

Risikofaktorer for udvikling af mikro- og makroalbuminuri ved type 1-diabetes: et incidenskohortestudie – en sekundærpublikation

Læge Peter Hovind, læge Lise Tarnow, læge Peter Rossing, bioanalytiker Berit Ruud Jensen, sygeplejerske Malene Graae, bioanalytiker Inge Torp, overlæge Christian Binder & professor Hans-Henrik Parving

Steno Diabetes Center, Gentofte

Resumé

Introduktion: Risikofaktorer for udvikling af mikroalbuminuri og diabetisk nefropati er tidligere undersøgt i prævalenskohorter. I vores undersøgelse evalueres *baseline*-prædiktorer for senere udvikling af persisterende mikroalbuminuri og makroalbuminuri i en incidenskohorte af patienter med type 1-diabetes.

Materiale og metoder: I et prospektivt observationsstudie af 286 patienter med nydiagnosticeret type 1-diabetes, henvist konsekutivt til Steno Diabetes Center fra den 1. september 1979 til den 31. august 1984, blev risikofaktorer for udvikling af persisterende mikro- og makroalbuminuri undersøgt.

Resultater: Under 18,0 (1,0-21,5) års opfølgning (median (spændvidde)), i alt 4.706 patientår, udvikledes der persisterende mikroalbuminuri hos 79 patienter. Af disse progredierede tilstanden hos 27 patienter efterfølgende til persisterende makroalbuminuri. Den kumulative incidens af persisterende mikroalbuminuri og persisterende makroalbuminuri var henholdsvis 33,6% (95% konfidensinterval 27,2-40,0%) og 14,6% (8,9-20,3%). Signifikante *baseline*-prædiktorer (95% konfidensintervaller) for udvikling af persisterende mikroalbuminuri var: øget urinalbuminudskillelse (relativ risiko 3,78 (1,57-9,13) pr. tifold stigning), mandligt køn (2,41 (1,43-4,06)), øget middel arterieblodtryk (1,38 (1,20-1,57) pr. 10 mmHg-stigning), højere hæmoglobin A_{1c} (1,18 (1,04-1,32) pr. 1% stigning) og stigende højde (0,96 (0,95-0,98) pr. 1 cm højere højde). Blandt de 79 patienter, hos hvem der udvikledes mikroalbuminuri, opnåede 28 patienter (35%) regression til normoalbuminuri enten forbigående (n=15) eller permanent (n=13).

Diskussion: Hos omkring en tredjedel af patienter med nydiagnosticeret type 1-diabetes udvikles der persisterende mikroalbuminuri inden for de første 20 år med diabetes. Flere potentielt modificerbare risikofaktorer kan meget tidligt i sygdomsforløbet bruges til at forudsige udvikling af persisterende mikro- og makroalbuminuri.

Persisterende mikroalbuminuri er en velkendt risikofaktor for udvikling af diabetisk nefropati [1-3], som desuden er en tidlig markør for diabetisk nyresygdom, da der allerede i dette studie forekommer morfologiske skader i nyrerne [4]. Risikofaktorer for udvikling af mikroalbuminuri og diabetisk nefropati

er tidligere undersøgt i prævalenskohorter, men ofte med relativt kort opfølgningstid [5-8]. Spontan regression fra mikroalbuminuri til normoalbuminuri er for nylig beskrevet som hyppigt forekommende hos patienter med type 1-diabetes [9]. For at undersøge tidlige prædiktorer for udvikling af persisterende mikroalbuminuri, analyserede vi data fra en stor incidenskohorte af patienter med nydiagnosticeret type 1-diabetes (median opfølgningstid: 18 år). Desuden evaluerede vi forekomsten af regression af mikroalbuminuri til normoalbuminuri samt faktorer relateret hertil.

