

Richtlijn

# Diabetische nefropathie

Monitoring, diagnostiek en behandeling

## Colofon

Richtlijn Diabetische nefropathie  
Monitoring, diagnostiek en behandeling

ISBN-10: 90-8523-138-8

ISBN-13: 978-90-8523-138-7



© 2006, Nederlandsche Internisten Vereniging  
Postbus 20066, 3502 LB Utrecht

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel. (172) 47 61 91  
E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl  
www.vanzuidencommunications.nl;



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

Richtlijn in opdracht van:  
Nederlandsche Internisten Vereniging  
CBO Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg

De richtlijn 'Diabetische nefropathie' is mede totstandgekomen door het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)' van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.vanzuidencommunications.nl](http://www.vanzuidencommunications.nl).

Deze richtlijn is goedgekeurd door de leden van de Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV) op. De richtlijn is tevens goedgekeurd door de deelnemende wetenschappelijke verenigingen en door de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF). De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.

Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Op de internetsite van de NIV worden herzieningen geplaatst: [www.internisten.nl](http://www.internisten.nl).

Richtlijn

# Diabetische nefropathie

Monitoring, diagnostiek en behandeling



# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b>	<b>7</b>
<b>Korte samenvatting van belangrijkste adviezen en veranderingen</b>	<b>9</b>
<b>Samenvatting en adviezen – uitgebreid</b>	<b>13</b>
<b>1 Algemene inleiding</b>	<b>23</b>
<b>2 Definities</b>	<b>29</b>
<b>3 Achtergronden en epidemiologie</b>	<b>33</b>
3.1 Pathogenese	33
3.2 Epidemiologie algemeen	35
3.3 Epidemiologie van terminaal nierfalen	37
3.4 Epidemiologie van cardiovasculaire complicaties	37
<b>4 Risicofactoren en mogelijkheden voor preventie</b>	<b>39</b>
4.1 Risicofactoren	39
4.2 Preventie	39
<b>5 Monitoring, diagnostiek en differentiaaldiagnose</b>	<b>43</b>
5.1 Monitoring en diagnostiek	43
5.2 Differentiaaldiagnose	46
<b>6 Behandeling</b>	<b>47</b>
6.1 Dieetmaatregelen	47
6.2 Medicamenteuze behandeling	51
6.2.1 Behandeling van glucosestofwisseling	51
6.2.2 Behandeling met antihypertensiva	52
6.2.2.1 Gebruik van medicamenten bij normotensie	52
6.2.2.2 Gebruik van medicamenten bij hypertensie	54
6.2.3 Verdere medicamenteuze therapie ter beïnvloeding van cardiovasculair risico	61
6.3 Behandeling bij progressief en (pre)terminaal nierfalen	61
6.4 Nier- en pancreastransplantatie	63

7	<b>Speciale doelgroepen</b>	67
7.1	(Pre)puberale periode	67
7.2	Zwangerschap	68
7.2.1	Invloed van zwangerschap op de nier bij diabetes mellitus	68
7.2.2	Zwangerschap na nier- dan wel nier-pancreastransplantatie	69

# Voorwoord

Deze richtlijn is op een volledig andere manier totstandgekomen dan de eerdere richtlijn. Door de nieuwe manier van werken, en dankzij de samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, is de gepresenteerde vorm gericht op het aanvoeren van bewijzen om de uiteindelijke aanbevelingen te ondersteunen.

De gepresenteerde informatie berust voor zover mogelijk op resultaten van wetenschappelijk onderzoek ('evidence-based'). De hierop aansluitende meningsvorming is gericht op het adequaat ondersteunen van goed medisch handelen (consensus). Wat betreft de consensus ziet u de door de commissie geadviseerde zaken vermeld in de samenvatting. Er is voor gekozen de bewijsvoering uitgebreider aan de orde te laten komen in de daaropvolgende uitgebreide verantwoording.

Dit gebeurt met de onderwerpen zoals vermeld in de inhoudsopgave. Daarbij is in de regel gekozen voor korte verwijzingen naar de wetenschappelijke onderzoeken. Op die regel is slechts enkele malen een uitzondering gemaakt, namelijk voor die onderzoeken die door de werkgroepleden als bijzonder belangrijk of instruerend werden beschouwd. Bij ieder hoofdstuk treft u eveneens een weging van de mate van bewijskracht op basis van gepubliceerde literatuur aan. De hiervoor gebruikte gradatie of indeling staat vermeld in *hoofdstuk 1* (Algemene inleiding).

