

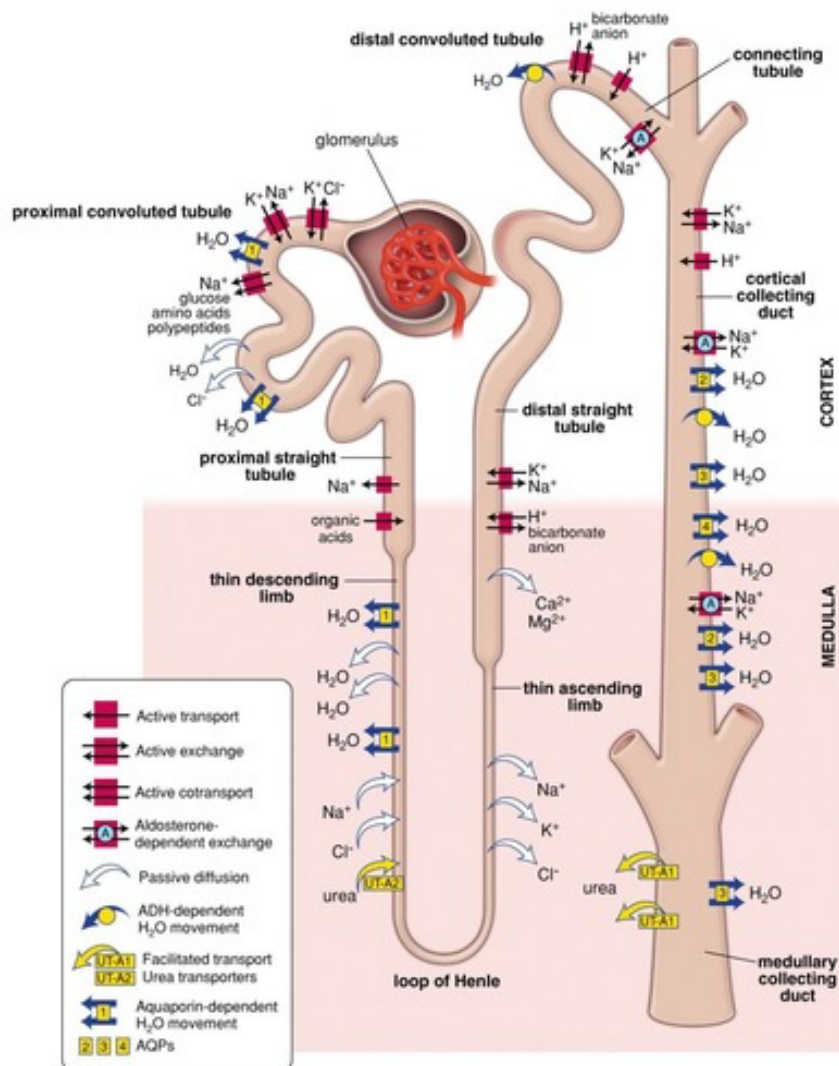
29 Njuren, nefropati

Njuren

Förutom att utsöndra ämnen kroppen vill bli av med är njuren central för vätske-
elektrolyt- och syrabas- balansen. Därutöver regleras även bl a blodtrycket (renin och
vätske balans) blodvärdet (erytropoetin) och kalk/fosfatbalansen (aktivering av
vitamin D).

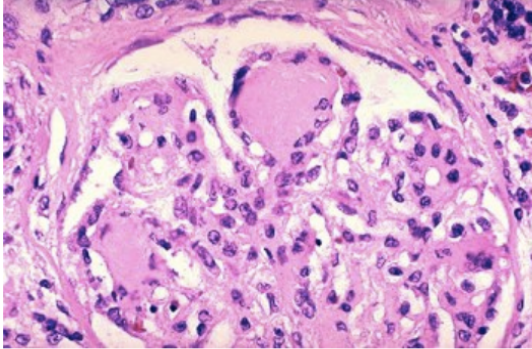
Varje njure innehåller ca 1 miljon glomeruli. Här produceras varje dygn ca 180 liter "primärurin".

