



פרוטאינווריה בסוכרת במתבגרים

ד"ר רחל בקר-כהן

המכון לנפרולוגיה של הילד

המרכז הרפואי שערי צדק

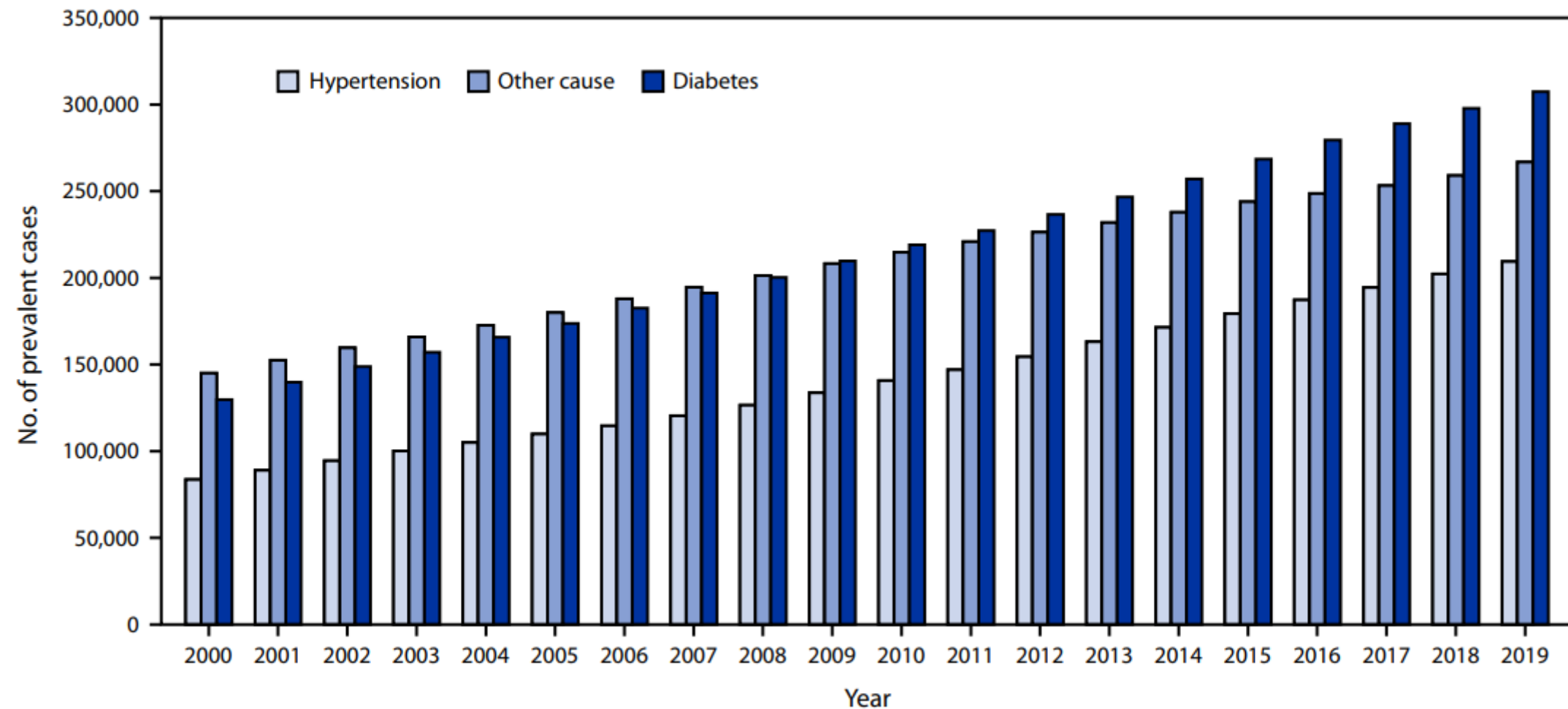
ירושלים

איזה מעקב כלייתי מומלץ בנער בן 15 שנים עם T1DM מגיל 6?

1. אין צורך במעקב כלייתי בגיל זה/ שלב זה
2. בדיקת יחס אלבומין/קריאטינין בשתן בכל ביקור במרפאת סוכרת
3. אלבומין/קריאטינין בשתן, לחץ דם וקריאטינין בדם אחת לשנה
4. מעקב שנתי אצל נפרולוג ילדים

DKD הוא הגורם מס 1 לאי ספיקת כליות (CKD) ולאי ספיקת כליות סופנית (ESKD) בעולם

FIGURE 2. Number of reported prevalent cases of end-stage kidney disease, by primary cause — United States, 2000–2019*

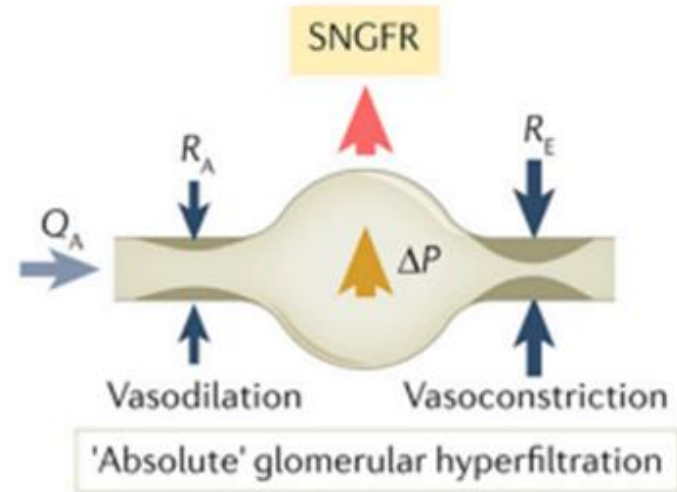


* Data from United States Renal Data System, 2021 Annual Data Report, Reference Tables. <https://adr.usrds.org/2021/reference-tables>

