

# NYRESYKDOM VED DIABETES – LABORATORIEPRØVER FOR KONTROLL AV NYREFUNKSJON

**KRISTIN M AAKRE**

**AVD. OVERLEGE  
LABORATORIUM FOR KLINISK  
BIOKJEMI**

**HAUKELAND  
UNIVERSITETSSJUKEHUS**



**haukeland**

- Filtrasjon

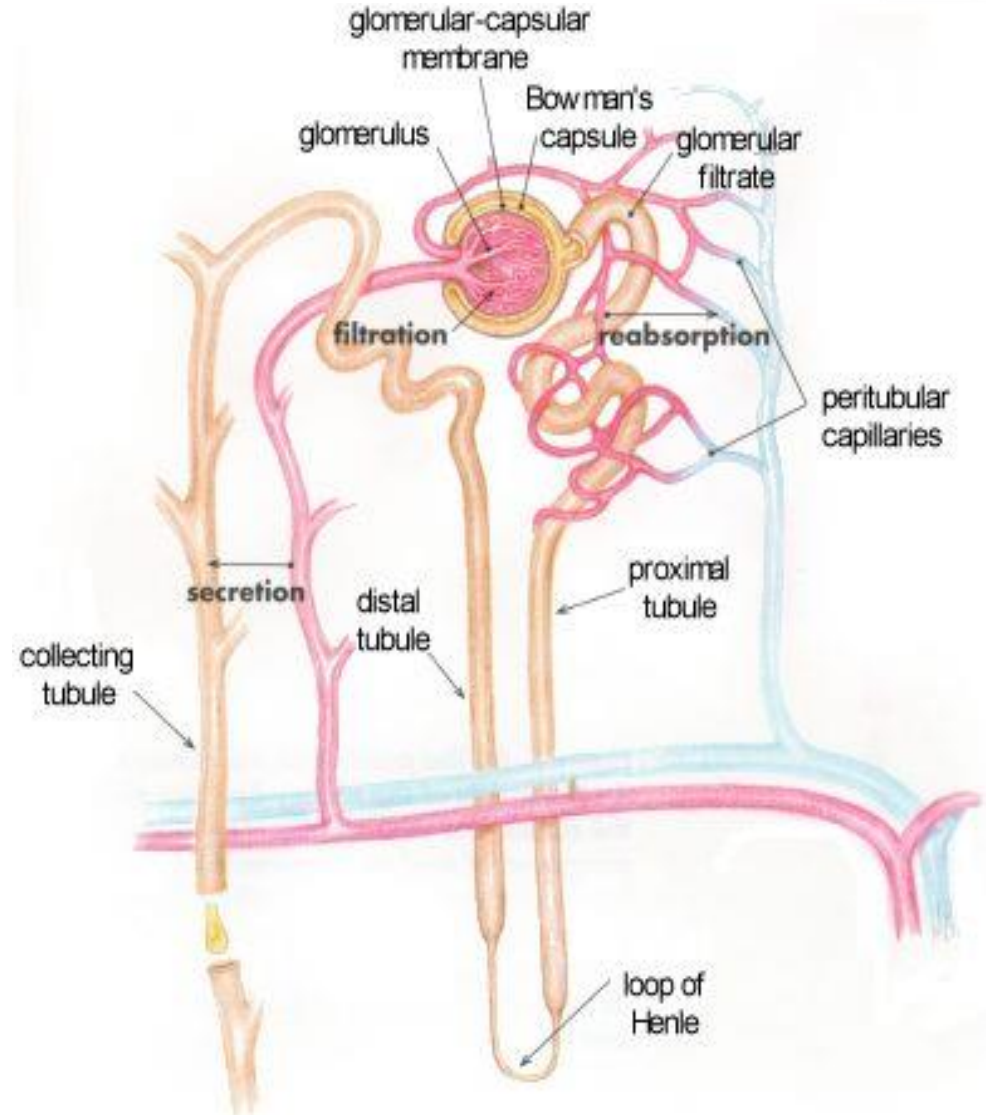
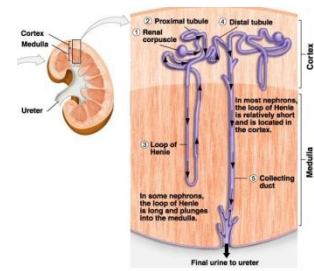
- 100 mL/min (150L/døgn)

- Reabsorpsjon

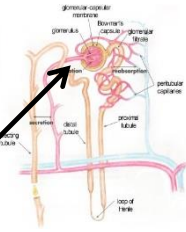
- Hindrar tap av viktige substansar

- Sekresjon

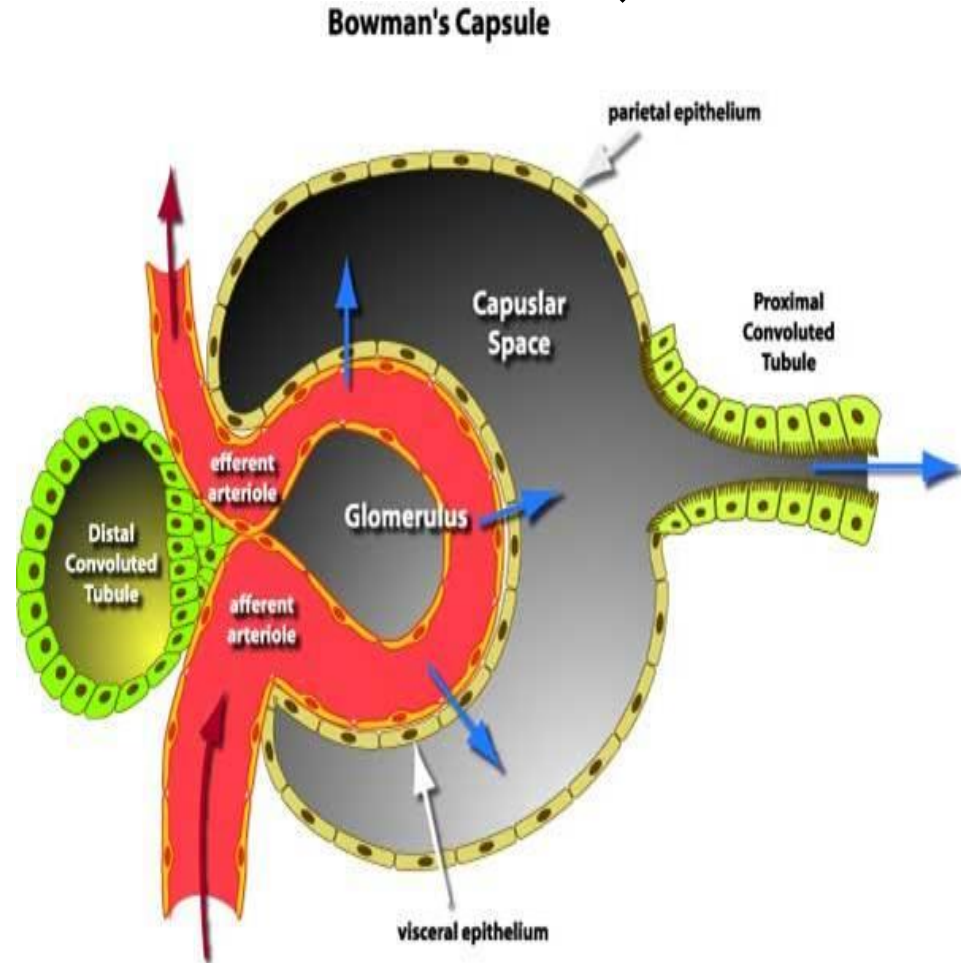
- $K^+$ ,  $H^+$ ,  $NH_3$ , urea, kreatinin, fosfat m.fl



# Filtrasjon



- Vatn, ioner og mindre molekylar passerer fritt over glomerulær basal membran (GBM)
- Filtrasjon av peptider er avhengig av storleik, form og ladning