Bij de uiteindelijke adviezen is gekozen voor een zo goed mogelijk op elkaar aansluiten van de adviezen zoals vermeld in de nieuwe NHG-Standaard *Diabetes mellitus type 2* (Tweede herziening) (Rutten GEHM, Grauw WJC de, Nijpels G, et al. Huisarts Wet 2006;49:137-52; te downloaden van de site van het NHG).

Het ligt in de bedoeling deze richtlijn ten minste elke drie jaar te vernieuwen, waarbij een kortere tijdsperiode zal moeten worden aangehouden indien zich belangrijke ontwikkelingen voordoen.

Namens de werkgroepleden,

*Henk Bilo*



# Korte samenvatting van belangrijkste adviezen en veranderingen

Ten opzichte van de vorige consensus is er een aantal veranderingen.

Wat betreft de *diagnostiek* wordt voorgesteld om in de monitoringfase gebruik te maken van 'spot'-urines (met een voorkeur voor de eerste ochtendurine), met jaarlijkse meting van de albumine-creatinineratio (A/C-ratio). Bij ten minste twee uit drie afwijkende waarden wordt de classificatie vastgesteld als microalbuminurie dan wel macroalbuminurie.

Daarnaast wordt voorgesteld om bij alle patiënten ieder jaar een berekening van de klaring uit te voeren met behulp van de Cockcroft- en Gault-formule dan wel de MDRD (zie voor de formules *hoofdstuk 2*).

Naarmate de ernst van de nierfunctiestoornis toeneemt, is het bij een berekende klaring van minder dan 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aan te raden om 24-uursurine te verzamelen om ook de uitscheiding in de urine van natrium, ureum en totaal eiwit te bepalen.

Ook bij de behandeling kan de A/C-ratio worden gebruikt om de verandering in de mate van albumineverlies te controleren.

Hypertensie wordt gedefinieerd als een waarde van > 140/90 mmHg in de spreekkamer. Dit is ook het afkappunt voor behandeling.

Bij de behandeling dient er niet alleen aandacht te zijn voor de glucoseregulatie, maar voor alle klassieke risicofactoren met betrekking tot hart- en vaatziekten (roken, bloeddruk, vetspectrum, gewichtsbeheersing, goede voeding, voldoende bewegen). Veel van deze aspecten komen in andere consensus en standaarden aan de orde; hierop wordt behoudens op de hypertensiebehandeling en de voedingsadviezen in deze consensus nefropathie niet verder ingegaan.

De adviezen voor de behandeling van hypertensie verschillen tussen diabetes mellitus type 1 (T1DM) en diabetes mellitus type 2 (T2DM):

## **Algemeen behandeladvies**

### Primair behandeladvies

#### *Bij diabetes mellitus type 1 (T1DM)*

Bij T1DM en hypertensie is de eerste keuze altijd een ACE-remmer, en bij bijwerkingen een angiotensine-II-antagonist (AIIA).

Bij T1DM, normotensie en micro- of macroalbuminurie is behandeling met een ACE-remmer geïndiceerd.

*Bij diabetes mellitus type 2 (T2DM)*

Bij T2DM, hypertensie en normoalbuminurie is een thiazidediureticum een acceptabele eerste keuze vanwege de bewezen positieve effecten op cardiovasculaire eindpunten.

Bij T2DM, hypertensie en micro- of macroalbuminurie is RAAS-remming de eerste keuze. Hierbij gaat de voorkeur uit naar het starten met een ACE-remmer, en bij bijwerkingen overstappen op een angiotensine-II-antagonist.

Bij T2DM, micro- of macroalbuminurie en normotensie is RAAS-remming geïndiceerd, zeker bij een levensverwachting van > 10 jaar. Ook hierbij gaat de voorkeur uit naar het starten met een ACE-remmer, en bij bijwerkingen overstappen op een angiotensine-II-antagonist.

## Vervolgstappen

Zowel bij T1DM als T2DM is de combinatie van een thiazidediureticum en een RAAS-remmer de volgende stap bij de behandeling van hypertensie. Hierna wordt een bètablokker of een calciumantagonist aangeraden. Bij de te maken keuze(n) kan het al dan niet bestaan van comorbiditeit een rol spelen.