Haemodynamic hypothesis

Increases in vasoactive hormones

- RAAS activation
- Increased nitric oxide synthesis
- Increased COX2-derived prostanoid synthesis

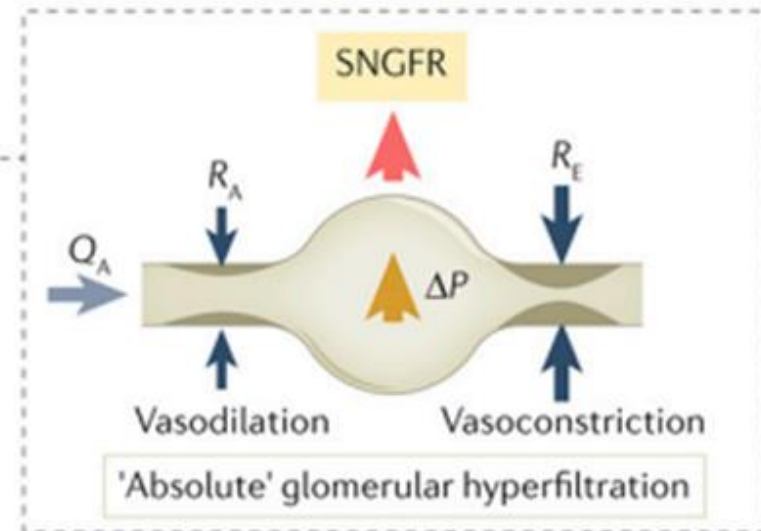
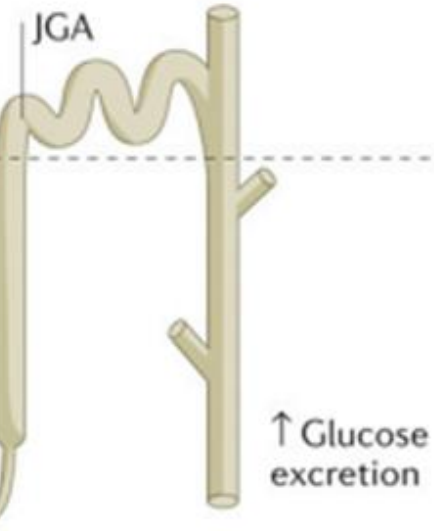


Tubular hypothesis

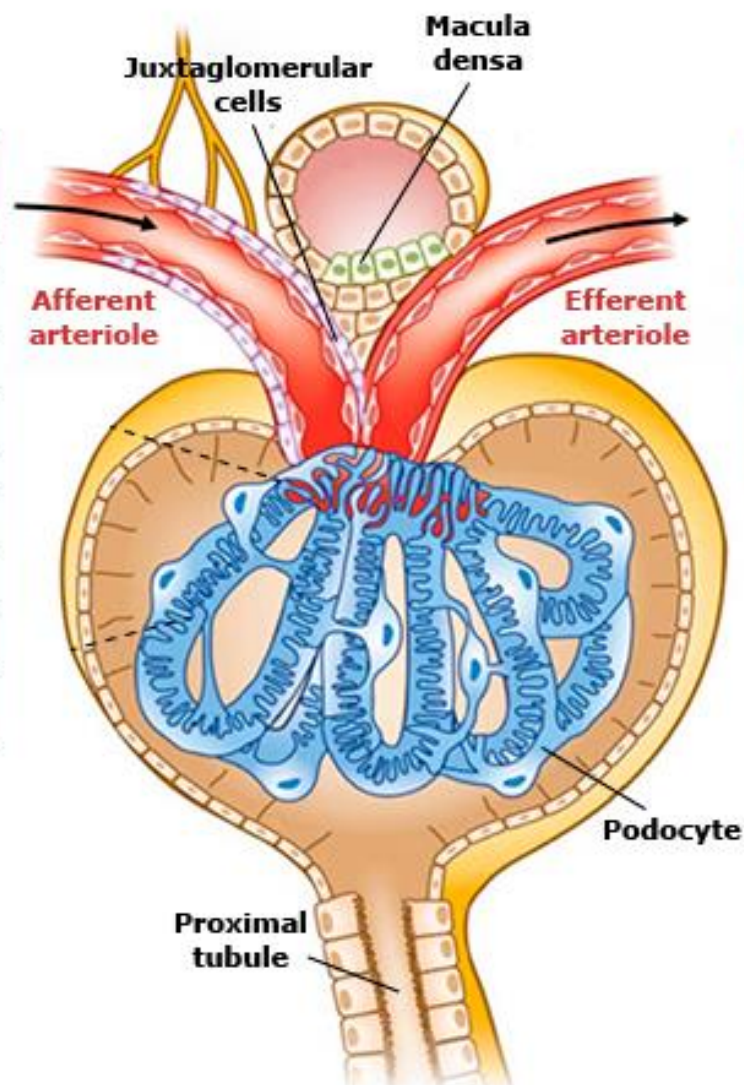
↑ Glucose and Na reabsorption

 SGLT2
 SGLT1

↓ Na delivery to JGA



Factors causing a net reduction of afferent arteriolar resistance
Vascular factors
Nitric oxide bioavailability
COX-2 prostanoids
Kalikrein-kinins
Atrial natriuretic peptide
Angiotensin (1-7)
Hyperinsulinemia per se
Tubular signals
Inhibition of TGF (macula densa signals)



Factors causing a net increase of efferent arteriolar resistance
Vascular factors
Angiotensin II
Thromboxane A2
Endothelin 1 (ETA receptor)
Reactive oxygen species