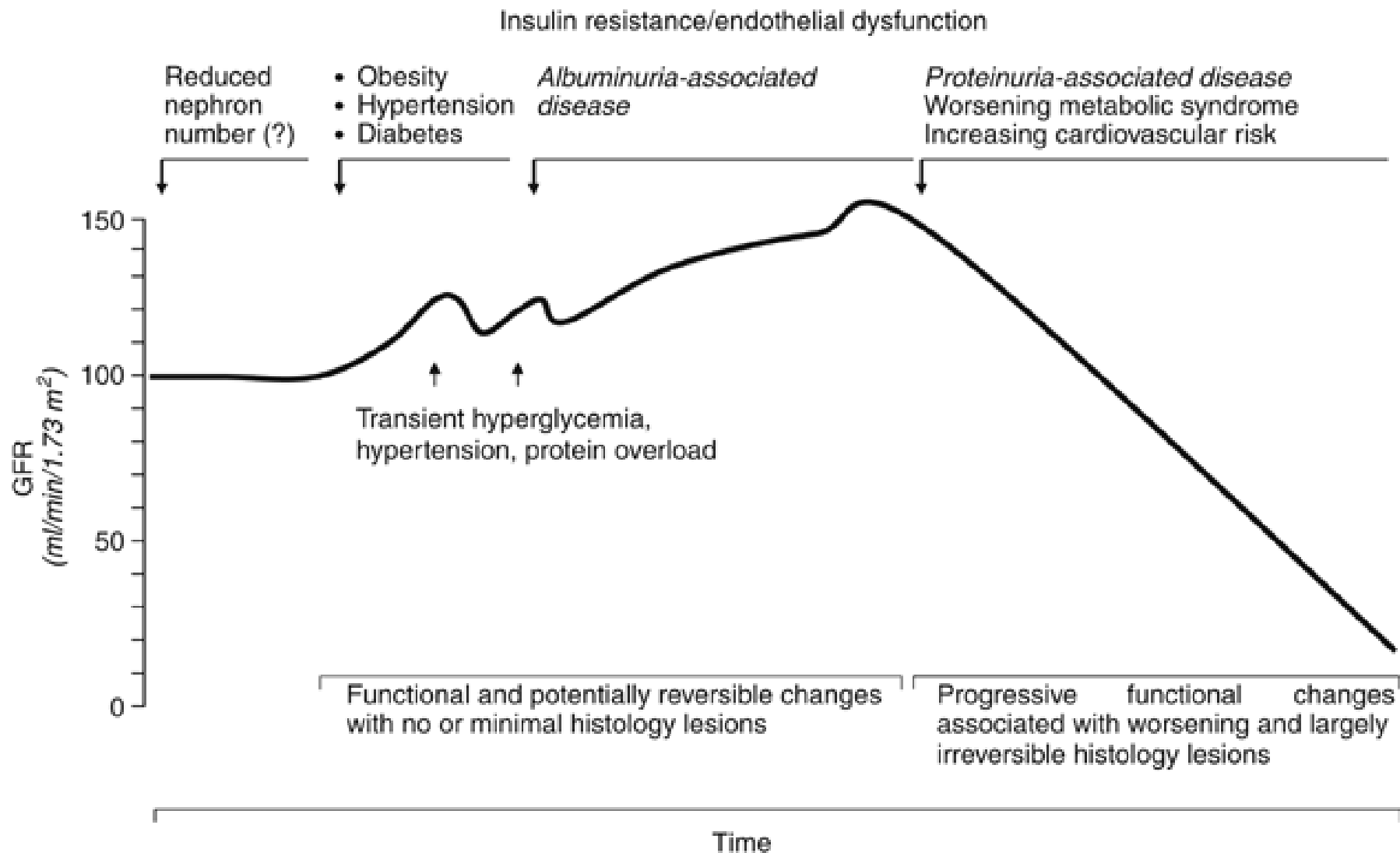


# Symptomer på nyresvikt

- Lite symptomer før uremi (GFR < 20 ml/min)
- Uremi
  - Kløe, kvalme, redusert appetitt, trøttheit
  - Symptom frå tarm, hjertet og nervesystemet
  - Anemi

## Korleis finne ut om pasienten har kronisk nyresjukdom?

- Funn må vedvare over tid > 3 mnd
- Markørar på redusert glomerulær filtrasjon (nedsett nyrefunksjon; dvs redusert antall nefron)
  - Kreatinin/eGFR
- Markørar på nyreskade (skade på glomerulusmembranen; der filtrasjonen skjer)
  - Albuminuri
  - Proteinuri



# Nord-trøndelagsundersøkelsen (HUNT)

- Ca. 10 % av norsk befolkning har nyresjukdom stadium 1-5
- Halvparten av disse har estimert GFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, mens den andre halvparten har estimert GFR > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

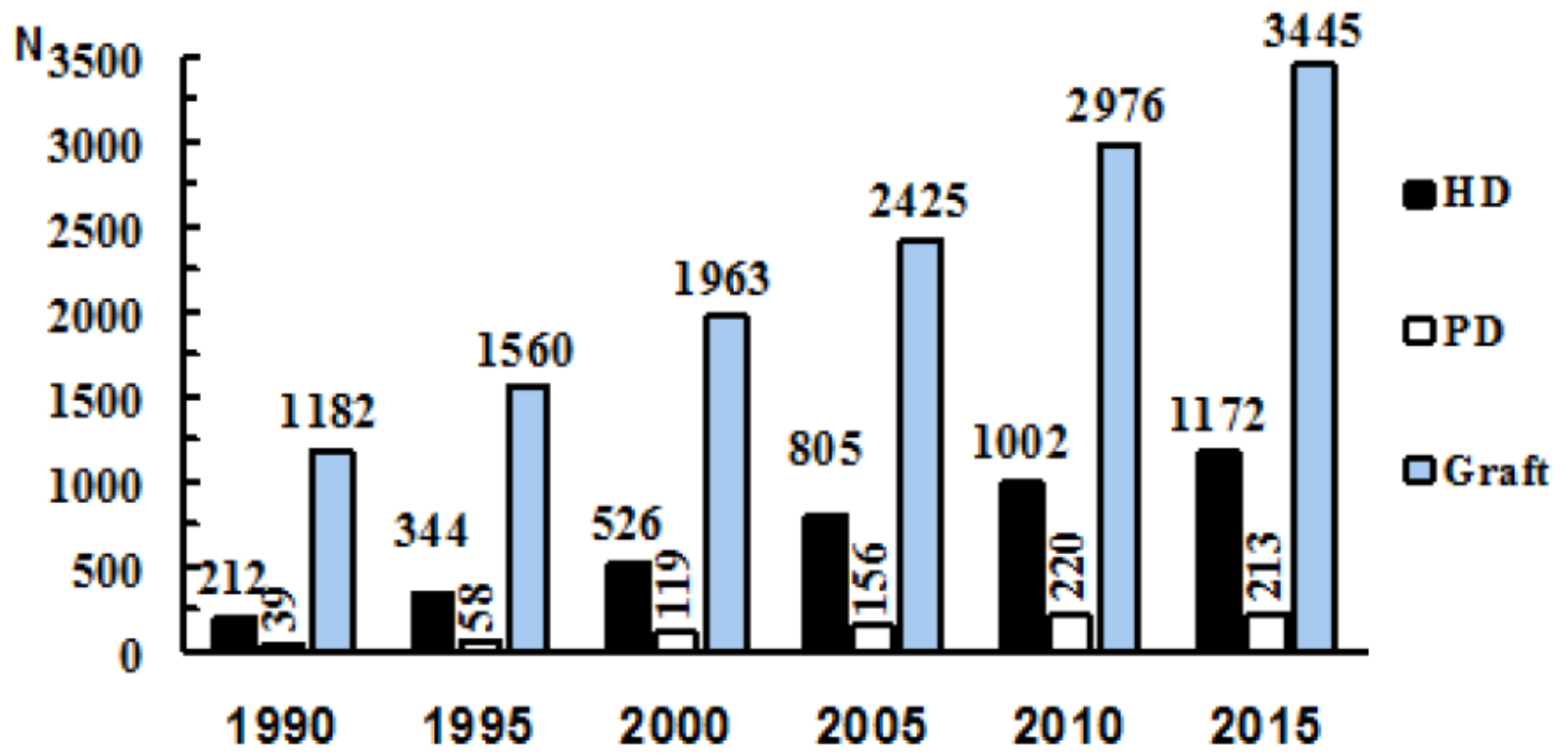
# Tall frå Norsk nyreregister (2015)

- Ca. 3500 pasienter lever med nyretransplantat
- Ca. 1400 pasientar blir behandla med dialyse
  - 20% av desse var ikkje diagnostisert med nyresvikt før oppstart
- Ca. 20% av nyregistrerte pasientar i nyreerstattande behandling har diabetes som grunnsjukdom