Van veel antihypertensiva bestaan onderzoeken waarbij statistisch significante effecten zijn vastgesteld op harde (klinische) eindpunten. Het overzicht van de erop betrekking hebbende onderzoeken kan worden gevonden in *hoofdstuk 6*. Voor de volgende combinaties van afwijkingen bestaan bewijzen:

*Bij diabetes mellitus type 1 (T1DM)*

Met vaatlijden: ACE-remmer, bètablokker.

Met microalbuminurie: ACE-remmer.

Bij manifeste nefropathie: ACE-remmer, bètablokker.

*Bij diabetes mellitus type 2 (T2DM)*

Zonder vaatlijden: thiazidediureticum, ACE-remmer, bètablokker, calciumantagonist, angiotensine-II-antagonist.

Met vaatlijden: ACE-remmer, bètablokker, thiazidediureticum, calciumantagonist.

Bij geïsoleerde systolische hypertensie: thiazidediureticum, calciumantagonist, angiotensine-II-antagonist.

Met microalbuminurie: ACE-remmer, angiotensine-II-antagonist.

Bij manifeste nefropathie: angiotensine-II-antagonist.

Bij bekende linkerventrikelhypertrofie: angiotensine-II-antagonist.

Ongeacht het soort diabetes mellitus is het bij de behandeling van hypertensie uiteindelijk het doel de bloeddruk zo goed mogelijk te verlagen. Daarbij lijkt het bij progressief nierfalen van belang om de bloeddruk zo laag mogelijk te krijgen, ook onder de aangegeven 140/90 mmHg. Hierbij kan als maat gelden het verlagen van de bloeddruk tot een niveau waarbij de albuminurie zo ver mogelijk is teruggedrongen. Hierbij is de belangrijkste

afweging de balans tussen bloeddrukverlaging en de daardoor / daarbij optredende bijwerkingen.

De keuze van de medicamenten heeft daarbij waarschijnlijk een minder doorslaggevend effect dan de mate van bereikte bloeddrukverlaging. Bij recente meta-analysen blijkt dit het geval zowel voor cardiovasculaire eindpunten als voor renale eindpunten.

Een deel van de discussie over het kiezen van specifieke middelen als eerste stap dan wel vervolgstap is haast semantisch te noemen: vrijwel iedere patiënt met diabetes mellitus en hypertensie heeft meer dan één antihypertensivum nodig, zeker als er sprake is van T2DM.



# Samenvatting en adviezen – uitgebreid

## Doel

De doelstelling van deze richtlijn is het bevorderen van de preventie en het ondersteunen van een zo goed mogelijke en gecoördineerde behandeling van patiënten met diabetes mellitus met een (dreigende) diabetische nefropathie.

## Uitgangsvragen

1. Welke risicofactoren voor diabetische nefropathie kunnen worden onderscheiden?
2. Welke gevolgen heeft het ontstaan van diabetische nefropathie?
3. Welke screenings- en onderzoeksmethoden voor het al dan niet vaststellen van de aandoening kunnen worden gebruikt?
4. Welke (niet-medicamenteuze en medicamenteuze) behandelingsmodaliteiten zijn in de verschillende stadia van nut gebleken en goed toe te passen?

## Achtergronden en epidemiologie

De cumulatieve incidentie van microalbuminurie bij T1DM na 30 jaar diabetesduur kan oplopen tot 40%. Bij mensen met T1DM en microalbuminurie is de kans op het zich ontwikkelen van proteïnurie 9,3 maal zo hoog als bij mensen met normoalbuminurie. Ongeveer 20% van de patiënten met T1DM lijkt proteïnurie te hebben na 25 jaar diabetes, althans op basis van de oudere onderzoeken. De prevalentie van manifeste diabetische nefropathie lijkt echter bij T1DM af te nemen, mede als gevolg van de vroege aanpak van afwijkingen.

Bij het stellen van de diagnose van T2DM had 6,5% van de patiënten een microalbuminurie en 0,7% een macroalbuminurie. De jaarlijkse progressie van normo- naar macroalbuminurie bedroeg 2,0% per jaar, van micro- naar macroalbuminurie 2,8% per jaar en van macroalbuminurie naar nierinsufficiëntie 2,3% per jaar. Grofweg kon derhalve worden gesteld dat jaarlijks 2-3% van de populatie een stap verder in de ontwikkeling naar nierinsufficiëntie opschoof.