I Henleys slynga och i uppsamlingssystemen återresorberas sedan nästan all vätska och utsöndras eller återresorberas elektrolyter, bikarbonat, H-joner, urea, glukos mm.

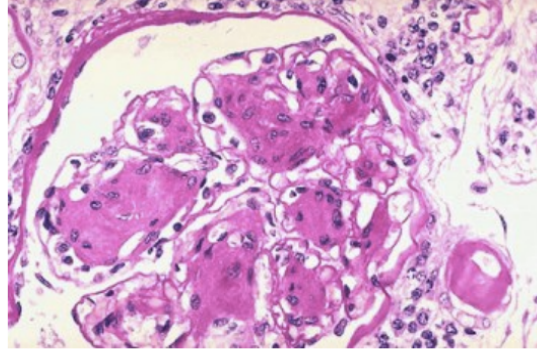


Klassisk diabetesnefropati

Klassisk diabetesnefropati är en skada på de små kapillärerna i glomeruli som leder till en succesiv skleros och en försämrad urinproduktion.



Frisk glomeruli



Glomeruli med sklerosutveckling

Diabetes är idag den vanligaste orsaken till dialysbehandling (ca 30% av patienterna).

De värsta riskfaktorerna för att utveckla diabetesnefropati är:

- Lång diabetesduration.
- Högt HbA1c.
- Rökning.
- Högt blodtryck.

Diagnostik och differentialdiagnostik

Diabetesnefropati är en kroniskt progredierande sjukdom som debuterar först 10-20 år efter debut av typ 1-diabetes. Efter 30 år är 10-30 % drabbade. Därefter avtar incidensen. Har man klarat sig 30 år utan mikroalbuminuri är prognosen mycket god.

Njursvikt kan föreligga vid debut av typ 2-diabetes. Antingen som diabetesnefropati, hypertensiv njursjukdom eller som en följd av generell ateroskleros (nefroskleros).

Klassisk diabetesnefropati kännetecknas av tilltagande läckage av albumin (protein) i urinen (och i övrigt blank urinsticka) samt successivt försämrad njurfunktion med sjunkande glomerulär filtrationshastighet (GFR) och när ca hälften av filtrationskapaciteten upphört som stigande S-Kreatinin. Därefter uppträder hypokalcemi, hyperfosfatemi, hyperkalemi, sekundär hypertoni, hypoalbuminemi med ödem, urinförgiftning, sekundär anemi och katabolism.

Saknas uppgifter om missbildning, ärftliga njursjukdomar, upprepade pyelonefrit, kronisk njursjukdom av annat slag eller reumatisk sjukdom är diagnosen i praktiken klar.

Annan njursjukdom bör misstänkas vid:

- Relativt snabb försämring (se annan lärobok/PM rörande kut njursvikt).
- Symtom på urinretention (främst prostatabesvär hos män i övre medelåldern).
- Nedsatt njurfunktion utan albuminuri.
- Mycket kraftig albuminuri med U-Alb/Krea > 300 (nefrotiskt syndrom).
- Samtidig hematuri och förhöjd SR (misstänkt nefrit eller malignitet)
- Manifest nefropati före 10 års duration av typ 1.
- Ökning av Krea mer än 30% vid insättande av ACE-hämmare eller ARB (njurartärstenos?).

Ibland kan njurbiopsi bli nödvändig för att fastställa diagnos.

Klinisk stadieindelning av diabetesnefropati

Ska inte blandas samman med stadieindelning av kronisk njursvikt CKD som definieras utifrån GFR (Glomerular Filtration Rate = njurens förmåga att "rena blodet" per tidsenhet)

Stadie:	Kliniska tecken:
Hyperfiltration	Ibland kan S-Krea sjunka och GFR stiga. RAS (renin-angiotensinsystemet) aktiveras vilket leder till:
Glomerulär hypertension	Lokal blodtrycksstegring över glomeruli vilket tillsammans med högt blodsocker, hypertoni och räkning bidrar till en skada på kapillärerna.
Mikroalbuminuri (incipient nefropati)	Kapillärerna börjar läcka ut små mängder albumin äggvita (U-Alb/Krea kvot: 3-30) som ett tecken på en begynnande skada. Ingen påverkan på GFR
Manifest nefropati	Mängden äggvita som läcker ökar (U-Alb/Krea kvot: >30). GFR börjar sjunka. Observerar dock att Kreatinin börjar stiga först vid eGFR under 60 (CKD stadie 3 – se nedan)
Tilltagande njursvikt	Sjunkande GFR