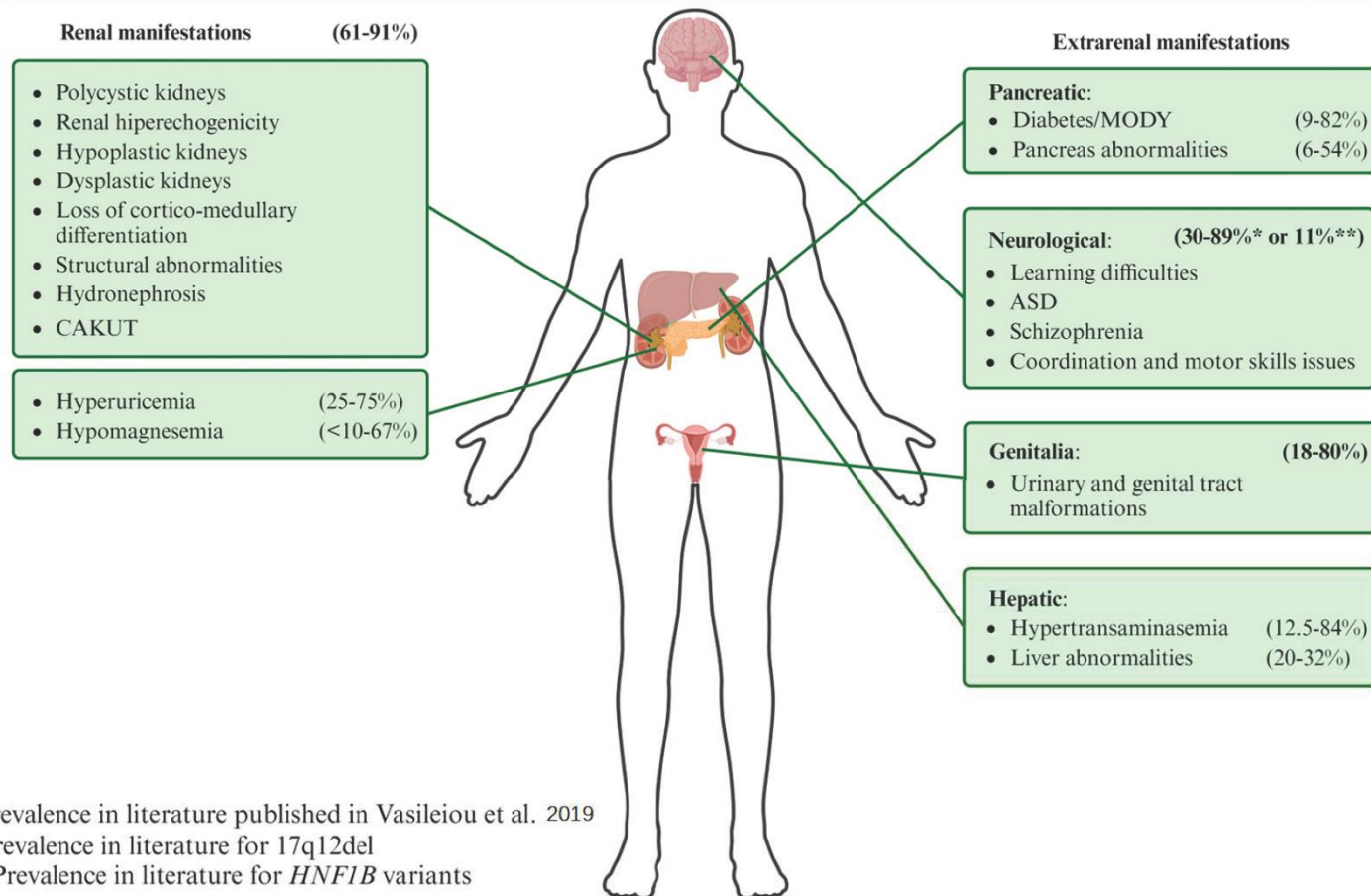
J Am Soc Nephrol. 2017 Jan 31;28(4):1023–1039. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment
 Lennart Tonnejck *,✉, Marcel HA Muskiet *, Mark M Smits *, Erik J van Bommel *, Hiddo JL Heerspink †, Daniël H van Raalte *, Jaap A Joles ‡

גורמי סיכון למחלת כליה סוכרתית DKD

- היפרגליקמיה ממושכת – המוגלובין A1C גבוה
- גורמים נוספים
- לא ניתנים לשינוי – פקטורים גנטיים*, משך סוכרת, מין זכר, קבוצות מיעוט אתניות (לעיתים עם גישה פחותה לשירותי רפואה מתקדמים)
- ניתנים לשינוי – יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, עישון, השמנה
- שכיחות גבוהה יותר של DKD בסוכרת T2DM

HNF1beta/ TCF2 mutations: Renal cysts and diabetes

HNF1B-associated phenotypes (Prevalence in literature^a)



For all individuals who test positive for the variant

- Abdominal or kidney ultrasound (annual)
- Comprehensive metabolic panel with LFTs (annual)
- Magnesium and uric acid (annual)
- HbA1C or other diabetes screening (annual)
- Referral for evaluation of gynecologic abnormalities (females, when age-appropriate)
- Reproductive counseling (when age-appropriate)

Referral may be indicated to appropriate specialists for positive findings.

Individuals with hypomagnesemia are evaluated with ECG and may require magnesium replacement.

Individuals with hyperuricemia may require urate-lowering therapy if they develop gout.

Neurocognitive and psychiatric evaluation may be indicated for individuals with 17q12 deletion.