De pathogenese van diabetische nefropathie is uiterst complex. Een interactie van metabole, hemodynamische en ook genetische factoren is verantwoordelijk voor het ontstaan van de structurele veranderingen in de nier. Inzicht in de pathofysiologie van diabetische nefropathie is belangrijk voor de ontwikkeling van adequate preventiestrategieën en voor de behandeling.

**Aanbeveling 1**

Niveau 4

Bij aanwezigheid van micro- of macroalbuminurie dient het verhoogde cardiovasculaire risico in de overwegingen te worden meegenomen en zijn vroegtijdige interventies aangewezen. Daarbij wordt bedoeld het ingrijpen vanaf reeds lage waarden van microalbuminurie.

**Risicofactoren**

Risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetesse nefropathie zijn:

- hyperglykemie;
- verhoogde bloeddruk;
- toegenomen urine-albumineverlies;
- leeftijd;
- diabetesduur;
- aanwezigheid van retinopathie;
- roken;
- genetische factoren;
- verhoogde cholesterol- en triglyceridenconcentraties;
- mannelijk geslacht;
- verhoogde homocysteïnespiegels;
- aanwezigheid van cardiovasculaire morbiditeit.

**Aanbeveling 2**

Niveau 4

Alle klassieke risicofactoren (hypertensie, vetspectrumafwijkingen, leefstijl) verdienen aandacht. Roken dient ten sterkste te worden afgeraden.

**Preventie**

Bij T1DM leidt een zo goed mogelijke glucoseregulatie tot een vermindering van de kans op microalbuminurie (A2). Bij T2DM leiden een zo goed mogelijke glucoseregulatie en een goede bloeddrukcontrole tot een vermindering van de kans op microalbuminurie. ACE-remming speelt hierbij een belangrijke rol, zij het niet als enige antihypertensivum (A1, A2). Bij T2DM heeft een ACE-remmer voordelen ten opzichte van een calciumantagonist bij het verminderen van de kans op het optreden van een myocardinfarct (A2).

**Aanbeveling 3**

Niveau 1

Streef een zo goed mogelijke glucoseregulatie na om de kans op het ontstaan van micro- en macroalbuminurie zo klein mogelijk te maken.

**Aanbeveling 4**

Niveau 1

Gebruik bij T1DM, normoalbuminurie en hypertensie (> 140/90 mmHg) een ACE-remmer om de kans op progressie naar microalbuminurie zo klein mogelijk te maken.

**Monitoring en diagnostiek**

De albumine-creatinineratio in een willekeurige urineportie is als losse meting een goed screeningsinstrument (A2). De albumine-creatinineratio in een willekeurige urineportie is als herhaalde meting een goed instrument voor de classificatie van de ernst van (micro)albuminurie (B). Jaarlijkse berekening van de GFR als maat voor de nierfunctie is noodzakelijk. Er kan hierbij gebruik worden gemaakt van de formule van Cockcroft-Gault of de MDRD (D).

**Aanbeveling 5**

Niveau 4

Jaarlijkse bepaling van de albumine-creatinineratio in een urineportie en schatting van de GFR zijn belangrijk als monitoring bij alle mensen met diabetes mellitus.

**Aanbeveling 6**

Niveau 4

Maak gebruik van een herhaalde meting van de urine-albumine-creatinineratio om de ernst van het albumineverlies in de urine verder te karakteriseren. Bij een forse macroalbuminurie / proteïnurie is overstappen op bepaling van het totale eiwit noodzakelijk.

**Aanbeveling 7**

Niveau 4

Bij het bestaan van macroalbuminurie en een meer dan mild verminderde nierfunctie (klaring  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kan worden overwogen een 24-uursurine met bepaling van volume, creatinine, natrium, albumine, ureum en totaal eiwit te doen. Daarnaast dient dan ook op ander gebied analyse te gebeuren (zie ook in het onderstaande).

**Differentiaaldiagnose**

Indien er bij het overwegen van de diagnose diabetische nierschade geen retinopathie bestaat en/of er wel sedimentsafwijkingen zijn, dient een andere diagnose te worden overwogen (B1). Als er sprake is van een snelle achteruitgang van de nierfunctie, een ernstige nierschade kort na de diagnose of een snel ontstaan van macroalbuminurie, dient een andere diagnose dan diabetische nefropathie te worden overwogen (D).

**Aanbeveling 8**

Niveau 4

Overweeg bij het afwezig zijn van retinopathie, bij het bestaan van sedimentsafwijkingen en bij een snelle achteruitgang van de nierfunctie een andere diagnose dan diabetische nefropathie.