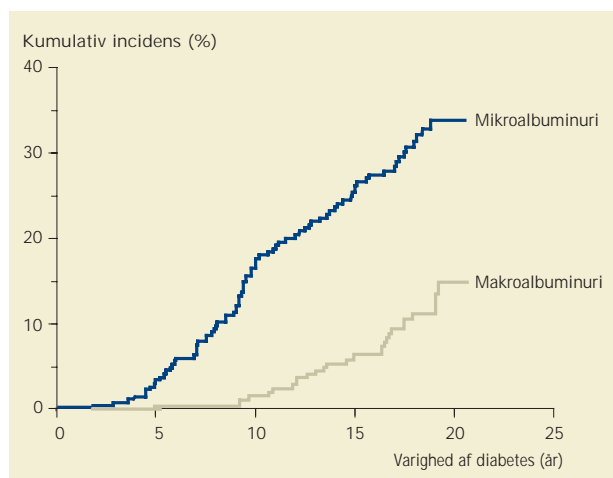
Materiale og metoder

Alle patienter med nydiagnosticeret type 1-diabetes konsekutivt henvist til det daværende Niels Steensens Hospital (i dag Steno Diabetes Center) i perioden fra den 1. september 1979 til den 31. august 1984 indgik i incidenskohorten (n=286 patienter) [10]. Ni patienter blev ekskluderet på grund af anden alvorlig lidelse. De resterende patienter blev fulgt rutinemæssigt i ambulatoriet hver tredje til fjerde måned uden særlig intervention. Fra den 1. januar 1980 blev hæmoglobin A_{1c} bestemt ved hvert besøg. Urinalbuminudskillelsen over 24 timer blev målt mindst en gang årlig [10]. Persisterende mikroalbuminuri og persisterende makroalbuminuri blev defineret som henholdsvis en urinalbuminudskillelse på 30-300 mg pr. 24 timer og >300 mg pr. 24 timer, i mindst to ud af tre konsekutive urinprøver, med en stigning på mindst 30% over *baseline*-niveauet [10]. Regression fra mikroalbuminuri til normoalbuminuri blev defineret som en mindst et år varende urinalbuminudskillelse på <30 mg pr. 24 timer i mindst to ud af tre konsekutive 24 timers urinopsamlinger, med et fald på mindst 30% fra det mikroalbuminuriske niveau. Faste-plasma C-peptid blev ligeledes bestemt ved debut af diabetes [10]. Arterielt blodtryk blev målt mindst en gang om året. Patienterne blev klassificeret som rygere, hvis de røg >1 cigaret pr. dag. Retinopati blev graderet som ingen, simplex eller proliferativ.

Statistisk analyse

Resultaterne fra første besøg seks måneder efter debut af diabetes blev anvendt som baseline og er dermed efter initial glykæmisk stabilisering. Grupper blev sammenlignet med uparret Students t-test for normalfordelte variable og med Kruskal-Wallis-test for ikkenormalfordelte kontinuerte variable. Frekvenser blev sammenlignet med χ^2 -test. Den kumulative incidens af mikroalbuminuri og makroalbuminuri blev udregnet ved hjælp af *life table*-metoden, baseret på en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Kumulativ incidens af persisterende mikroalbuminuri (79 tilfælde) og makroalbuminuri (27 tilfælde) hos 277 patienter med type 1-diabetes diagnosticeret mellem 1979 og 1984.

opfølgningstid til den 31. december 2000. *Cox proportional hazards regression*-model med trinvis baglæns selektion blev anvendt til evaluering af de relative bidrag fra kovariater, justeret for forskelle i opfølgningstid. Variable inkluderet i analysen var køn, alder, rygestatus, blodtryk, log-urinalalbuminudskillelse, hæmoglobin A_{1c}, højde, vægt, serumkolesterol og faste-plasma-C-peptid-niveau. Progressionsraten i urinalalbuminudskillelsen blev bestemt ved lineær regressionsanalyse af logaritmisk transformerede værdier.

Resultater

I alt blev 277 patienter med nydiagnosticeret type 1-diabetes fulgt gennem en median opfølgningstid på 18 år (spændvidde 1,0-21,5 år), i alt 4.706 patientår. Hos 79 patienter udvikledes der persisterende mikroalbuminuri (kumulativ incidens 33,6% (95% konfidensinterval 27,2-40,0%)), heraf udvikledes der hos 27 patienter persisterende makroalbuminuri (kumulativ incidens 14,6% (8,9-20,3%)) (Figur 1). Urinalalbuminudskillelsen forblev <30 mg pr. 24 timer hos 198 patienter. Vi fandt en overvægt af mænd blandt de patienter, hos hvem der udvikledes mikroalbuminuri. Ved *baseline* var urinalalbuminudskillelsen og blodtrykket signifikant højere blandt patienter, hos hvem der udvikledes persisterende mikroalbuminuri. Derudover var der en tendens til, at de patienter, hos hvem der udvikledes mi-

kroalbuminuri, var lavere end patienter, der forblev normoalbuminuriske.