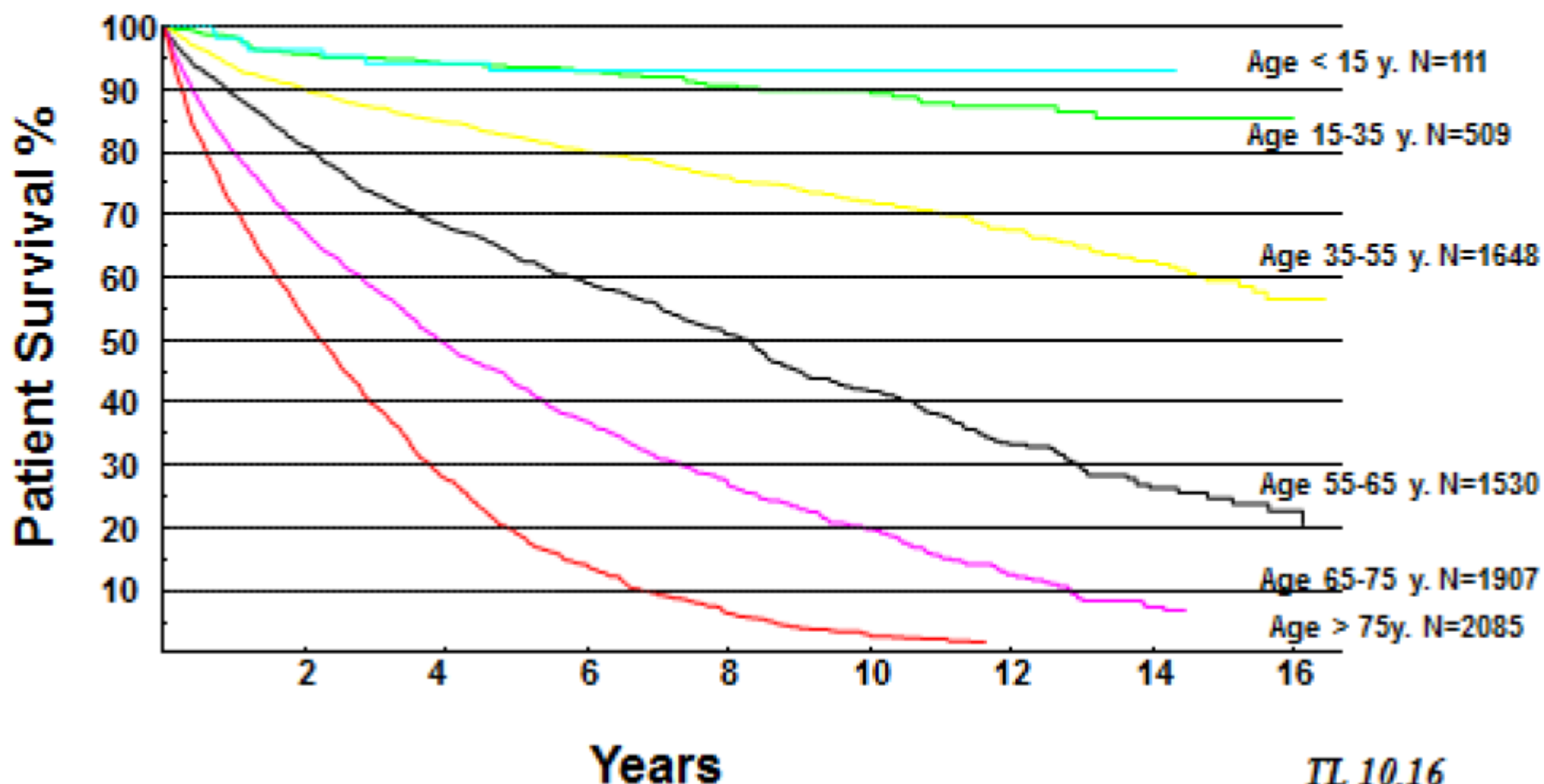
# Renal replacement therapy in Norway

Treatment mode prevalence: 1990, -95, 2000, -05, -10 & -15

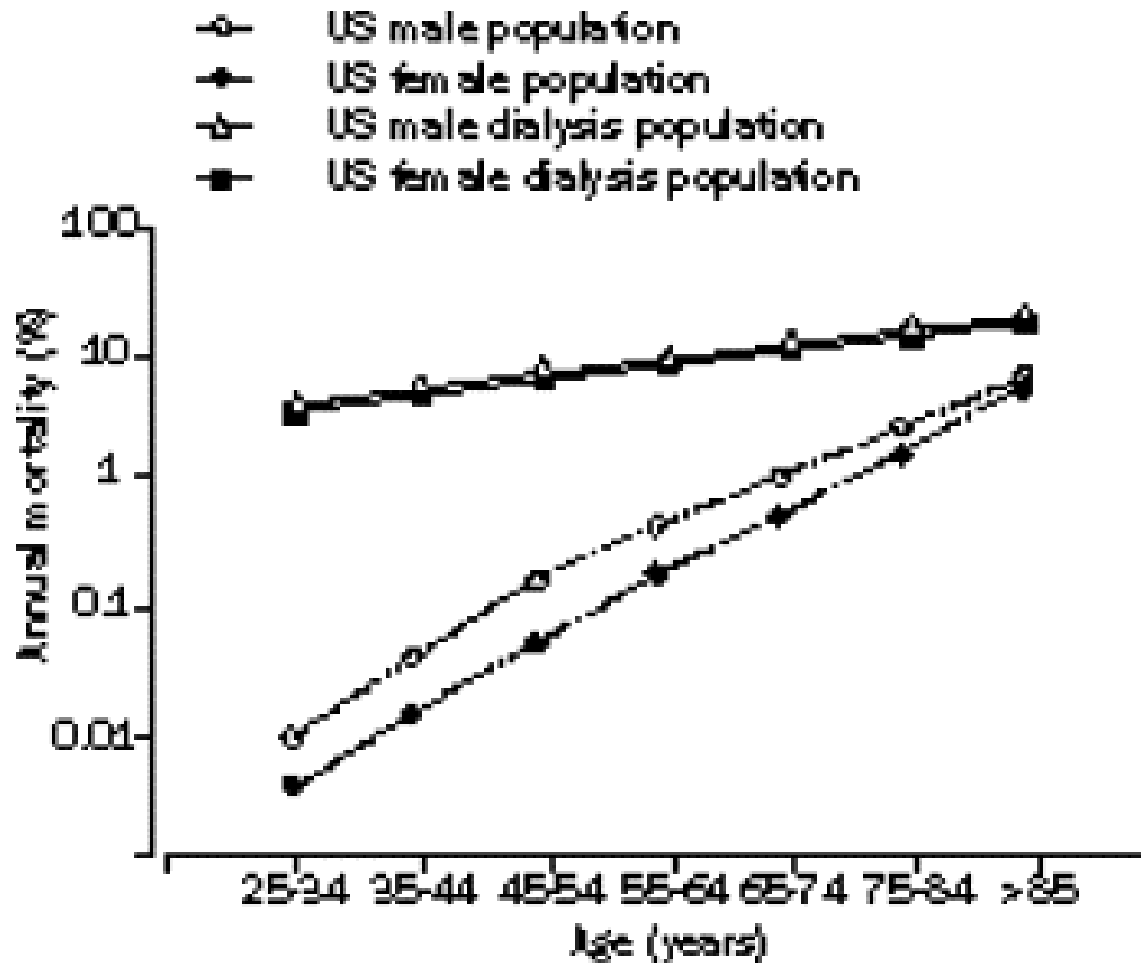


# Patient Survival on RRT

Norway 2000-2015; by age group



# CV mortalitet hos dialysepasientar

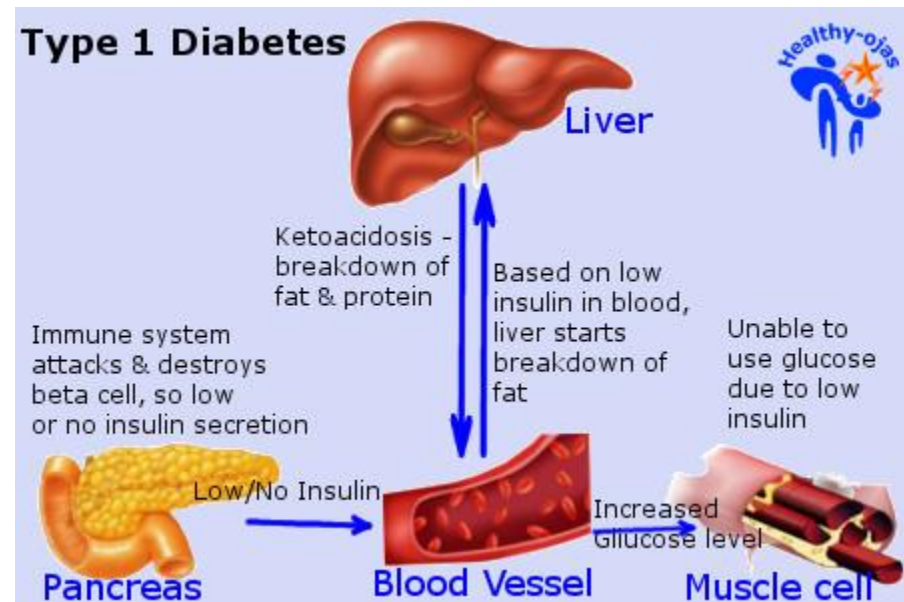


## Indikasjon; kven skal testas for kronisk nyresjukdom?

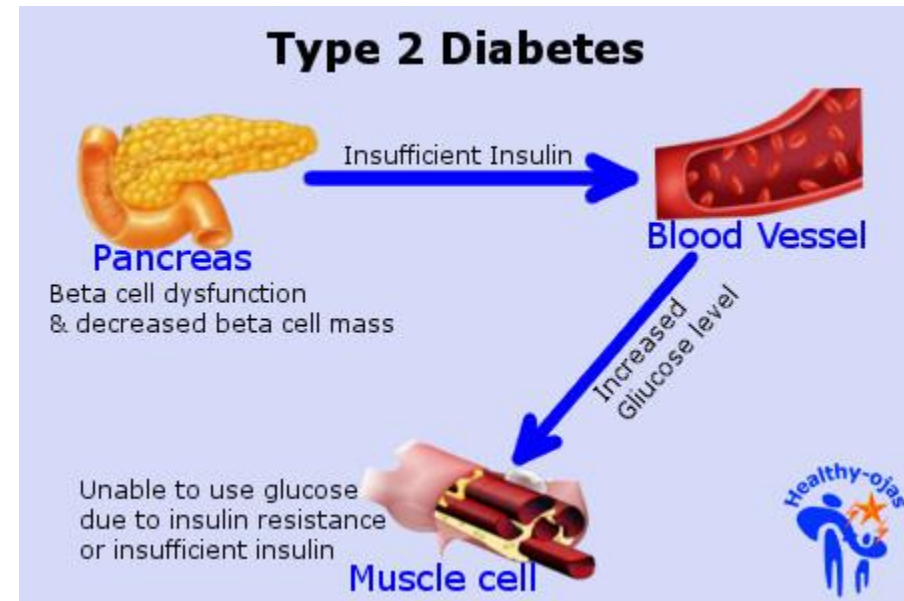
- Diabetes
- Hypertensjon
- Kardiovaskulær sjukdom
  
- Kroniske virus sjukdommar (HIV, hepatitt)
- Kreftsjukdom
- Autoimmune sjukdommar
- Nyrestein
- Residiverande UVI
- Kjent familiær disposisjon for kronisk nyresjukdom
- Behandling med nefrotoksiske medikament