Tolkning av U-Alb/Krea-kvot

Det vi egentligen är intresserade av är utsöndringen av albumin i natturin per tidsenhet (ug/min). För att slippa mäta urinnmängd och tid sedan senaste miktions mäter vi kreatininkoncentrationen i urinen och gör en kvot mellan koncentration av albumin och kreatinin i urin (U-Alb/Krea-kvot). Relationen mellan tU-albumin (natt) och U-alb/krea (natt) är:

	tU-Albumin (natt) ug/min	U-Alb/U-Krea-kvot (natturin)
Normalvärde	< 20	< 3
Mikroalbuminuri (incipient nefropati)	20 - 200	3 - 30
Makroalbuminuri (manifest nefropati)	> 200	> 30

Vid större albuminutsöndring kan man översätta tU-Alb/Krea-kvot till tU-protein:

	tU-Alb/U-Krea-kvot (natturin)	Motsvarar ung tU-Protein (g)
Normalvärde	< 3	
Mikroalbuminuri (incipient nefropati)	3 - 30	
Makroalbuminuri (manifest nefropati)	> 30	> 0,3
Misstänkt nefrotiskt syndrom (samtidigt sjunkande S-Alb)	> 300	> 3 g

Pga felkällor får man inte ställa diagnosen mikroalbuminuri eller njursvikt utifrån ett prov på U-Alb/Krea-kvot. Provet måste verifieras.

Falskt höga värden

- Postural albuminuri. Provet ej taget direkt på morgonen.
- Provt taget dagen efter en kraftig fysisk ansträngning
- Pågående infektion
- Menstruation
- Hög proteinhalt i kosten

Falskt låga värden

- NSAID
- Malnutrition
- Leversjukdom

Varför är det viktigt att kontrollera U-Alb/Krea-kvot och vad ska vi göra med resultatet?

För att tidigt diagnostisera en påverkan på njuren använder vi oss av årlig screening med ett urinprov för att bedöma om njurens små blodkärl i glomeruli börjat läcka äggvita (albumin). Syftet med detta är att diagnostisera redan i stadie 3 så att vi kan sätta in åtgärder för att fördröja skleroseringen av glomeruli och utvecklingen till signifikant njursvikt, dialys och transplantation.

De viktigaste åtgärderna är att intensifiera blodtrycksbehandlingen (helst med ACE-hämmare eller ARB), påbörja behandling med en SGLT-2-hämmare, försöka motivera till förbättrad metabola kontrollen och försöka få patienten att sluta röka.

Stadieindelning av kronisk njursjukdom = CKD (Cronic Kidney Disease)

Golden standard för att ange njurfunktion är GFR (glomerulär filtrationshastighet) som är ett mått på njurens förmåga att rena blodet. I 20-årsåldern är en normal GFR 80-120 ml/min. Sedan avtar denna förmåga med åldern och i 80-årsåldern ligger den normalt kring 50. Om man opererar bort ena njuren brukar den andra njuren öka sin kapacitet. S-Kreatinivärdet som vi oftast använder som mått på njurfunktionen börjar stiga först när GFR har halverats.

Stadie	GFR (ml/min)	Beskrivning	% av patienterna med diabetes (ca)
I	>90	Normal eller hyperfiltration	60-65%
II	60-90	Lindrig	10-15%
III a	45-60	Medelsvår	20%
III b	30-45		
IV	15-30	Svår	3%
V	0-15	Terminal njursvikt (ESRD) Eller dialys	2%

Hur bra är eGFR i relation till verklig GFR

GFR kan mätas med crom-EDTA-clearance eller Iohexolclearance.