**Behandeling – dieetmaatregelen**

Bij T1DM en manifeste diabetische nefropathie wordt de progressie van nierinsufficiëntie vertraagd door een eiwitbeperkt dieet (A1, A2).

**Aanbeveling 9**

Niveau 1

Eiwitbeperking tot een niveau van  $\leq 0,8$  gram/kg wordt aangeraden bij een klaring van  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij patiënten met T1DM.

Natriumbeperving gecombineerd met gezonde voeding is belangrijk. Vroegtijdige dieet-aanpassingen bij progressief nierfalen zijn belangrijk (D).

**Aanbeveling 10**

Niveau 4

Een zo gezond mogelijke voeding gecombineerd met een natriumbeperving is in alle stadia van diabetische nierschade van belang.

**Behandeling – glucosestofwisseling**

Zowel bij diabetes mellitus type 1 (T1DM) als bij diabetes mellitus type 2 (T2DM) zal een goede glucosecontrole bijdragen aan het tot staan brengen dan wel de vertraging van de progressie van nefropathie (A1, A2).

**Aanbeveling 11**

Niveau 1

Bij micro- en macroalbuminurie dient een zo goed mogelijke glucose-regulatie te worden nagestreefd.

**Behandeling met antihypertensiva – bij normotensie**

Bij T1DM wordt bij gebruik van een ACE-remmer en bloeddrukken van 122/73-79 mmHg de kans op het ontstaan van micro- of macroalbuminurie verkleind (A1). Gebruik van een ACE-remmer door mensen met T2DM beneden de 50 jaar leidt tot een vermindering van progressie van nierschade (A2). Gebruik van een ACE-remmer door mensen met T2DM leidt tot een vermindering van progressie van albumineverlies in de urine (A2).

**Aanbeveling 12**

Niveau 1

Start bij T1DM bij het ontstaan van microalbuminurie met een ACE-remmer.

**Aanbeveling 13**

Niveau 3

Start bij T2DM bij het ontstaan van microalbuminurie met een ACE-remmer ongeacht de bloeddruk.

**Behandeling met antihypertensiva – bij hypertensie**

Bij T1DM, hypertensie en manifeste diabetische nefropathie is gebruik van een ACE-remmer geassocieerd met een verminderde kans op het zich voordoen van mortaliteit, dialyse of transplantatie (A2). Gebruik van ACE-remmers geeft een significant beter effect op de vermindering van het albumineverlies in de urine dan andere antihypertensiva (met uitzondering van de angiotensine-II-antagonisten). Dit effect is niet alleen bloeddrukgebonden (A1). Gebruik van een ACE-remmer bij T2DM met hypertensie en normo- of microalbuminurie is geassocieerd met een vermindering van de kans op progressie van nierschade en hart- en vaatziekten (A2). Echter, ook van thiazidediuretica zijn goede effecten aangetoond bij T2DM, en wel in het ALLHAT-onderzoek (A2). Hierbij moet uitdrukkelijk worden aangetekend dat in de ALLHAT geen albumineverlies in de urine is gemeten. De bewijzen binnen de ALLHAT ten aanzien van de effecten op cardiovasculaire effecten zijn echter duidelijk, dit ondanks de stroom van – soms goed gefundeerde – kritiek op dit onderzoek.

Bij T2DM met weinig tot geen nierschade (K-DOQI-stadia 1 en 2) en microalbuminurie leidt gebruik van een angiotensine-II-antagonist tot een vermindering van de progressie en soms ook regressie van microalbuminurie naar normoalbuminurie (A2). Bij T2DM en manifeste nierschade (K-DOQI-stadia 3 en 4 en macroalbuminurie) leidt het gebruik van een angiotensine-II-antagonist tot een minder grote kans op progressie van nierschade (A1).

Bij een vergelijkend onderzoek zijn de effecten op het behoud van de nierfunctie bij mensen met T2DM en weinig nierschade van een ACE-remmer en een angiotensine-II-antagonist vergelijkbaar (A2).

Combinatie van een ACE-remmer en een angiotensine-II-antagonist bij mensen met T2DM kan tot extra gunstige effecten leiden; of toevoegen van een angiotensine-II-antagonist nog een additief effect heeft op de bloeddruk, de albuminurie en de nierfunctie, is bij het geven van maximale doses ACE-remming niet geheel duidelijk (A2). Bij mensen zonder diabetes mellitus met duidelijke nierschade is de combinatie van ACE-remming en een angiotensine-II-antagonist gunstig voor het behoud van de nierfunctie (A2).