- Prematuritet

# Hvordan er nyreskaden hos DM type I og DM type II? Er skaden lik.....?

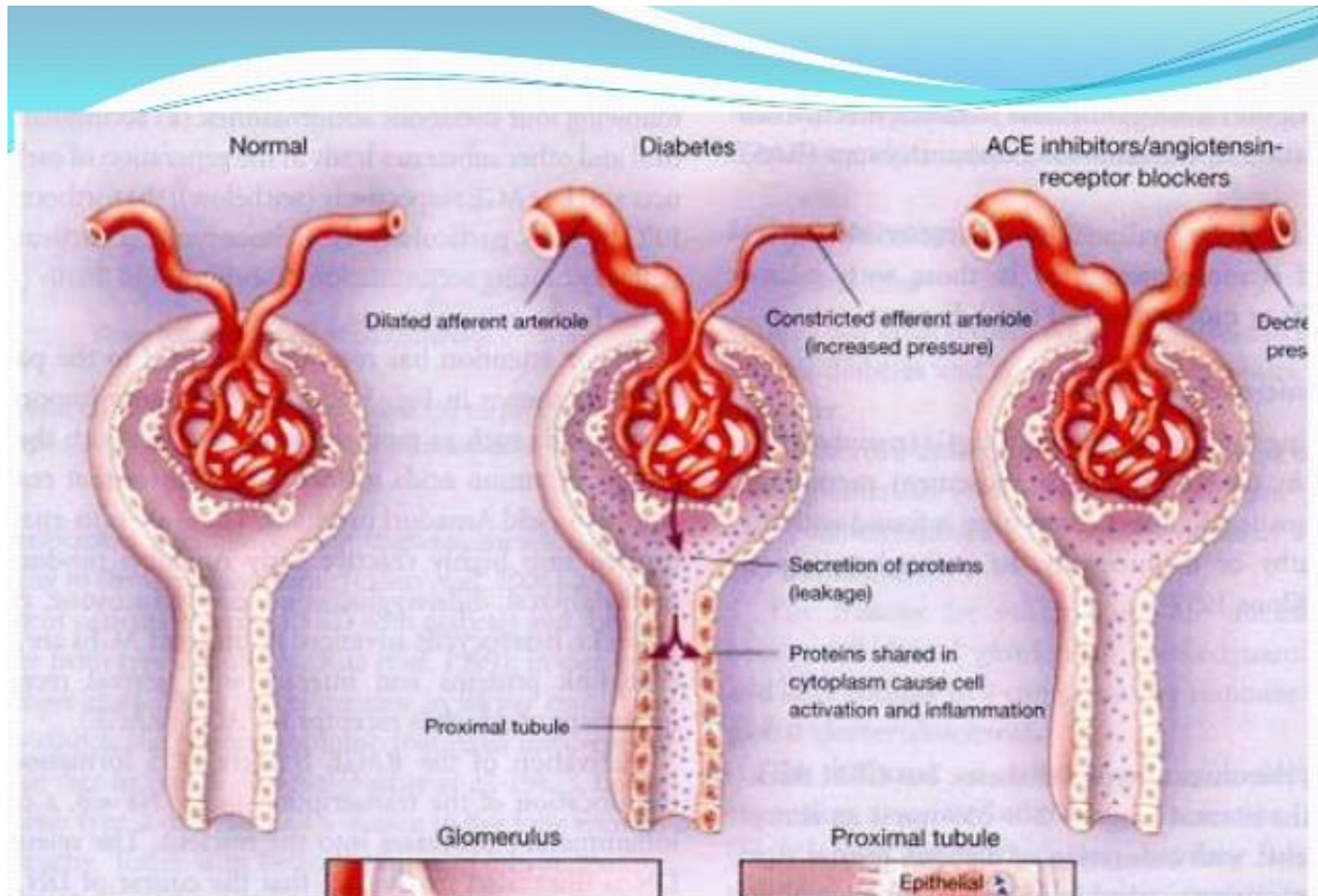
- Diabetes mellitus type 1
  - Akutt oppstart
  - Yngre pasienter/barn
  - Insulinkrevjande



- Diabetes mellitus type 2
  - Langsom debut – komplikasjoner kan vere første symptom
  - Livsstilsrelatert
  - Høgare alder samanlikna med type 1
  - Vanligvis ikkje insulinkrevjande initialt



# Hvordan er nyreskaden hos DM type I og DM type II? Er skaden lik, .....?



# Klassifisering av nyresjukdom





# Nyrefunksjon klassifiseres i forhold til

- GFR (reduisert antall nefron)
- Albuminuri evt. proteinuri (skade på glomerulusfunksjonen)
- Årsak til nyresykdom

## Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

### Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

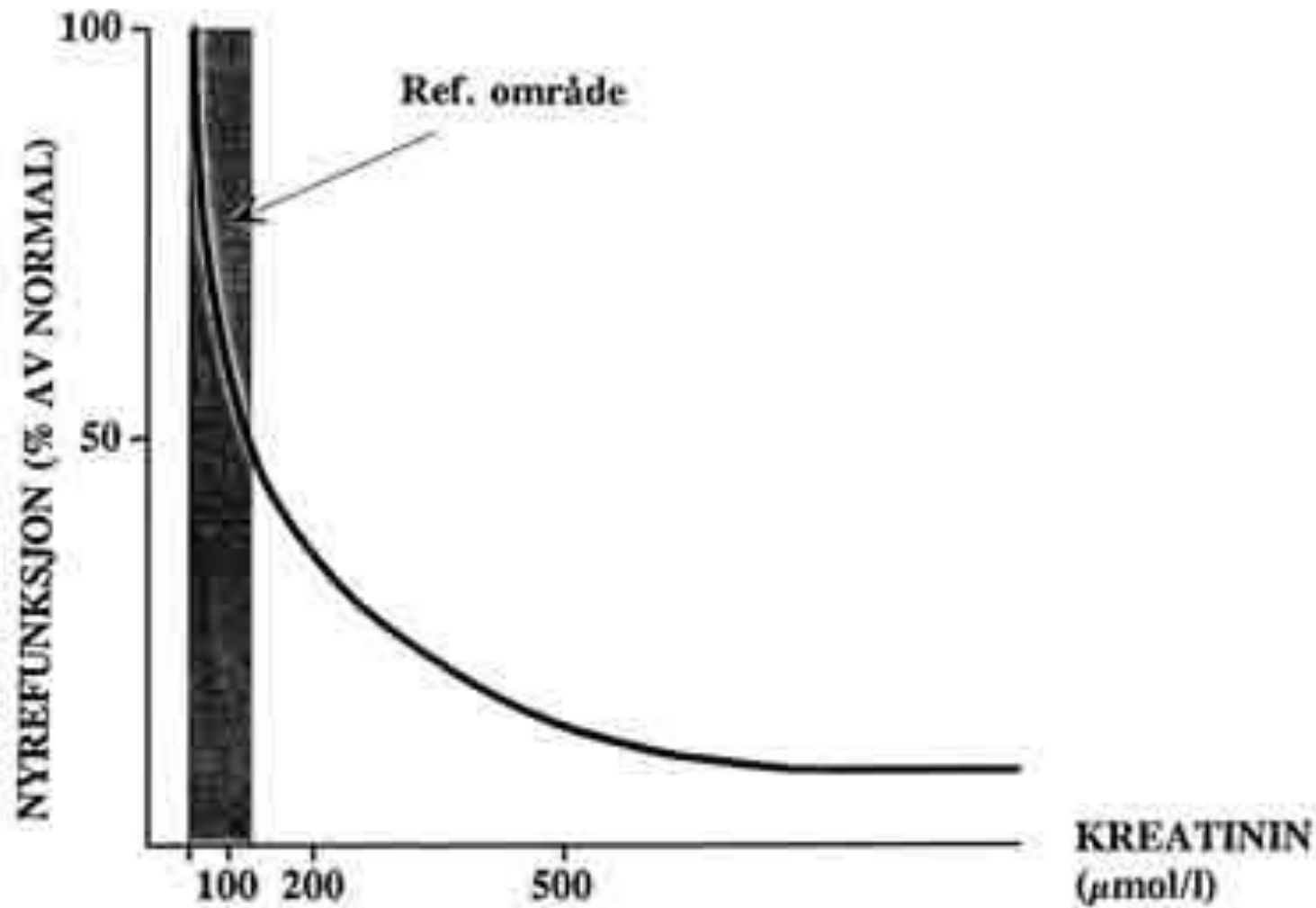
Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk;  
Orange: high risk; Red, very high risk.

# Kreatinin og eGFR



- Serum nivå av kreatinin er avhengig av to ting:
  - Nyrefunksjon
  - Muskelmasse (vekt)
- Gjennomsnittlig muskelmasse varierer ved ulik alder, og mellom menn og kvinner samt helsetilstand/interesser:



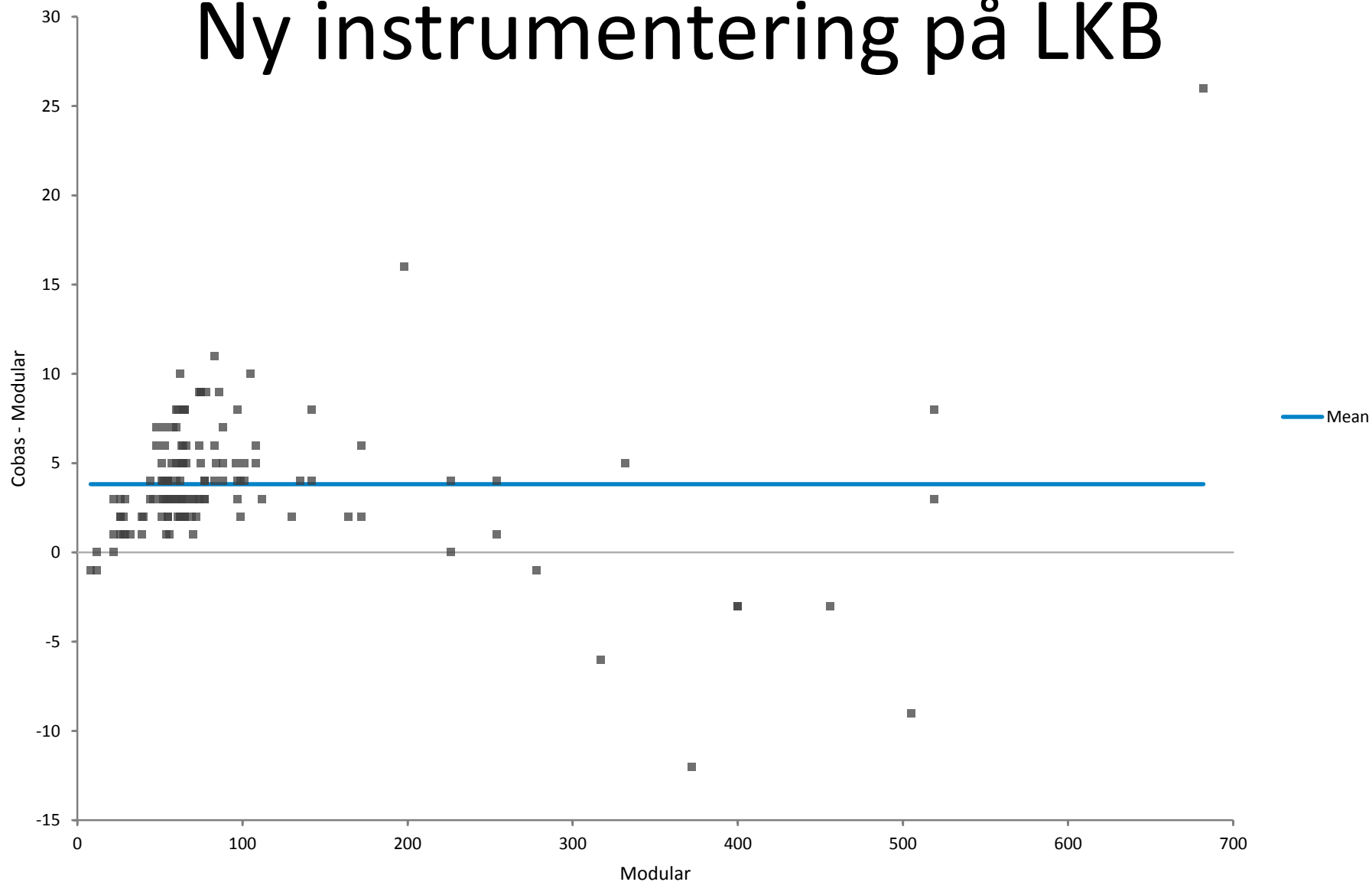


Ved nefron tap vil resterande nefron auke filtrasjonen slik at kreatinin stiger først når 30-40% av nyrefunksjonen (nefronmassen) er tapt

# Estimert GFR

- Pasientens eGFR blir berekna vha ein formel på bakgrunn av alder, kjønn og s-kreatinin verdi
  - Hensikten er å hjelpe helsepersonell til å fange opp nyresjukdom tidligare «alders og kjønnsjustert referanseområde»)
- Rapportert automatisk samen med s-kreatinin
  - Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi anbefaler at laboratoriene brukar CKD-EPI formelen
- Viktig feilkjelde
  - eGFR verdien blir feil dersom pasientar har større eller mindre muskelmasse enn gjennomsnittet ved aktuell alder og kjønns
  - Analytiske feil ved kreatininmetoden

# Ny instrumentering på LKB



# Kva betyr dette?

- 5% heva kreatinin-nivå gir i eGFR nivå 40-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ein 3-4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> reduksjon i eGFR
  - Fleire får verdiar under 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: alarm i forhold til oppfølging
  - Fleire får alarm mtp forverring av nyresjukdom
    - KDIGO: 25% reduksjon i eGFR er ein signifikant endring
    - KDIGO: progressiv nyresjukdom defineres som eGFR reduksjon på 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pr. år



