssige og kognitive fordele(16). Derfor anbefales fysisk aktivitet med moderat intensitet i en kumulativ varighed på mindst 150 minutter om ugen, og stillesiddende adfærd bør undgås. Selv efter at dialysebehandling er initieret, har det betydning i forhold til livskvalitet og humør. Det giver også større muskelstyrke til at klare alle dagligdagens opgaver, positiv effekt på puls og blodtryk, og bedret hukommelse(39).

Der er lav evidens for fordele ved vægttabsinterventioner hos personer med diabetes og CKD, og interventioner målrettet kalorieindtagelse, kan være u hensigtsmæssig ved at fremme underernæring, især ved avanceret CKD.

Rygning er en risikofaktor for CVD, og er associeret med progression af diabetisk nyresygdom. Anbefal rygestop, og brug de muligheder, der er til rådighed lokalt til at støtte op om processen.