Iohexolclearance är en ganska enkel och billig metod som utförs på de flesta sjukhus och är väl så bra som crom-EDTA-clearance. Man sprutar helt enkelt Iohexol som är ett röntgenkontrastmedel och mäter koncentrationen i blodet efter x antal timmar.

eGFR betyder estimated Glomerular Filtration Rate (=beräknad glomerulär filtrationshastighet).

Denna kan beräknas utifrån ett S-Kreatinin-värde eller ett Cystatin-C-värde. De flesta datorjournalssystem svarar idag ut eGFR beräknat från patientens S-Krea, ålder, kön och vikt.

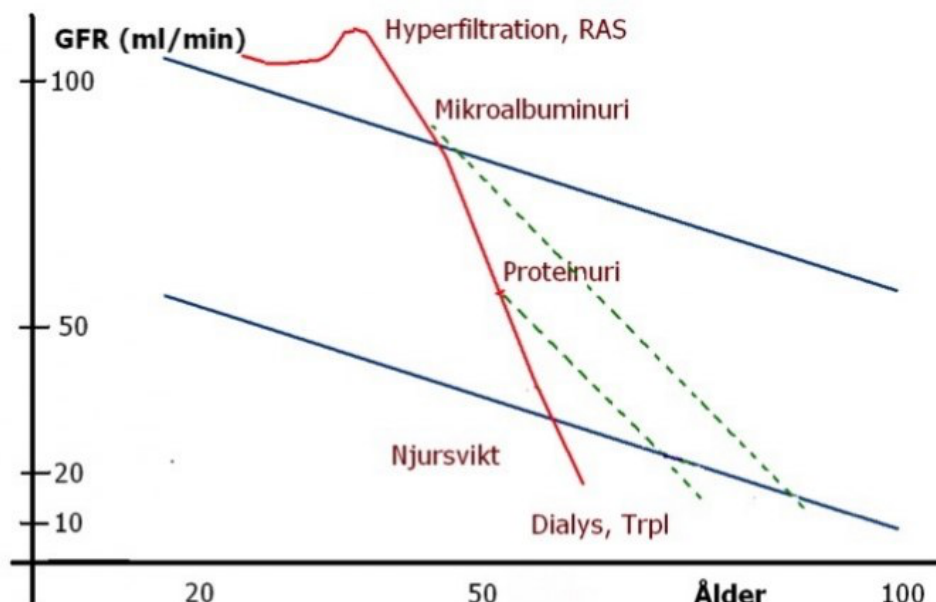
eGFR (Krea) är ett osäkert mått på njurfunktion men bättre än att bara analysera S-Krea. Eftersom S-Krea börjar stiga först vid ett GFR på 60 ml/min (CKD-stadie III) missar vi CKD stadie II. S-Krea i blodet är dessutom även beroende av muskelmassan. Vid större muskelmassa ett högre S-Kreatinin. Patienter med liten muskelmassa (otränade individer med liten muskelmassa och mycket bukfetma eller magra individer med liten muskelmassa i förhållande till benstomme) tenderar att få ett för högt eGFR-värde och vi överskattar deras njurfunktion.

Om vi misstänker ett felaktigt beräknat eGFR utifrån Kreatininvärde kan man kontrollera Cystatin-C och beräkna eGFR utifrån det (se www.egfr.se). Om eGFR (Cystatin) avviker mycket från eGFR (Krea) brukar man beräkna ett genomsnitt av de två värdena och ange det som verkligt eGFR.

Alternativt kan man kontrollera ett Iohexolclearance som då får anses som korrekt värde.

Kliniska symtom på kronisk njursvikt uppträder oftast först vid ett GFR runt 20-30 (stadie IV). Trötthet, vätskeretention, rubbningar i elektrolytstatus, gikt, sekundär hypertoni, rubbningar i syra-bas-balansen, anemi mm.

Relationen mellan Diabetesnefropati och CKD.