Naast het gunstige effect op de preventie en behandeling van nierfunctieverlies hebben antihypertensiva bij mensen met diabetes mellitus gunstige effecten op de cardiovasculaire morbiditeit, en de cardiovasculaire en totale mortaliteit. Heel belangrijk blijft het om de bloeddruk afdoende te verlagen (A1, A2).

#### Aanbeveling 14

Niveau 1

Bij T1DM en hypertensie: eerste keuze voor behandeling is een ACE-remmer.

#### Aanbeveling 15

Niveau 1

Bij T1DM, hypertensie en manifeste nefropathie heeft ACE-remming de voorkeur boven andere medicatie.

#### Aanbeveling 16

Niveau 3

Bij T2DM, hypertensie en normoalbuminurie is een thiazidediureticum het middel van eerste keuze.

#### Aanbeveling 17

Niveaus 2  
en 3

Bij T2DM, hypertensie en microalbuminurie of macroalbuminurie is een ACE-remmer of een angiotensine-II-antagonist de eerste keuze.

#### Aanbeveling 18

Niveau 4

Omdat de mate van vermindering van het albumineverlies in de urine een voorspellende waarde lijkt te hebben voor het uiteindelijke beschermende effect van een ACE-remmer, wordt aangeraden om zo hoog mogelijk te doseren. Echter, naarmate de nierfunctie slechter is, dient een lagere begintosis te worden gehanteerd. Ophogen dient mede te geschieden aan de hand van het beloop van serumcreatinine en serumkalium.

#### Aanbeveling 19

Niveau 4

Bij het starten van een RAAS-remmer dient voor aanvang van de behandeling en binnen drie weken na de start een kalium- en creatininecontrole plaats te vinden.

**Aanbeveling 20**

Niveau 3

Beschouw ACE-remming en angiotensine-II-antagonisme als vergelijkbaar wat betreft de bescherming van de nierfunctie bij mensen met T2DM met weinig tot geen nierschade (K-DOQI-stadia 1 en 2).

**Aanbeveling 21**

Niveau 4

Overweeg bij onvoldoende effecten van een ACE-remmer of een angiotensine-II-antagonist het gebruik van de combinatie. Hoog echter eerst het individuele medicament op tot de maximaal toegestane dosis voordat er wordt gecombineerd. Hierbij is deze combinatie overigens niet de eerste vervolgstap: het toevoegen van een lage dosis thiazidediuretica aan een RAAS-remmer heeft ook gunstige effecten en dient eerst te worden nagestreefd.

**Aanbeveling 22**

Niveau 4

Bijna iedereen met diabetes mellitus en een indicatie voor antihypertensieve behandeling heeft meer dan één medicament nodig. Hierbij staan RAAS-remming en een lage dosis thiazidediuretica bovenaan bij de te maken keuze. Verdere keuzen kunnen individueel worden gemaakt, mede afhankelijk van de comorbiditeit. Hierbij gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar een bètablokker of een calciumantagonist.

**Aanbeveling 23**

Niveau 1

De belangrijkste manier om de kans op hart- en vaatziekten en nierschade tegen te gaan bij diabetes mellitus is het verlagen van de bloeddruk, dit ongeacht de middelen waarmee de daling uiteindelijk wordt bereikt. Polyfarmacie is hierbij onvermijdelijk.

**Behandeling bij progressief en (pre)terminaal nierfalen**

Aggressieve behandeling van cardiovasculaire risicofactoren is van groot belang bij progressieve nierschade (D). Vroegtijdig en adequaat starten met nierfunctievervangende behandeling is van belang (D).

**Aanbeveling 24**

Niveau 4

Start vroegtijdig met maatregelen gericht op het verminderen van de kans op hart- en vaatziekten.

**Aanbeveling 25**

Niveau 4

Start vroegtijdig met voorbereidingen voor nierfunctievervangende behandeling; start eerder dan bij patiënten zonder diabetes mellitus met nierfunctievervangende behandeling.