^a Prevalence in literature published in Vasileiou et al. 2019

* Prevalence in literature for 17q12del

** Prevalence in literature for *HNF1B* variants

אבחנה

- אלבומינוריה מתמידה בחולה DM ללא סיבה אחרת
- ב T1DM לפחות 5 שנים מהאבחנה
- רטינופתיה סוכרתית מעלה את הסבירות למעורבות כלייתית

Categories for albuminuria and proteinuria

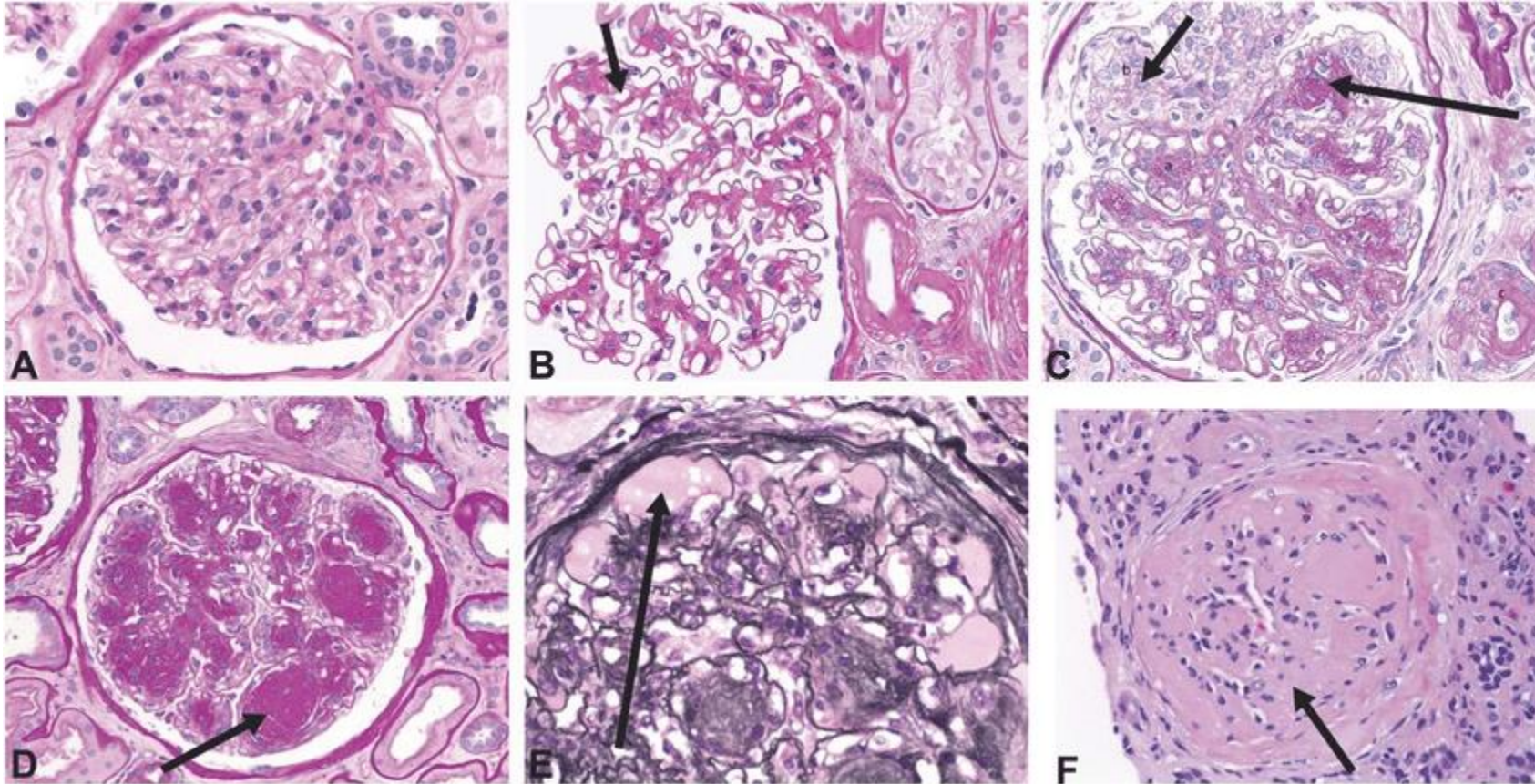
	Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
AER (mg/day)	<30	30 to 299	≥300
PER (mg/day)	<150	150 to 500	>500
ACR (mg/g)	<30	30 to 299	≥300
PCR (mg/g)	<150	150 to 500	>500
Protein dipstick	Negative to trace	Trace to 1+	>1+

- עם או בלי ירידה ב GFR – הערכת תפקוד כלייתי על פי נוסחת CKiD U25
- https://qxmd.com/calculate/calculator_822/ckid-u25-egfr-calculator

לשקול אבחנה אחרת אם:

- אלבומינווריה קשה (<300) תוך פחות מ 5 שנים (T1DM) או לפני אבחנה של סוכרת סוג 2
- מחלה סיסטמית נוספת (לופוס למשל)
- המטוריה או גלילים בשתן
- מחלה מתקדמת בקצב מהיר
- אלבומינווריה בחולה עם סוכרת מאוזנת היטב
- לשקול ביופסית כליה לאבחנה לא חד משמעית

פתולוגיה



Method	Type 1 DM	Type 2 DM
Method	Albumin-to-creatinine ratio; random sample acceptable initially	Albumin-to-creatinine ratio; random sample acceptable initially
When to start	Puberty or ≥ 10 years old, whichever is earlier, and diabetes duration of 5 years	At diagnosis
Follow-up frequency	If normal, annually; if abnormal, repeat with confirmation in two of three samples over 6 months	If normal, annually; if abnormal, repeat with confirmation in two of three samples over 6 months
Goal	Albumin-to-creatinine ratio < 30 mg/g	< 30 mg/g

בדיקות סקר בילדים עם סוכרת

המלצות ADA:

Children and Adolescents:
Standards of Care in Diabetes— 2024

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes

TABLE 1 Screening recommendations for vascular complications

	When to commence screening?	Screening methods
Nephropathy	<p>T1D: at puberty or age 11 years with 2–5 years diabetes duration</p> <p>T2D: at diagnosis</p>	<p>Urinary ACR</p> <p>Confirm with 1st morning urine sample</p> <p>Frequency: annually</p>