Det är viktigt att så tidigt som möjligt diagnostisera en begynnande diabetesnefropati genom kontroll av U-Alb/rea-kvot. Genom att förbättra blodtrycket (helst med ACE-hämmare eller ARB), påbörja behandling med en SGLT-2-hämmare, förbättra den metabola kontrollen och förmå patienten att sluta röka kan vi fördröja utvecklingen mot en terminal njursvikt (se grön prickad linje)

Screening, kontroller och behandling

(Gäller patienter med en biologisk ålder under 75-80 år)

CKD stadie I-II (GFR > 60) och U-Alb/Krea < 3. Inga kliniska tecken på njurskada

Årligen	U-Alb/Krea-kvot i morgonurinprov. Hb, Na, Kalium, Krea.
Åtgärd/målvärden	Blodtryck < 140/80 HbA1c < 52 mmol/mol Rökslut

CKD stadie IIIa (GFR 45-60) och/eller mikroalbuminuri (U-Alb/kvot 3-30)

Årligen:	U-Alb/Krea-kvot i morgonurinprov. Hb, Na, Kalium, Krea.
Åtgärd/målvärden	Blodtryck < 130/80 Sätt in ACE-hämmare eller ARB även vid normalt blodtryck Sätt in en SGLT-2-hämmare (Jardiance eller Forxiga) Reducera Metformin till max 2 g/dag HbA1c < 52 mmol/mol Rökslut LDL < 2,5

CKD stadie IIIb (GFR 30-45) och/eller manifest albuminuri (U-Alb/Krea > 30)

2 ggr per år:	Fullständigt Blodstatus Na, K, Krea, Urea, Urat, S-Karbonat, S-Alb, S-Ca, S-Fosfat U-Alb/Krea-kvot i morgonurinprov.
	Överväg eGFR (Cystatin) och/eller Iohexolclearance som underlag för diskussion med njurmedicin (se ovan)
Åtgärd/Målvärden:	Blodtryck < 130/80 Sätt in ACE-hämmare eller ARB även vid normalt blodtryck Sätt in en SGLT-2-hämmare (Jardiance eller Forxiga) Reducera Metformin till max 1 g/dag HbA1c < 52 mmol/mol Rökslut LDL < 2,5

CKD stadie IV (GFR 15-30)

2 ggr per år:	Fullständigt Blodstatus Na, K, Krea, Urea, Urat, S-Karbonat, S-Alb, S-Ca, S-Fosfat U-Alb/Krea-kvot i morgonurinprov.
	Kontroll av eGFR (Cystatin) och/eller Iohexolclearance som underlag för diskussion eller remiss till njurmedicin (se ovan)
Åtgärd/Målvärden:	Remiss till njurmedicin om patienten aktuell för dialys/njurtransplantation eller behov av hjälp med sekundära effekter av njursvikt (svår hyperkalemi, Ureastegring med symtom, hypo-kalcemi, hyperfosfatemi, acidosis, nefrogen anemi med Hb under 100) Blodtryck < 130/80 Reducera eventuellt dosen ACE-hämmare eller ARB Sätt ut metformin. HbA1c < 52 mmol/mol Rökslut LDL < 1,8

CKD V (GFR < 15) Terminal njursvikt och eller dialys

Denna patient sköts företrädesvis av njurmedicin men många multisjuka äldre kommer fortsatt att ha sin PAL i primärvården eller hos sin diabetesläkare. Om patienten inte är aktuell för dialys eller transplantation får vården främst betraktas som palliativ vilket inte innebär att vi ska sluta blodprover eller behandla patienten.

2 ggr per år (eller oftare vid snabb förämring)	Fullständigt Blodstatus Na, K, Krea, Urea, Urat, S-Karbonat, S-Alb, S-Ca, S-Fosfat U-Alb/Krea-kvot i morgonurinprov.
Åtgärd/Målvärden:	Konsultera njurmedicin om behov av hjälp med sekundära effekter av njursvikt (svår hyperkalemi, Ureastegring med symtom, hypo-kalcemi, hyperfosfatemi, acidosis, nefrogen anemi med Hb under 100). Se nedan. Behandla med insulin om katabol. Undvik övriga diabetesläkemedel. HbA1c: Individuellt mål

Blodtrycksbehandling

Blodtrycket är ofta svårbehandlat och i många fall är det svårt att uppnå målbloodtrycket särskilt om patienten samtidigt har ortostatiska besvär pga diabetesneuropati. Vid manifest nefropati skall ett förhöjt blodtryck sänkas sakta (över några månader) till målvärdet.