**Verwijzing**

Vroege verwijzing naar een ter zake deskundige internist of nefroloog kan dit soort problemen ten dele voorkomen. Het is goed om zich te realiseren dat reeds bij het dalen van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) beneden 60 ml/min duidelijke effecten op bijvoorbeeld de botstofwisseling kunnen optreden, met op de lange termijn alle gevolgen van dien. Om die reden wordt er ook voor gepleit om de eerste consultatie reeds bij een klaring van  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  te overwegen (K-DOQI-stadium 3), en zeker te effectueren bij een grens van  $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (K-DOQI stadium 4) (als er tenminste een actief beleid ten aanzien van het progressieve nierfalen wordt overwogen).

**Aanbeveling 26**

Niveau 4

Overweeg verwijzing naar een gespecialiseerde internist of internist-nefroloog bij een klaring van  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; verwijs bij een klaring van  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (als tenminste een actief beleid ten aanzien van het progressieve nierfalen wordt overwogen).

Bij die mensen die daarvoor in aanmerking komen, kan actief anticiperen op nierfunctievervangende therapie de morbiditeit en mortaliteit in de fase van (pre)terminale nierinsufficiëntie aanzienlijk reduceren. Dit geldt zeker heel sterk bij jongere patiënten.

Voor adviezen aangaande de begeleiding van mensen met (progressieve en ernstige) nierfunctiestoornissen bestaat een aantal goede richtlijnen, uitgegeven door de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN). Vooral de predialyserichtlijn is van belang, waarbij de adviezen betrekking hebben op:

- behandeling van de renale anemie (voorschrijven erythropoëtine en ondersteunende supplementen, zoals oraal ijzerpreparaat);
- calcium-fosfaatstofwisseling (gebruik vroegtijdig dieetmaatregelen en/of fosfaatbinders en/of vitamine D om secundaire hyperparathyroidie en renale osteodystrofie tegen te gaan);
- kalium (vooral met dieetmaatregelen, anders medicamenteus);
- pH, bicarbonaat (gebruik van natriumbicarbonaat);
- vetstofwisselingsstoornissen (vroegtijdig starten met behandeling).

**Aanbeveling 27**

Niveau 4

Gebruik de NFN-richtlijnen als basis voor het handelen in de predialysefase (combinatie van bewijskracht; mening van deskundigen).

**Nier- en pancreastransplantatie**

Een goede voorbereiding in het pretransplantatietraject is essentieel bij mensen met diabetes mellitus. Dialysecentra in Nederland hebben hiervoor speciale voorschriften (D).

**Aanbeveling 28**

Niveau 4

Indien een transplantatie wordt overwogen, maak dan vroegtijdig contact met een transplantatiecentrum en bereid de patiënten nauwkeurig voor.

(Nier-)pancreastransplantaties hebben een gunstig effect op de glucosestofwisseling en verminderen de kans op micro- en macrovasculaire complicaties (A1).

**Aanbeveling 29**

Niveau 4

Overweeg bij mensen met (pre)terminaal nierfalen en T1DM de mogelijkheid van een gecombineerde nier-pancreastransplantatie.

**Speciale doelgroepen**

Ook bij pubers leidt goede glucoseregulatie tot een verminderde kans op microalbuminurie (A2).

**Aanbeveling 30**

Niveau 4

Meet ook bij kinderen het albumineverlies in de urine ten minste jaarlijks, vanaf 5 jaar na het ontstaan van diabetes of vanaf 11 jarige leeftijd of het begin van de puberteit. Bij start van diabetes in de puberteit jaarlijks controleren vanaf 2 jaar na de diagnose.

**Aanbeveling 31**

Niveau 4

Zwangerschap hoeft bij het bestaan van een manifeste nefropathie niet per se te worden ontraden. Maak echter een zo goed mogelijke risico-inschatting.



## Hoofdstuk 1

# Algemene inleiding

### Doel

De doelstelling van deze richtlijn is het bevorderen van de preventie en het ondersteunen van een zo goed mogelijke en gecoördineerde behandeling van patiënten met diabetes mellitus met een (dreigende) diabetische nefropathie.

### Definitie

Onder diabetische nefropathie verstaat men de vorm van nierschade die optreedt bij mensen met diabetes mellitus ten gevolge van de diabetes (met specifieke histopathologische laesies).

Diabetische nierschade gaat bijna altijd gepaard met het ontstaan of bestaan van hypertensie en een toenemende kans op het optreden van hart- en vaatziekten. Uiteindelijk zal ook nierfunctieverlies optreden, leidend tot een terminale nierinsufficiëntie. Diabetische nefropathie kan optreden bij zowel diabetes mellitus type 1 (T1DM) als diabetes mellitus type 2 (T2DM).