לשקול בירור סיבה נוספת לפרוטאינוריה
ו/או אי ספיקת כליות אם יש

- Consider screening of eGFR in T1D at puberty or from age 11 years, whichever is earlier, with 2–5 years diabetes duration. **E**
- Consider screening of eGFR starting at diabetes diagnosis in youth with T2D. **E**
- Consider work-up for non-diabetic kidney disease in all children and adolescents with T2D and T1D with Chronic Kidney Disease (CKD) stage A3 (UACR >300 mg/g or 30 mg/mmol) or G2-5 (eGFR <90 ml/min/1.73m²) including urinalysis, renal ultrasound and immune work-up. **E**

טיפול במחלת כליה סוכרתית DKD

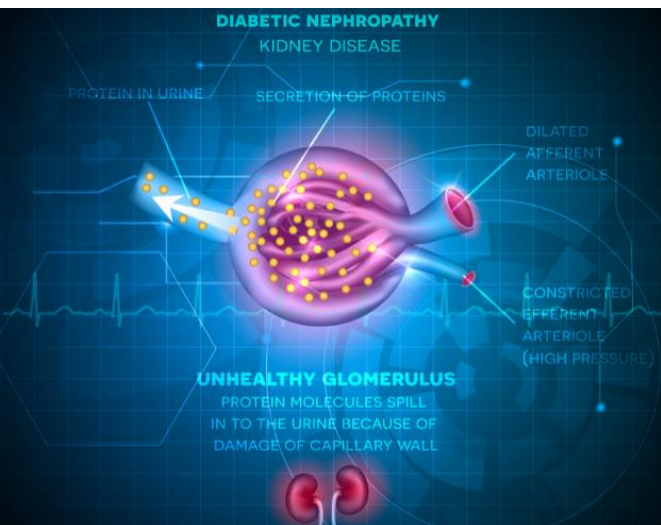
בת 16 שנים עם עודף משקל, T2DM אובחן בגיל 13 שנים, מטופלת במטפורמין.
לחץ דם 135/85
9.7% HbA1C
יחס אלבומין לקריאטינין בשתן הוא 300 (תקין >30)
קריאטינין בדם 0.7 מ"ג/ד"ל (GFR מחושב לפי CKiD U25 100 מ"ל/דקה).
מה הטיפול המומלץ?

1. שיפור איזון הסוכרת על ידי הוספת תרופה שניה

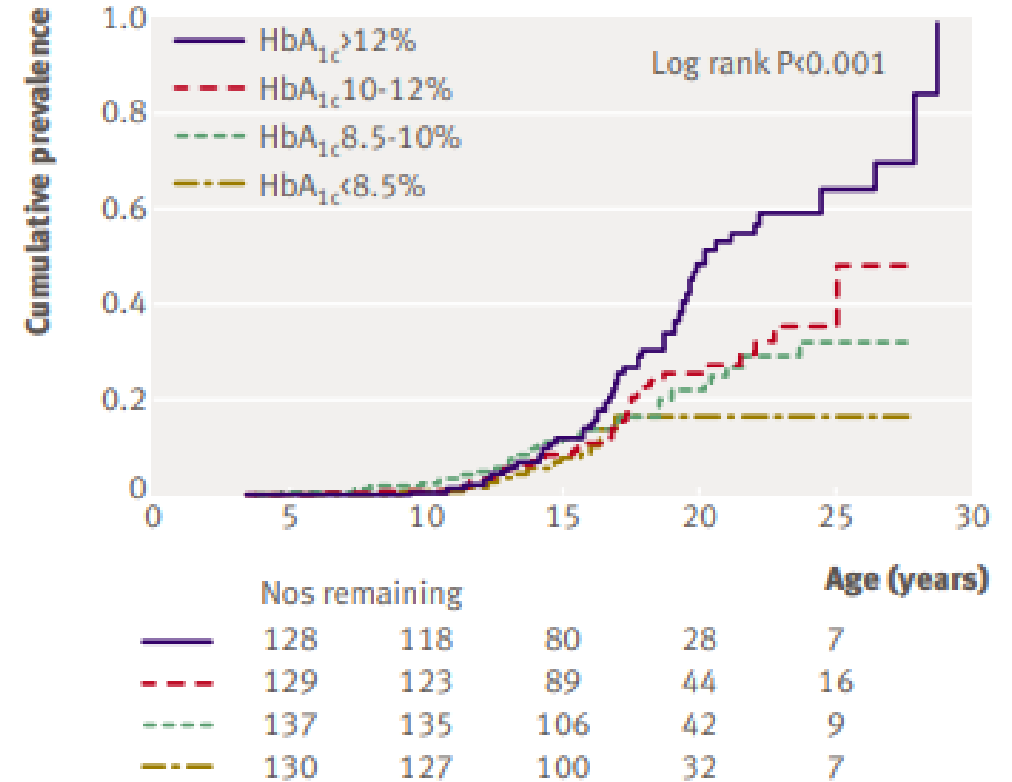
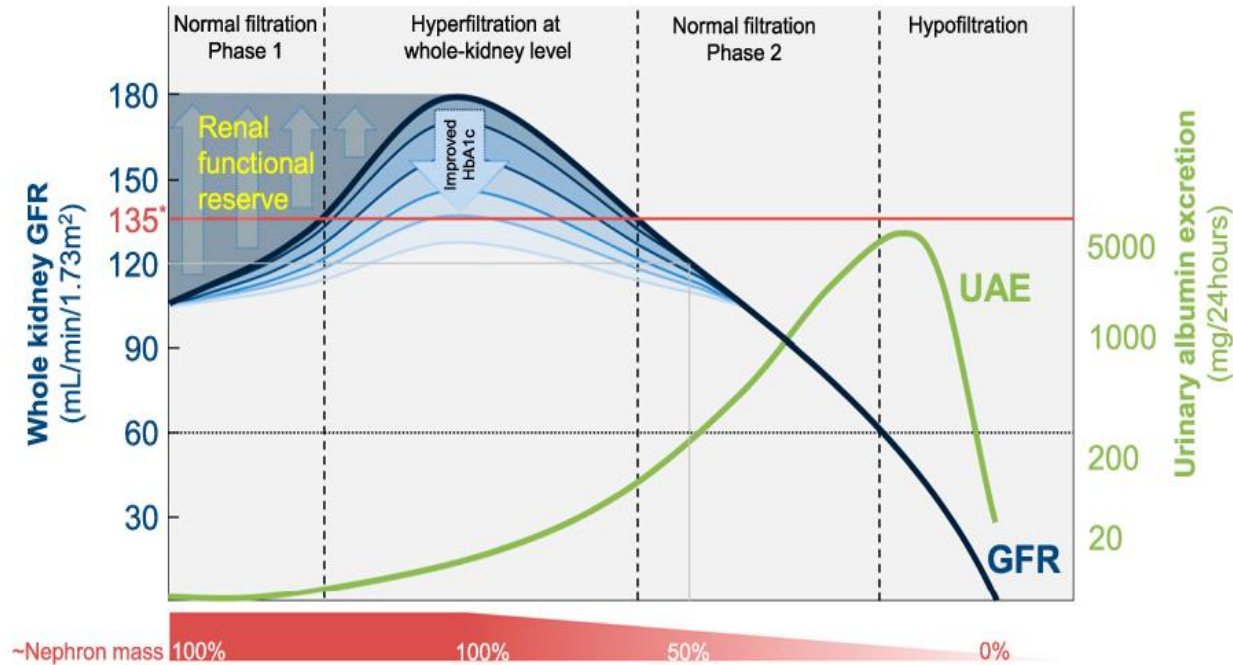
2. התחלת טיפול במעכב ACE