- Försök om möjligt behålla ACE-hämmare eller ARB trots högt Krea. Kan vara svårt vid samtidigt hyperkalemi.
- Lägg till loop-diuretika (furosemid) och titrera upp befintlig dos. Undvik retard-formen. Kan ibland behövas mycket höga doser. Lämpligt om patienten samtidigt har ödem. Undvik kaliumsparande diuretika pga risk för hyperkalemi.
- Samtidig hjärt-och kärlsjukdom är mycket vanligt varför ett tillägg av betablockerare är ändamålsenligt.
- Vid otillräcklig effekt kan en perifer calciumantagonist (amlodipin, felodipin) provas
- Betablockaden kan förstärkas av en alfa-1-receptorblockerare. Byt till Carvedilol, Trandate eller lägg till Alfadil. Risk för ortostatism.
- Vissa patienter svarar bra på tillägg av Spironolakton i låg dos (25 mg) om Kaliumvärdet tillåter.

Utredning avseende sekundär hypertoni

Man bör överväga utredning avseende sekundär hypertoni om man inte uppnår önskade blodtrycksnivåer med 3-4 olika läkemedel i fulldos eller vid nedanstående fynd:

Diagnos	Fynd	Screening	Utredning (remiss)
Njurartärstenos	Snabbt stigande Krea speciellt vid ACE eller ARB. Högt P-Renin	P-Renin högt Njurartärdoppler	Renogram Angiografi
Njurparenkymskada (avflödes hinder, tumör mm)	Snabbt stigande Krea Kraftig proteinuri Hematuri SR-stegring	Ultraljud njurar	ev Biopsi
Hyperaldosteronism (Mb Conn)	Lågt S-Kalium (ej obligat)	Renin/Angiotensin-kvot hög. tU-Aldosteron förhöjt	CT Scintigrafi
Feokromocytom	Flush/takykardi Hypertensiva symtom	tU-Katekolaminer högt	

Lipidbehandling

Njursvikt leder till en sekundär hyperlipidemi (stigande LDL/HDL-kvot och Triglycerider). Förekomst av mikroalbuminuri är en kraftfull markör för ökad risk för hjärt och kärlsjukdomar varför lipidbehandlingen är viktig (både för typ 1 och typ 2)

Statiner är förstahandspreparat. Sträva att uppnå mål genom doshöjning eller övergång till mer potent kolesterolsänkare. Försiktighet med tillägg av fibrat vid samtidig njursvikt.

[Se kap 27 Blodfetter Kolesterol](#)

Blodsockersänkande farmaka vid njursvikt

Vid manifest nefropati är det viktigt att försöka uppnå ett HbA1c <52 mmol/mol

- **Metformin** kan behöva dosreduceras eller sättas ut vid stigande S-Krea. Vid ett eGFR 30-60 kan dosen behöva halveras. Vid eGFR <30 bör metformin sättas ut. Risk för laktatacidos.
- **Pioglitazone (Actos)** behöver ej dosreduceras pga stigande S-Krea. Däremot bör man undvika dom vid tendens till vätskeretention (hjärtsvikt, ödem).
- **SU-preparat** bör omprövas vid stigande S-Kreatinin och dålig leverfunktion hos äldre pga risk för ackumulation och långdragna svåra hypoglykemier.
- **Repaglinide (NovoNorm)** kan används oberoende av njurfunktion.
- **DPP4-hämmare.** Vissa kräver dosreduktion vid eGFR < 50.
- **GLP-1-analoger:** Studier och erfarenhet saknas vid eGFR < 15.
- **SGLT-2-antagonister.** Bör övervägas redan vid mikroalbuminuri pga bevisad nefroprotektiv effekt trots dålig effekt på blodsockret vid eGFR < 60 ml/min.
- **Insulindoserna** behöver ibland minskas något pga minskad metabolism i njuren. Manifest njurinsufficiens leder till katabolism (stigande Urea) och viktnedgång. I detta läge bör insulin insättas. Vid typ 2-diabetes fungerar ofta NPH-insulin (Insuman Basal) i en eller två-dos bra.