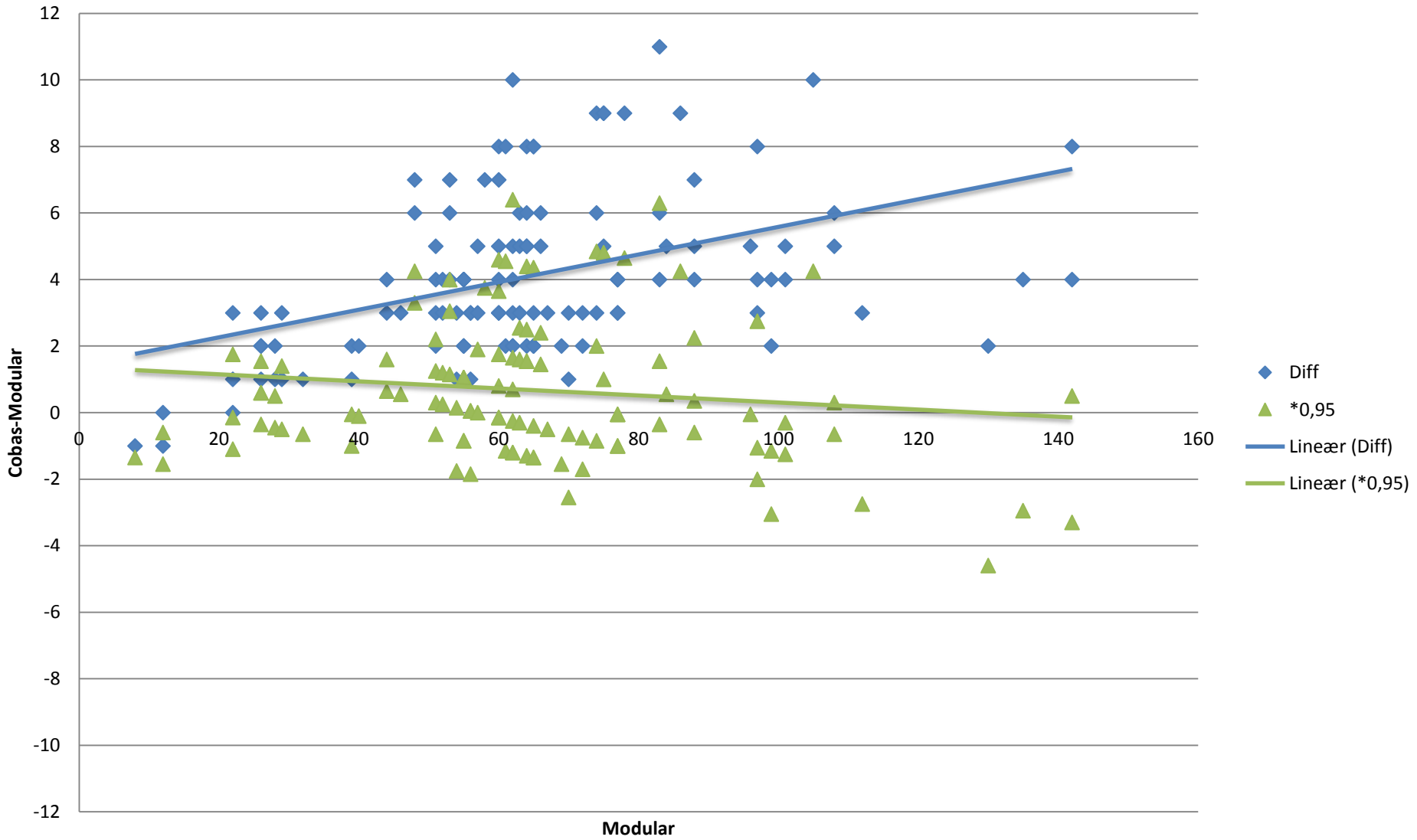
# Korrelerte mot 5 ulike referansematerialer:

Riktighetsmåling kreatinin\_ evaluert mot ref serum [Kompatibilitetsmodus] - Microsoft Excel

Sikkerhetsadvarsel Makroer er deaktivert. Aktiver innhold

Evaluation of method bias using NFKK Reference serum X										NOT corrected X			Corrected X with calibrator (Xc)				
Component	Unit	Target for X (tx) 14.11.2012	Exp. uncertainty for X (2·utX)	Target for method calibrator (tc)	Std. uncertainty for calibrator (utC)	Bias goal (0.375 xCVb)	X 1	C 1	mX	Deviation of X: bX	bX/Goal	mX corrected	bXc	bXc /Goal	Factor	U (Factor), p=0.95	
Kreatinin (serum X)	µmol/L	70,83	1,88	337,00		4,7%	76,8	339	76,32	7,7 %	1,6	75,456	6,5 %	1,4	0,939	0,029	
Kreatinin	µmol/L	108,46	1,34	337		4,7%	115	339	113,6	4,7 %	1,0	112,3	3,5 %	0,8	0,966	0,015	
Kreatinin	µmol/L	246,68	3,06	337		4,7%	254	339	254,6	3,2 %	0,7	251,76	2,1 %	0,4	0,980	0,014	
Kreatinin	µmol/L	378,01	4,69	337		4,7%	394	339	394	4,2 %	0,9	389,56	3,1 %	0,7	0,970	0,014	
Kreatinin	µmol/L	513,62	6,37	337		4,7%	531	339	534,3	4,0 %	0,9	528,29	2,9 %	0,6	0,972	0,015	