3. שילוב של מעכב ACE ו ARB

4. התחלת טיפול במעכב SGLT2



מניעה וטיפול – קו ראשון: איזון מיטבי של סוכרת

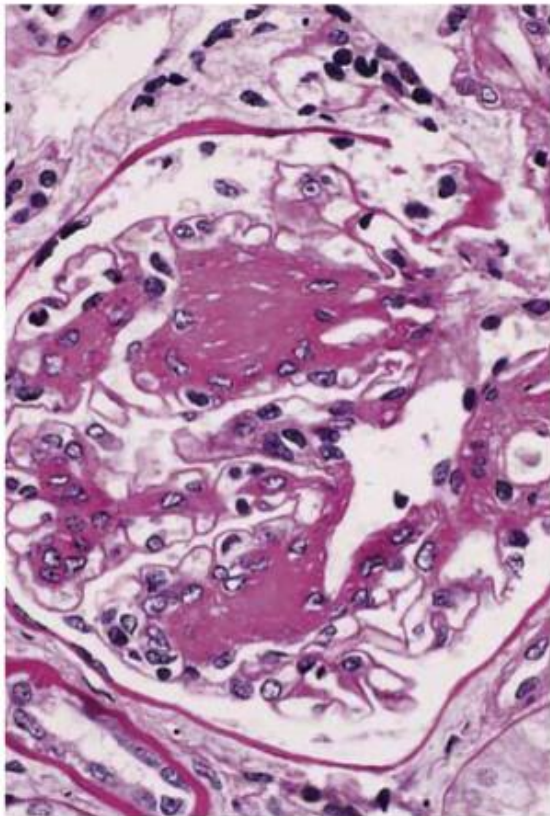


BMJ

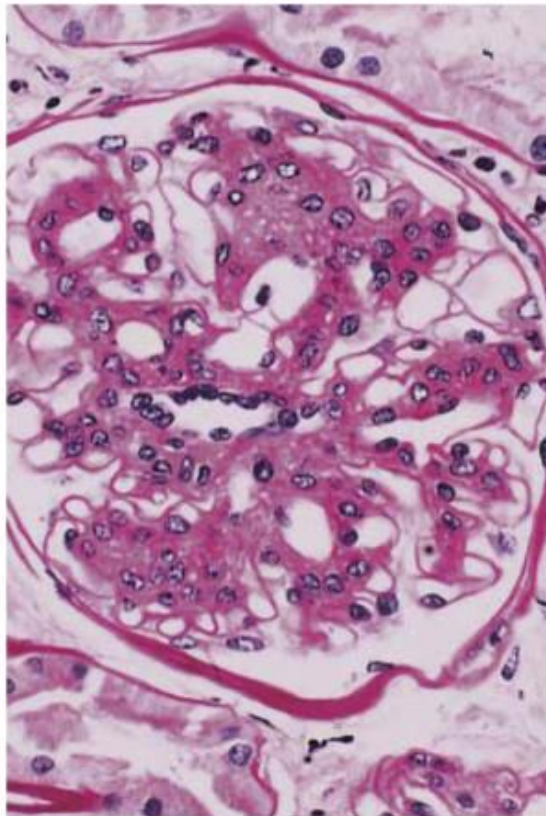
RESEARCH

Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study

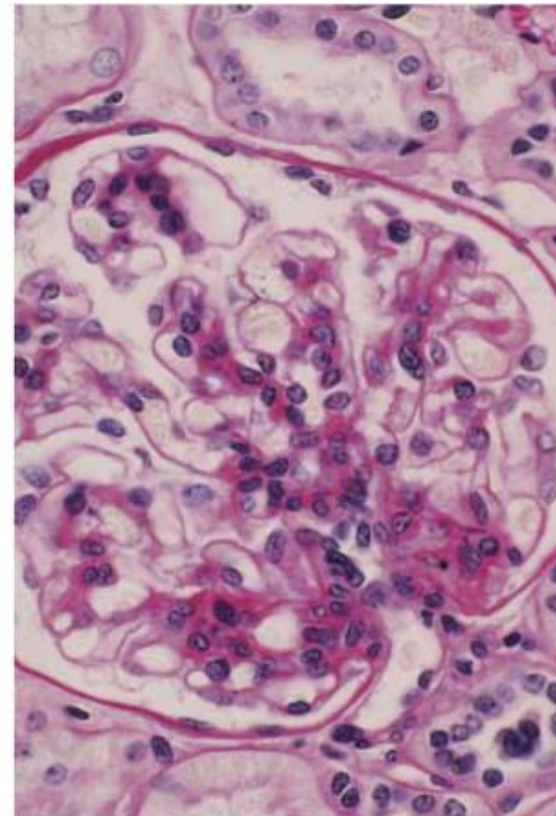
איזון מיטבי של גלוקוז מונע התפתחות DKD ואף יכול להביא לשיפור באלבומינוריה



A



B



C

N Engl J Med 1998 Jul 9;339(2):69-75.

Angiotensin converting enzyme inhibitors - ACEi

- התוויה לתחילת טיפול – אם יש אלבומינוריה פרסיסטנטית
- Severely increased albuminuria (הפרשת אלבומין מעל 300 מ"ג ביממה)
- Moderately increased albuminuria (הפרשת אלבומין בין 299-30 מ"ג ליום) בעיקר אם יש גם יתר לחץ דם
- איזון מיטבי של לחץ דם (לשקול הולטר לחץ דם)
- ניתן לשקול ARB במקום מעכב ACE, לא מומלץ שילוב
- אין מידע התומך במתן טיפול מניעתי לפני הופעת אלבומינוריה



ISPAD guidelines

- Optimize blood pressure (BP) to prevent the onset and progression of albuminuria. **B**
- Consider angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) in adolescents with persistently elevated albuminuria to prevent progression to proteinuria. **E**
- Monitoring for changes in BP, serum creatinine and potassium within 2 weeks of initiation of an ACE inhibitor or ARB, and annually thereafter. **E**