Proteinreducerad kost

Manifest njurinsufficiens leder till nedsatt filtrationshastighet och katabolism, nedbrytning av protein (ben och muskulatur) med stigande S-Urea som följd. Viktigast är att försäkra sig om att patienten får i sig tillräckligt med kalorier (helst i form av kolhydrater och fett) samtidigt som man försäkras om en bra farmakologisk behandling (bedöm insulinbehov) för att minska katabolismen.

Vid höga ureavärden (>30), katabolism och symtom med illamående och trötthet kan det vara lämpligt att proteinreducera kosten. Detta kräver att patienten samtidigt ökar intaget av kolhydrater och fett. Detta kräver tillgång till utbildad dietist och uppföljning. Proteinreducerad kost skall därför endast ordinerar av njurmedicinare med hjälp av utbildad dietist.

Anemi

Anemi sekundär till diabetesnefropati beror i de flesta fall på erythropoetinbrist och är snarlik en järnbristanemi: hypokrom, mikrocytär.

Sedvanlig anemiutredning då man måste utesluta andra orsaker (malnutrition, malignitet, inflammation, hemolys, blödning). Om andra anemier kan uteslutas krävs ingen kontroll av S-EPO.

Kontrollera järndepåer med S-Fe, TIBC och S-Ferritin. Om man påbörjar erythropoetinbehandling ökar järnbehovet. Även vid normala järndepåer bör järn sättas in.

Om fortsatt symtomgivande anemi (Hb <100) trots adekvat järntillförsel bör kontakt tas med nefrolog för planering av eventuell erythropoetinbehandling. Målet är ett Hb mellan 100-120. Ökar man Hb över 120 ökar risken för trombos, hjärtinfarkt och stroke.

Rubbning i kalk-fosfatbalansen

Kontrollera S-Ca (albuminnormerat) eller S-Ca⁺⁺ (joniserat), S-Fosfat och PTH. Njuren aktiverar normalt vitamin D och njursvikt leder till hypokalcemi, sekundär hyperparathyreoidism och urkalkning av skelettet. Behandla hypokalcemi och förhöjda PTH-värden med aktivt D-vitamin (T Etalpa).

Ökad bennedbrytning leder till hyperfosfatemi. Kontakta och diskutera med njurmedicinare innan ev behandling med fosfatbindare inleds.

Se Läkemedelsboken och samråd med nefrolog eller intresserad invärtesmedicinare.

Acidos

Njurinsufficiens leder till en metabol acidosis. Ett indirekt tecken på acidosis är sjunkande S-Karbonat (förbrukning av bikarbonatbuffert) och stigande S-K.

Lågt S-Karbonat behandlas med T Natriumbikarbonat.

Vätskeretention, ödem och elektrolytrubbningar

Njurinsufficiens leder ofta till en vätskeretention och stigande S-Kalium. Om man samtidigt har en massiv proteinuri (tU-protein >3,5 g/24h) uppträder ofta albuminbrist (S-Albumin <20) med svårbehandlade ödem som följd. Ofta krävs mycket höga doser loop-diuretika (upp till 500-1000 mg per dygn). Vid

otillräcklig effekt kan man pröva tillägg av tiaziddiuretika.. I enstaka fall krävs tillägg av Metolaxon (licenspreparat).

Kaliumsparande diuretika skall ej användas pga risken för hyperkalemi

Genom behandling av acidosis ed bikarbonat minskar kaliumvärdet.

Gikt

Stigande S-Urat kan leda till gikt. Akuta giktanfall vid njurinsufficiens skall inte behandlas med antiflogistika pga risk för försämrad njurfunktion och vätskeretention. Som akutbehandling kan man istället pröva T Prednisolon 10 mg per dygn till symtomfrihet och därefter insättande av Allopurinol.