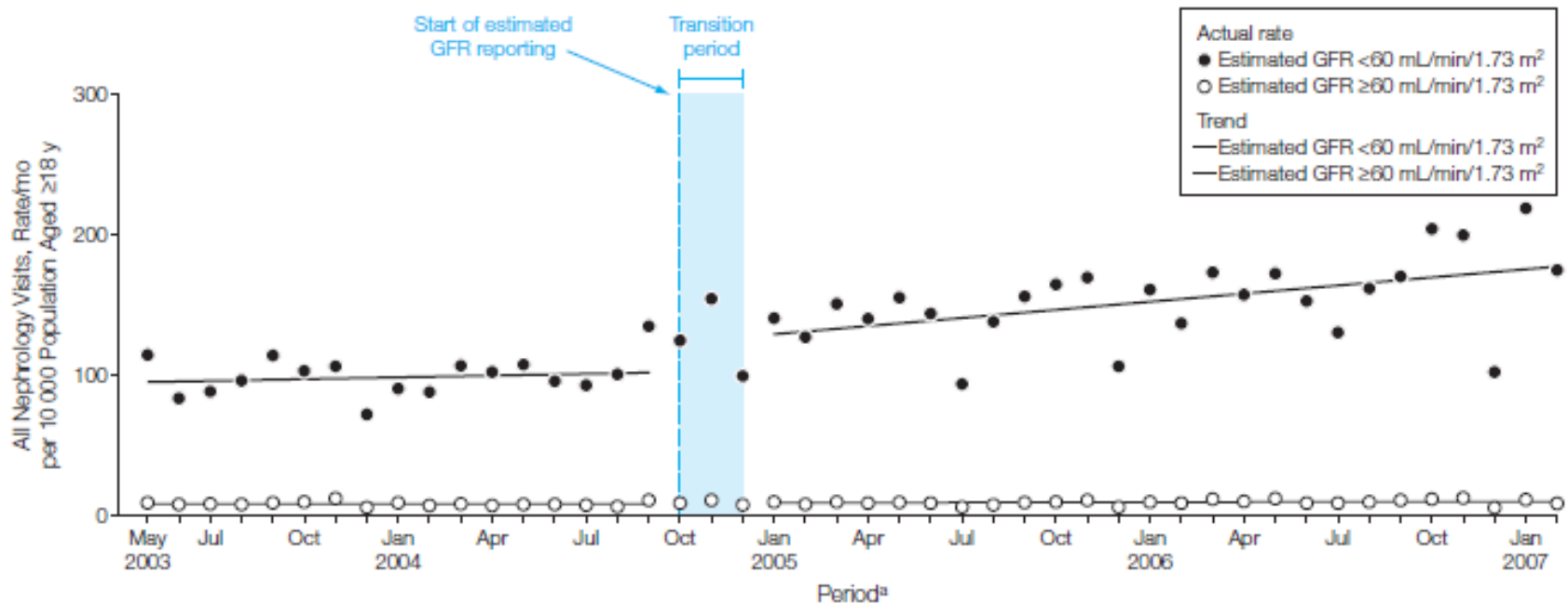
# Diffplott kreat

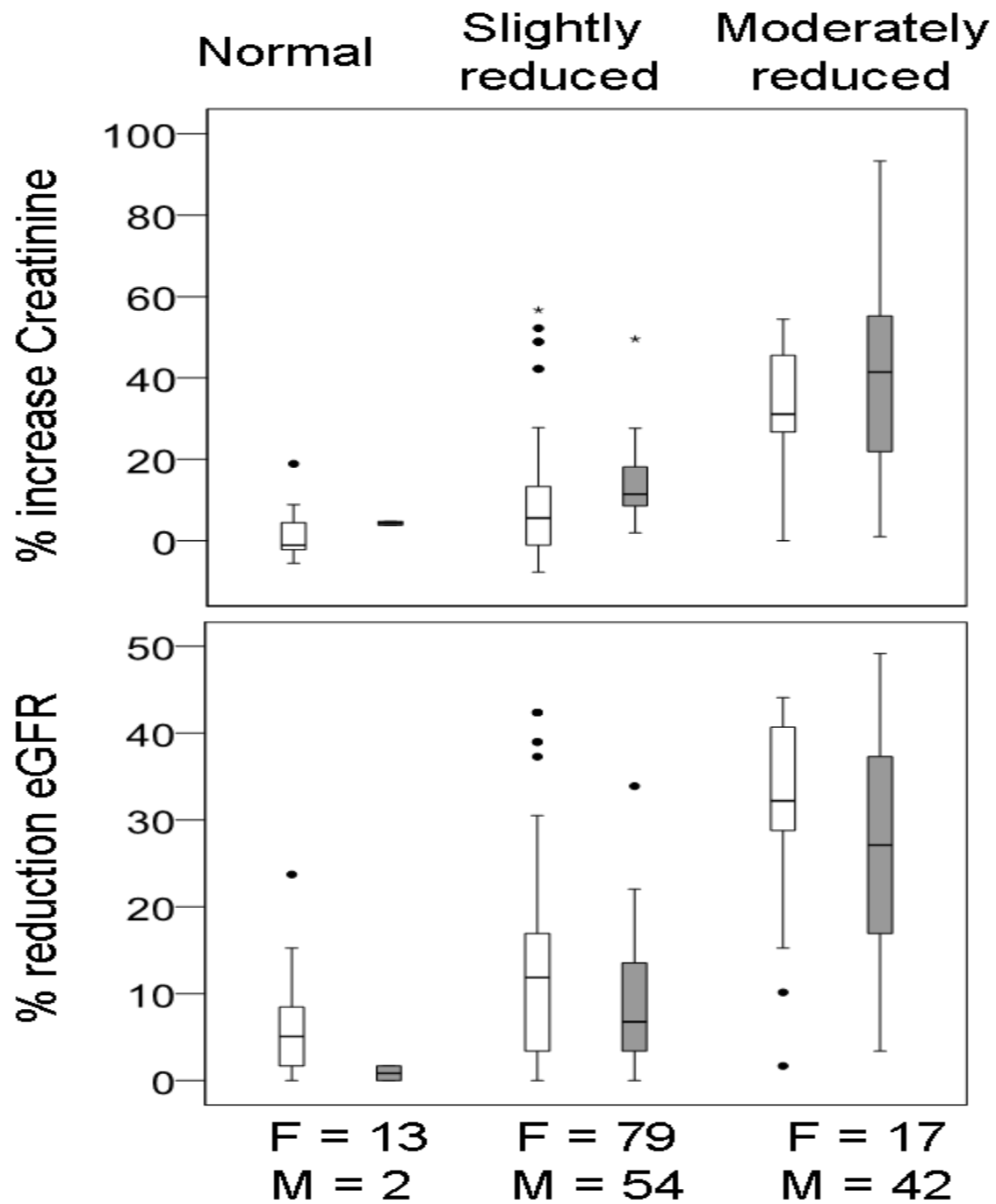


# Reporting eGFR results in general practice; does it work?

- Reporting of commented eGFR results implies intensified follow-up of kidney disease

**Figure 2.** Time Series of Monthly Adjusted Rates of All Outpatient Nephrology Visits per 10 000 Population Aged 18 Years or Older





## Algoritme for vurdering av eGFR og u-AKR ved diabetes

### Årlige målinger av eGFR og u-AKR <sup>1)</sup>

**eGFR** > 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>  
u-AKR < 3mg/mmol

**Ved nyoppdaget eGFR** < 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

- Kontroll av s-kreatinin/eGFR i løpet av 2 uker
- Henvis/kontakt nefrolog ved fall i eGFR mer enn 20 % i løpet av 2 uker

**Ved nyoppdaget u-AKR** > 3 mg/mmol, gjør to målinger til i løpet av 3 måneder

**Kontroll** 1x/år

**Ved 2 målinger med eGFR** < 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup> og/eller **2 av 3 målinger av u-AKR** > 3 mg/mmol, kontrolleres pasienten etter skjemaet under.  
Det er viktig med god kontroll av risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (BT, lipider, røykekutt), unngå NSAID

# Laboratorieprøver for kontroll av nyrefunksjon (eGFR og u-AKR), henvisning til spesialisthelsetjenesten og forsiktighetsregler ved lav GFR

Nyrefunksjon stadium	eGFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	u-AKR mg/mmol		
		< 3	3-29	≥30
1	> 90	kontroll 1x/år	kontroll 1x/år	henvis
2	60-89	kontroll 1x/år	kontroll 1x/år	henvis
3a	45-59	kontroll 1x/år	kontroll 2x/år	henvis
3b <sup>2)</sup>	30-44	kontroll 2x/år	kontroll 3x/år	henvis
4	15-29	henvis	henvis	henvis
5	< 15	henvis	henvis	henvis

<sup>1)</sup>Anbefalt minimumsstandard for kontroll og oppfølging. Hyppigere kontroller kan være nødvendig ut fra individuell vurdering.

<sup>2)</sup>Kontroller Hb, PTH, s-Ca og s-fosfat årlig, og vurder henvisning til nefrolog.

# Konsekvensar av låg eGFR

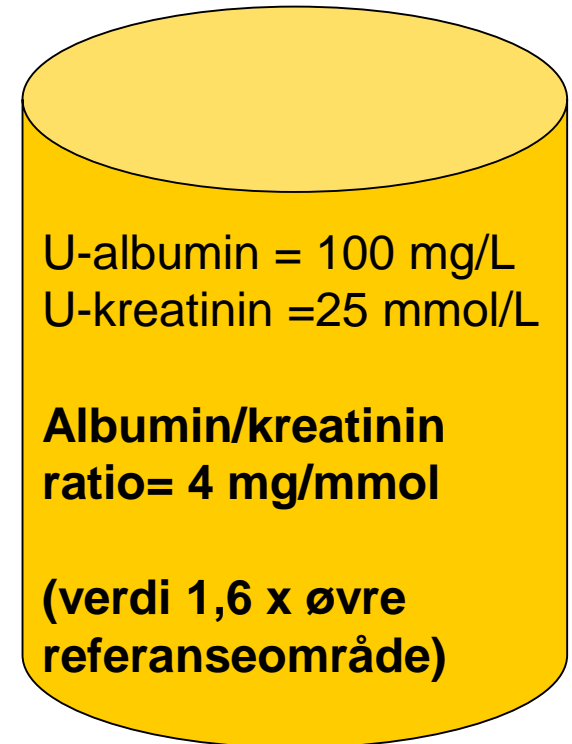
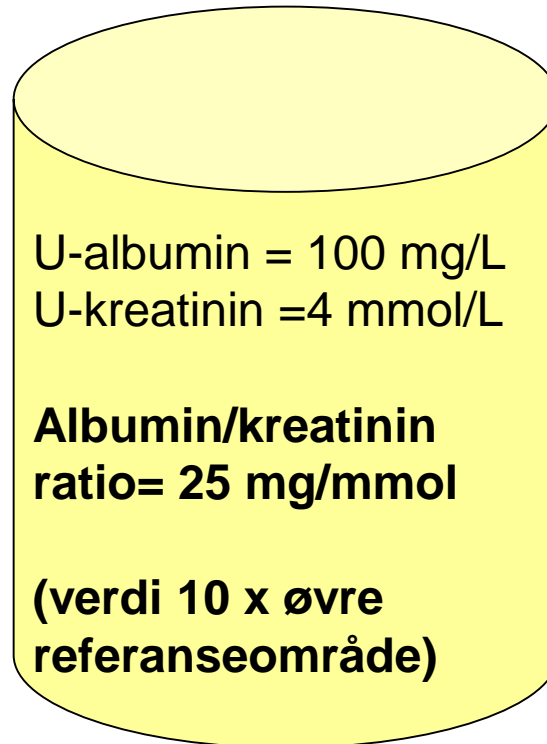
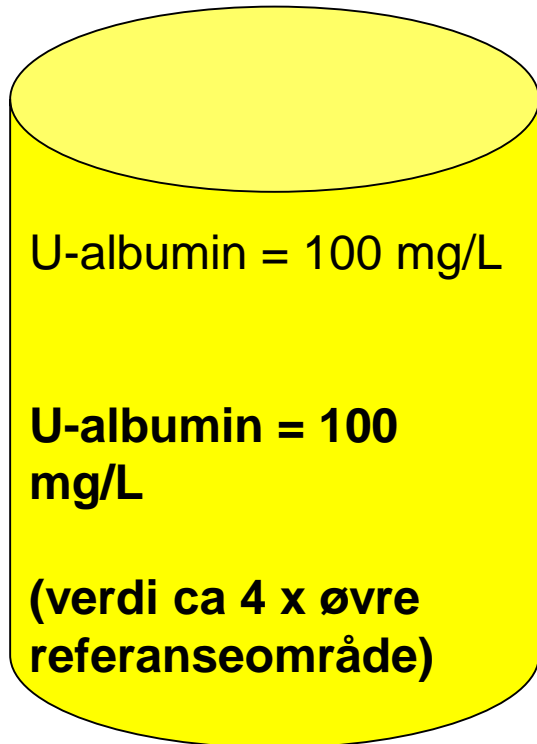
- Følge opp stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) med ny måling innan 4-12 mnd. (avhengig av urin albumin nivå)
- Henwise ved stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
  - obs ved fall i eGFR > 25% (engangstilfelle) eller > 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pr år (fl målinger ila 3-4 år)
- OBS ved bruk av nefrotoksiske medikament, hypertensjon, diabetes, CVD