- Consider holding ACE inhibitors or ARB during episodes of dehydration and DKA. **E**
- Contraception counseling is required in post-pubertal females with diabetes that are treated with an ACE inhibitors or ARB due to potential teratogenicity. **E**

ADA guidelines

Optimize glycemia and blood pressure; ACE inhibitor* if albumin-to-creatinine ratio is elevated in two of three samples over 6 months

SGLT2 inhibitors

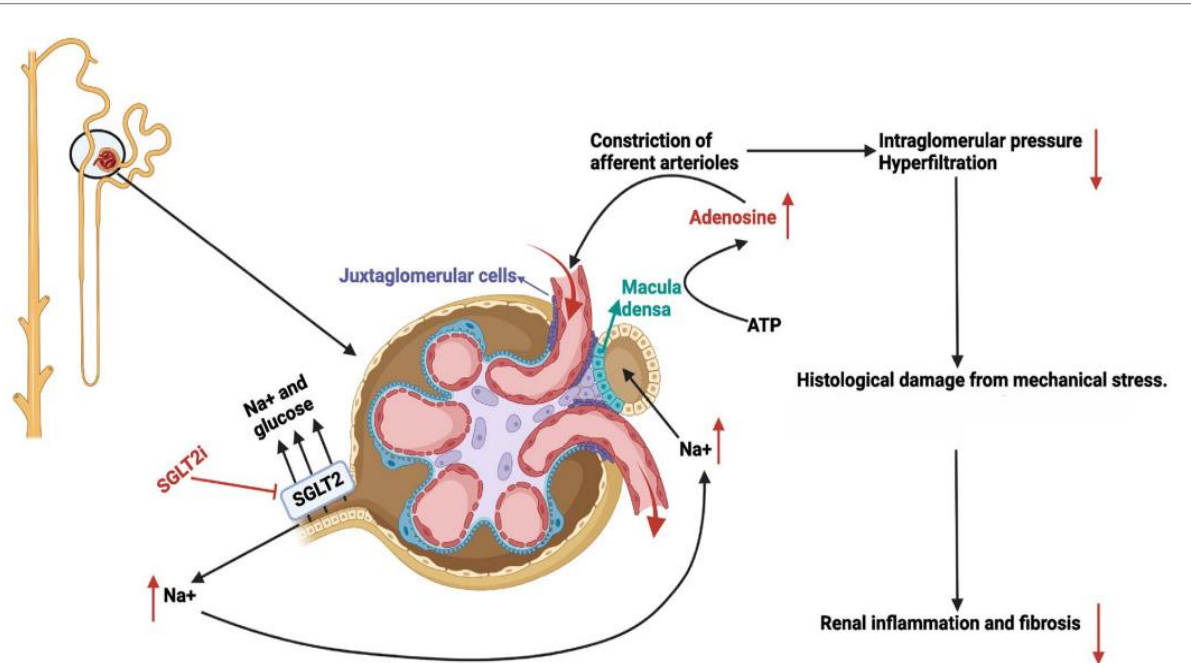


FIGURE 1
 Mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors through enhanced tubular glomerular feedback. With permission from Ref. (40, p. C664). A nephron is shown on the left with the glomerulus, juxtaglomerular apparatus, and early proximal tubule enlarged on the right. SGLT2 inhibitors (red text) block the reabsorption of Na⁺ and glucose in the proximal tubule leading to glucosuria and increased Na⁺ delivery to the distal tubule and macula densa. As a result, macula densa cells release ATP which is hydrolyzed locally to adenosine (red text). Adenosine acts on adjacent smooth muscle adenosine receptors to constrict the afferent arterioles. Decreased afferent arteriolar blood flow lowers intraglomerular pressure and decreases glomerular filtration, thus ameliorating proteinuria, podocyte derangement and loss, as well as downstream inflammation and renal fibrosis.