Gennem opfølgningstiden steg urinalalbuminudskillelsen hos de patienter, hos hvem der udvikledes mikroalbuminuri. Hæmoglobin A_{1c} var signifikant højere i gruppen af patienter, hos hvem der udvikledes mikroalbuminuri (9,1% over for 8,4%, $p < 0,001$). I denne gruppe var der også flere patienter med alvorlige øjenforandringer, og flere patienter, der påbegyndte antihypertensiv behandling (62% over for 14%, $p < 0,001$). Signifikante prædiktorer ved *baseline* (kort tid efter debut af diabetes) for udvikling af persisterende mikroalbuminuri var urinalalbuminudskillelse, at være mand, middel arterieblodtryk, hæmoglobin A_{1c}, og højde (Tabel 1).

De 79 patienter med persisterende mikroalbuminuri blev fulgt gennem en median opfølgningstid på 7,5 år (spændvidde 0,1-15,8 år) efter udvikling af persisterende mikroalbuminuri. Af disse opnåede 28 (35,4%) regression til normoalbuminuri enten forbigående ($n=15$) eller permanent ($n=13$). Den kumulative incidens af regression til normoalbuminuri gennem seks år var 31% (20-42%). *Angiotensin converting enzyme*-hæmmere blev anvendt af 11 af disse patienter. Blandt ti patienter (13%) var regression til normoalbuminuri både permanent og spontan (uden antihypertensiv behandling). Patienter, der opnåede regression til normoalbuminuri, havde lavere systemisk blodtryk, lavere urinalalbuminudskillelse og lavere serumkolesterol på tidspunktet for udviklingen af mikroalbuminuri end patienter med vedvarende mikroalbuminuri. Tiden fra udvikling af diabetes til udvikling af persisterende mikroalbuminuri var 9,2 år blandt patienter, der senere opnåede regression til normoalbuminuri og 11,2 år blandt patienter, der forblev mikroalbuminuriske. Der var ingen forskel i den årlige stigning i urinalalbuminudskillelsen fra debut af diabetes (*baseline*-niveau 11 mg pr. 24 timer) til udvikling af mikroalbuminuri mellem patienter, der senere opnåede regression til normoalbuminuri, og patienter, der forblev mikroalbuminuriske (19% pr. år over for 21% pr. år). Ingen patienter, hos hvem der udvikledes makroalbuminuri, havde spontan remission til mikroalbuminuri eller regression til normoalbuminuri.

Diskussion

Hos omkring en tredjedel af patienterne med nydiagnosticeret type 1-diabetes udvikledes der persisterende mikroalbuminuri.

Tabel 1. *Cox proportional hazard*-model af *baseline*-risikofaktorer for udvikling af persisterende mikroalbuminuri hos 277 patienter med type 1-diabetes fulgt i 18 år.

Variabel	Relativ risiko (95% konfidensinterval)	p-værdi
Log ₁₀ -urinalalbuminudskillelse (pr. tifold stigning)	3,78 (1,57-9,13)	0,003
Køn (mænd over for kvinder)	2,41 (1,43-4,06)	0,001
Middel arterieblodtryk (pr. 10 mmHg-stigning)	1,38 (1,20-1,57)	<0,001
Hæmoglobin A _{1c} -koncentration (pr. 1 procentstigning)	1,18 (1,04-1,32)	<0,01
Højde (pr. 1 centimeters stigning)	0,96 (0,95-0,98)	<0,001

Ikke inkluderet i den endelige model: alder ved debut, vægt, rygestatus, serum-kolesterol-koncentration, og faste-plasma-C-peptid-niveau.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

minuri inden for de første 20 år med diabetes. *Baseline*-faktorer relateret til udvikling af persisterende mikroalbuminuri var urinalbuminudskillelse, at være mand, middel arterieblodtryk, hæmoglobin A_{1c} og højde. Over en tredjedel af patienterne med mikroalbuminuri opnåede regression fra persisterende mikroalbuminuri til normoalbuminuri enten forbigående eller permanent. Imidlertid opstod permanent regression til normoalbuminuri kun spontant, det vil sige uden anti-hypertensiv behandling, blandt 13% af patienterne.

Anvendelsen af *baseline*-data i observationsstudier kan medføre systematisk underestimering af styrken af en association mellem disse data og sygdommen, såkaldt *regression dilution bias* [11]. Vores estimater for *baseline*-prædiktorer må derfor anses for at være konservative. Yderligere er vores studie en langtidsofølgning af en incidenskohorte, og risikoen for såvel inklusions-, eksklusions- og overlevelsesebias er derfor minimal.