A high-altitude mountain landscape featuring a large, textured glacier in the foreground. The glacier is surrounded by dark, rocky terrain and patches of snow. In the background, there are more mountain peaks, some with snow, under a cloudy sky. The overall scene is rugged and mountainous.

Urin albumin



## Skal vi anbefale måling av U-albumin eller ACR?



# Skal vi anbefale måling av U-

## Original Investigation

### Diagnostic Performance of Random Urine Samples Using Albumin Concentration vs Ratio of Albumin to Creatinine for Microalbuminuria Screening in Patients With Diabetes Mellitus

#### A Systematic Review and Meta-analysis

Hon-Yen Wu, MD; Yu-Sen Peng, MD, PhD; Chih-Kang Chiang, MD, PhD; Jenq-Wen Huang, MD, PhD; Kuan-Yu Hung, MD, PhD; Kwan-Dun Wu, MD, PhD; Yu-Kang Tu, DDS, PhD; Kuo-Liong Chien, MD, PhD

**RESULTS** We identified 14 studies, with a total of 2078 patients; 9 studies reported on the UAC, and 12 studies reported on the ACR. Meta-analysis showed pooled sensitivities of 0.85 and 0.87 for the UAC and the ACR, respectively, and pooled specificities of 0.88 and 0.88, respectively. No differences in sensitivity ( $P = .70$ ), specificity ( $P = .63$ ), or diagnostic odds ratios ( $P = .59$ ) between the UAC and the ACR were found. The time point of urine collection did not affect the diagnostic performance of either test.

# Skal vi anbefale måling av U-albumin eller ACR?

Table 3. An overview of CVi values obtained in 25 different studies ([54](#)), listing the overall 25th, 50th and 75th percentiles for the CVi of different procedures and the corresponding CD value (two-sided test, 95% confidence interval, CVa of 5%).  
*n*=number of reported CVi values.

# Svar:

- Vi skal anbefale ACR, men UAC kan også brukast
- ACR er best ved monitorering pga minst biologisk variasjon

# Morgenurin kontra spoturin ?

## Idealer kontra gjennomførbarheit?

- Morgenurin - minst variasjon – stort sett alle retningslinjer anbefaler det som førstevalg
- Spoturin - meir lettvtint?
  - Kanskje like bra diagnostisk
- Det viktigste er sannsynligvis å huske å ta prøven
  - Følg opp ved usikkerheit

# Tolkning av ACR resultater

- Referanseområdene varierer noko
  - cut off for diagnosen albuminuri er 3 mg/mmol
  - cut off for diagnosen betydelig albuminuri er 30 mg/mmol
- To positive prøver nødvendig for å stille diagnosen albuminuri
  - 3 mnd. mellomrom ofte ønskelig men avhenger av klinikk
- Fysisk aktivitet (siste 3 døgn), akutfase, urinveisinfeksjon kan gje falskt positivt resultat

# Kritisk differanse – sikre forskjellar

$$CD = bias + z \times \sqrt{2} \times \sqrt{CVa^2 + CVi^2}$$

	<i>n</i>	CVi (%)			CD (%)		
		25th percentile	50th percentile	75th percentile	25th percentile	50th percentile	75th percentile
24-hour collection	16	21	36	49	85	142	193
Timed collections	20	32	41	56	127	162	220
ACR	34	25	34	50	100	135	197
Urinary albumin concentration	22	27	41	60	108	162	236

# Laboratorieprøver for kontroll av nyrefunksjon (eGFR og u-AKR), henvisning til spesialisthelsetjenesten og forsiktighetsregler ved lav GFR

## Algoritme for vurdering av eGFR og u-AKR ved diabetes

### Årlige målinger av eGFR og u-AKR <sup>1)</sup>

eGFR > 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>  
u-AKR < 3mg/mmol

Ved nyoppdaget eGFR < 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

- Kontroll av s-kreatinin/eGFR i løpet av 2 uker
- Henvis/kontakt nefrolog ved fall i eGFR mer enn 20 % i løpet av 2 uker

Ved nyoppdaget u-AKR > 3 mg/mmol, gjør to målinger til i løpet av 3 måneder

Kontroll 1x/år

Ved 2 målinger med eGFR < 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup> og/eller 2 av 3 målinger av u-AKR > 3 mg/mmol, kontrolleres pasienten etter skjemaet under.  
Det er viktig med god kontroll av risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (BT, lipider, røykekutt), unngå NSAID



# Laboratorieprøver for kontroll av nyrefunksjon (eGFR og u-AKR), henvisning til spesialisthelsetjenesten og forsiktighetsregler ved lav GFR

Nyrefunksjon stadium	eGFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	u-AKR mg/mmol		
		< 3	3-29	≥30
1	> 90	kontroll 1x/år	kontroll 1x/år	henvis
2	60-89	kontroll 1x/år	kontroll 1x/år	henvis
3a	45-59	kontroll 1x/år	kontroll 2x/år	henvis
3b <sup>2)</sup>	30-44	kontroll 2x/år	kontroll 3x/år	henvis
4	15-29	henvis	henvis	henvis
5	< 15	henvis	henvis	henvis

<sup>1)</sup>Anbefalt minimumsstandard for kontroll og oppfølging. Hyppigere kontroller kan være nødvendig ut fra individuell vurdering.

<sup>2)</sup>Kontroller Hb, PTH, s-Ca og s-fosfat årlig, og vurder henvisning til nefrolog.

# Når henvise?

- **Henvisning av diabetes pasienter med nyreskade til nefrolog**
  - Vedvarende u-AKR  $>30$  mg/mmol
  - Utilfredsstillende blodtrykkskontroll med tre antihypertensiva, inklusiv et diuretikum.
  - Akutt nyresvikt, reduksjon av eGFR  $> 20\%$  i løpet av 2 uker
  - Fall i eGFR med mer enn  $10$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> i løpet av 2 år, uansett utgangsverdi.
  - Vedvarende hyperkalemi s-K<sup>+</sup>  $> 5,5$  mmol/l
  - PTH  $> 3x$  øvre normalområde og/eller s-Kalsium under nedre normalområde

# Konklusjon

- Alle diabetespasientar skal undersøkast regelmessig mtp nyresjukdom
- eGFR
  - Riktig nivå på kreatinin metoden
  - CKD-EPI formel
- Urin albumin
  - Albumin/kreatinin ratio (morgenurin)
  - Unngå fysisk aktivitet, akutfase og UVI
  - Minst to positive prøvar er nødvendig



Takk for  
oppmerksomheiten!