- תרופה לשיפור איזון T2DM
- Mandatory cardiovascular outcome trials in new diabetes drugs
- EMPA-REG OUTCOME 2015
- CANVAS study 2017
- CREDENCE 2019
- DAPA-CKD 2020 + EMPA KIDNEY 2022
- התרופות מאושרות למבוגרים מעל גיל 18 בהתוויה כלייתית



מעכבי SGLT2 בייל

OXFORD ERA hdt
SGLT2 inhibitors: approved for adults and cats but not for children with CKD
Oliver Gross¹, Dieter Haffner², Franz Schaefer³ and Lutz T. Weber⁴

- 262 – DINAMO study ילדים מעל גיל
- 30 DapaDream study ילדים בי
- אישור FDA מגיל 10 שניה
- מחקרים בילדים עת
- תוצאות מסדר
- אין מידוי
- בעבוב

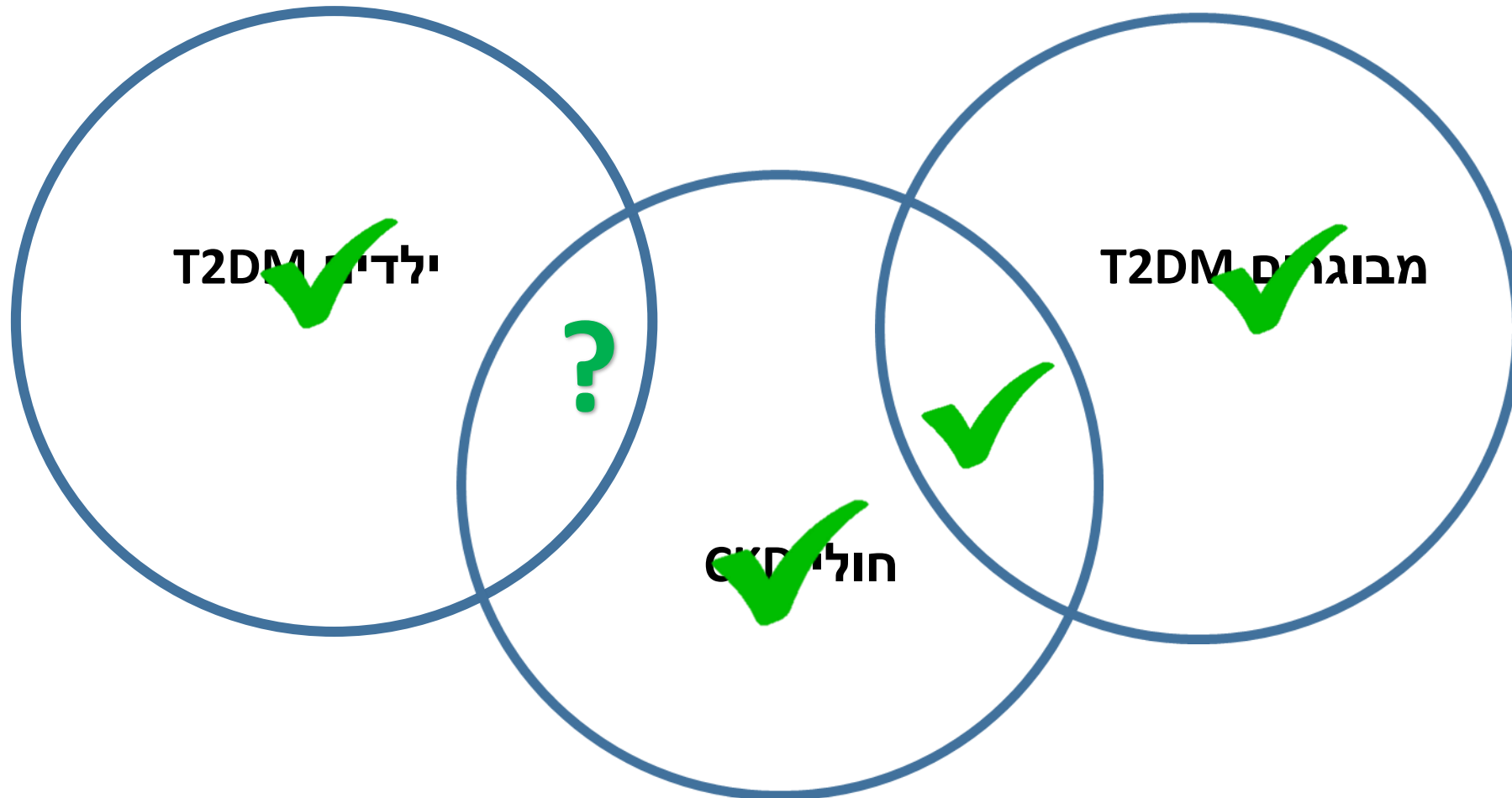
מבוגרים
הבנתי גם לא

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfae029>
Nephrol Dial Transplant, 2024, 39, 907–909
Advance access publication date: 2 February 2024





SGLT2 inhibitors



לסיכום

- חולי סוכרת צעירים בסיכון גבוה למחלת כליה במהלך חייהם
- גם אם לא מתבטאת בגיל הילדות, יש לעשות ככל שניתן כדי למנוע הופעה והתקדמות
- חסרים מחקרים - אך גם יש קושי בשל צורך במספרים גדולים, זמן ממושך וend points
- ניטור לחץ דם, יחס אלבומין לקריאטינין בשתן (או איסוף שתן) וקריאטינין בדם אחת לשנה
- טיפול במעכבי ACE כשיש אלבומינוריה, מעקב נפרולוגי
- עבודת צוות - אנדוקרינולוגים ונפרולוגים כדי להגיע לתוצאים המיטביים