Selv med urinalbuminudskillelse inden for normalområdet ved *baseline*, var denne parameter en stærk prædikator for udvikling af senere persisterende mikroalbuminuri. Det er sandsynligt, at øget urinalbuminudskillelse inden for normalområdet afspejler abnorm glomerulær hæmodynamik og permeabilitets selektivitet [2, 12]. Det kan tænkes, at patienter med nedsat renal funktionel reservekapacitet, der udsættes for belastende faktorer, såsom hyperglykæmi eller hypertension, kan have lettere ved at udvikle mikroalbuminuri. Dyrestudier peger på, at kønshormoner kan spille en rolle i patogenesen til diabetisk mikroangiopati [13], hvilket er i overensstemmelse med, at mænd har højere risiko for at udvikle incipient eller egentlig diabetisk nefropati.

Vores studie viser, at øgning af det systemiske blodtryk allerede ved debut af diabetes og inden for normalområdet har en betydning for udvikling af persisterende mikroalbuminuri. Dette fund støtter, at glomerulær hypertension spiller en vigtig rolle i udviklingen af diabetisk nyresygdom [12].

Såvel i observations- som i interventionsstudier har man tidligere vist, at hyperglykæmi og glykæmisk kontrol spiller en vigtig rolle i udviklingen af mikroalbuminuri hos patienter med type 1-diabetes [5-8, 14, 15]. Vi har vist, at dårlig glykæmisk kontrol selv kort tid efter debut af diabetes er en vigtig prædikator for udvikling af mikroalbuminuri, hvilket understreger vigtigheden af tidligt at opnå god glykæmisk kontrol.

I en tidligere undersøgelse har vi påvist en sammenhæng mellem lav højde og diabetisk nefropati [16]. Det har været foreslået, at intrauterin væksthæmning kan føre til, at der dannes et mindre antal nefroner i fosterlivet, hvilket kan medvirke til systemisk og glomerulær hypertension i voksenalderen [17]. Vores fund støtter denne hypotese.

Patienter, der opnåede regression fra mikroalbuminuri til normoalbuminuri, havde signifikant lavere systemisk blodtryk, lavere urinalbuminudskillelse, og lavere serumkolesterol ved debut af mikroalbuminuri, end de patienter, der ikke opnåede regression, og de havde derfor en bedre chance for

regression af morfologiske skader i nyrene [18, 19]. *Perkins et al* har for nylig rapporteret, at regression fra persisterende mikroalbuminuri til normoalbuminuri forekommer hyppigt hos patienter med type 1-diabetes [9]. Siden behandling med *angiotensin converting enzyme*-hæmmere i dette studie ikke var relateret til regression af mikroalbuminuri, må der være tale om spontan normalisering. Den relativt store forskel i andelen af patienter, der opnår regression til normoalbuminuri i vores studie sammenlignet med studiet af *Perkins et al* [9], kan delvis forklares ved forskelle i design af studierne. *Perkins et al* [9] undersøgte en prævalenskohorte og introducerede dermed stor mulighed for inklusions-, eksklusions- og overlevelsesebias.

I vores studie er den kumulative incidens af diabetisk nefropati lavere end beskrevet i tidligere studier af prævalenskohorter fra samme institution [10]. Dette positive fund kan forklares ved en forbedret glykæmisk kontrol, lavere blodtryk, og at færre patienter er rygere [10].

Konklusion

Gennem 18 års opfølgning af en incidenskohorte af nydiagnosticerede type 1-diabetes-patienter fandt vi en kumulativ incidens af persisterende mikroalbuminuri på 33,6%. Flere potentielt modificerbare risikofaktorer kan meget tidligt i sygdomsforløbet bruges i forudsigelsen af senere udvikling af persisterende mikroalbuminuri og diabetisk nefropati. Spontan permanent regression fra persisterende mikroalbuminuri til normoalbuminuri skete kun hos 13% af patienterne med mikroalbuminuri, hvorfor dette fænomen må betragtes som værende sjældent forekommende. Mikroalbuminuri hos patienter med diabetes skal derfor fortsat opfattes som et tegn på begyndende udvikling af diabetisk nefropati.

Korrespondance: Peter Hovind, Steno Diabetes Center, Niels Steensensvej 2-4, DK-2820 Gentofte.

E-mail: phovind@dadlnet.dk

Antaget: 20. august 2004

Interessekonflikter: *Christian Binder* holds stocks in Novo Nordisk, which makes products related to the treatment of diabetes, and is a paid consultant by the same company for clinical quality assurance and quality improvement in diabetes care.

This article is based on a study first published in the British Medical Journal, DOI: 10.1136/bmj.38070.450891.FE. Abridged version: British Medical Journal, 2004;328: 1105-8.

Tak til: Ovennævnte undersøgelse har modtaget økonomisk støtte fra Diabetesforeningen, Paul og Erna Sehested Hansen Fonden, Aase og Ejnar Danielsen Fonden, og Per S Henriksen Fonden. *Birgitte V Hansen, Ulla Smidt, Tina Juhl, Lotte Pietraszek, og Inge-Lise Rossing* takkes for deres tekniske assistance.

Litteratur

1. Parving H-H, Oxenbøll B, Svendsen PAA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol* 1982;100:550-5.
2. Parving H-H, Mauer M, Ritz E: Diabetic nephropathy, chap. 38. I: Brenner BM, ed. *The Kidney*, 7th ed. WB Saunders, 2004: 1777-818.
3. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;i: 1430-2.
4. Bangstad H-J, Østerby R, Dahl-Jørgensen K et al. Early glomerulopathy is present in young, Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993;36:523-9.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

- Mathiesen ER, Rønn B, Jensen T et al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990;39:245-9.
- Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. *Diabetes Care* 1993;16:1376-83.
- The microalbuminuria collaborative study group: Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabetic Med* 1999;16:918-25.
- Rossing P, Hougaard P, Parving H-H: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in Type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:859-64.
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing K et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1258-64.
- MacMahon S, Peto R, Curtler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med*. 1982;72:375-80.
- Williamson JR, Rowold E, Chang K et al. Sex steroid dependency of diabetes-induced changes in polyol metabolism, vascular permeability, and collagen cross-linking. *Diabetes* 1986;35:20-7.
- 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.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC: Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
- Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS et al. Short stature and diabetic nephropathy. *BMJ* 1995;310:296-7.
- Brenner BM, Chertow GM: Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Diseases* 1994;23:171-5.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1253-63.

Endoskopisk elastikbehandling af aktiv blødende Dieulafoy-læsion

1. reservelæge Claus Anders Bertelsen

Frederikssund Sygehus, Organkirurgisk Afdeling

Dieulafoy-læsioner (DL) er karakteriseret ved blødende eller koagelbærende submukøse arterier uden ulceration af den omkringliggende slimhinde. Ætiologien er ukendt, men ca. 90% af patienterne har konkurrerende lidelser i form af hjertekar-sygdom, hypertension, kronisk nyreinsufficiens, diabetes eller alkoholmisbrug [1]. Læsionerne kan forekomme overalt i mave-tarm-kanalen, men hyppigst i den øvre del af ventriklen. Andelen af DL ved øvre gastrointestinal blødning angives til at være på 0,3-6,7% [2]. De endoskopiske kriterier fremgår af **Figur 1**. Behandlingen har siden endoskopiens udbredelse primært bestået af endoskopisk injektionsbehandling og koagulation. I de seneste par år er mekaniske metoder som *banding* eller clips blevet anvendt.

Sygehistorie

En 65-årig mand blev indlagt efter opkastninger af frisk blod i hjemmet. De blodige opkastninger fortsatte efter ankomsten til modtagelsen. Fire år tidligere var han blevet behandlet for DL i ventriklen med endoskopisk påsætning af clips. Der havde i den mellemliggende periode ikke været tegn på gastrointestinal blødning. Patienten var i behandling for hyper-

tension, og han havde i ugerne op til begge blødningsepisoder fået målt forhøjet blodtryk.

Objektivt var patienten ikke shockeret, han havde et blodtryk på 105/60 mmHg og en puls på 60. B-hæmoglobin ved indlæggelsen var på 7,4 mmol/l. På baggrund af anamnesen og de kliniske fund fandtes der indikation for akut gastroskopi, hvilket blev udført ca. 45 min efter ankomsten.

Gastroskopi blev udført med patienten i venstre sideleje, og han blev sederet med midazolam. Puls og blodtryk blev monitoreret under hele proceduren, og patienten var cirkulatorisk stabil.

Ved gastroskopian fandt man i ventriklen et stort koagel i en sø af frisk blod. Det meste af koaglet og blodet blev skyllet og suget bort. På forsiden af fundus var der en sprøjtende arteriel blødning uden omgivende slimhindeforandringer. Der var ikke andre patologiske fund i duodenum, ventriklen og øsofagus.

- Aktiv arteriel blødning fra ingen eller en mindre end tre mm stor defekt i slimhinden.
- Et synligt kar, der stikker frem igennem slimhinden – med eller uden aktiv blødning.
- Friskt, stillet fastsiddende koagel uden eller med mindre end tre mm stor defekt i slimhinden.

Figur 1. Endoskopiske kriterier for Dieulafoy-læsion, hvoraf et skal være opfyldt [3].