### Uitgangsvragen

1. Welke risicofactoren voor diabetische nefropathie kunnen worden onderscheiden?
2. Welke gevolgen heeft het ontstaan van diabetische nefropathie?
3. Welke monitoring- en onderzoeksmethoden voor het al dan niet vaststellen van de aandoening kunnen worden gebruikt?
4. Welke (niet-medicamenteuze en medicamenteuze) behandelingsmodaliteiten zijn in de verschillende stadia van nut gebleken en goed toe te passen?

### Samenstelling van de werkgroep

Kernwerkgroepleden:

- Dr. H.J.G. Bilo, internist, Isala Klinieken Zwolle (voorzitter)
- Dr. W.J.C. de Grauw, huisarts, UMC, Nijmegen
- Dr. G. Vervoort, internist, UMC, Nijmegen

### Verdere werkgroepleden:

- Mw. G. Blok, diabetesverpleegkundige, EADV, Utrecht
- Prof. dr. R.O.B. Gans, internist, UMC, Groningen
- Mw. dr. E.C.A.M. Houdijk, kinderarts, Juliana Kinderziekenhuis
- Mw. prof. dr. G.J. Navis, internist, UMC, Groningen
- Dr. ir. R.J. Slingerland, klinisch chemicus, Isala Klinieken, Zwolle
- Mw. M. van der Zee, diëtiste, Maxima Medisch Centrum, Veldhoven

### Begeleiding en advisering:

- Mw. drs. A.T.M. Jorna, internist, NIV-richtlijncommissie, Deventer
- Dr. E. van Ballegoie, internist, Isala Klinieken, Zwolle

Het overgrote deel van het overleg vond plaats via internet en het regelmatig uitwisselen van gegevens zowel op schrift als in elektronische vorm. Hierbij had de voorzitter een coördinerende rol. Er zijn eveneens opmerkingen verwerkt, zoals gemaakt door dr. A.J. Bakker, dr. J.R. Beukhof, dr. C.M. Cobbaert, dr. C. Doorenbos, dr. J.E. Heeg, dr. K. Miedema, prof. dr. C.D.A Stehouwer, dr. T.J.M. Tobé en drs. M.G. Vervloet.

### Wetenschappelijke onderbouwing / zoeken in de literatuur

Volgens de regels van ‘evidence-based medicine’ is literatuuronderzoek verricht. Er is met name in *PubMed* gescreend, daar waar aanwezig met gegevens afkomstig uit de *Cochrane Library*. Hierbij werd aan de volgende drie reviews aandacht besteed:

- <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004136.html>
- <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab002183.html>
- <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002181.htm>

De literatuur werd bestudeerd om daaraan de bewijskracht toe te kennen op basis van het onderstaande systeem.

Ook is een aantal buitenlandse richtlijnen bestudeerd tijdens het samenstellen van deze richtlijn.

Canada:

- [www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx?1116.htm](http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx?1116.htm)
- [www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx?nephropathy.htm](http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx?nephropathy.htm)

Groot-Brittannië:

- [www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/front/RenalDisease.html](http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/front/RenalDisease.html)
- [www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/front/RcgpRenal.html](http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/front/RcgpRenal.html)
- [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/55/section5.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/55/section5.html)

Nieuw-Zeeland:

- [www.nzgg.org.nz/guidelines/0036/Diabetes\\_full\\_text.pdf](http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0036/Diabetes_full_text.pdf)

Verenigde Staten:

- [http://care.diabetesjournals.org/content/vol28/suppl\\_1/](http://care.diabetesjournals.org/content/vol28/suppl_1/)

Hierbij is geen volledigheid nagestreefd. Met name bleek het moeilijk om voldoende recente nationale richtlijnen binnen Europa te vinden, met uitzondering van Groot-Brittannië, waar de NICE- en SIGN-richtlijnen een goed voorbeeld zijn. Andere richtlijnen bleken verouderd (ouder dan vier jaar) dan wel uitgebracht in een niet direct toegankelijke taal.

Bij de beoordeling werd gebruikgemaakt van de indeling zoals vermeld in *tabel 1* om tot een mate van bewijskracht te kunnen komen. Dit werd per onderwerp in conclusies omgezet met behulp van de indeling weergegeven in *tabel 2*.

**Tabel 1** Mate van bewijskracht op basis van gepubliceerde literatuur

Mate van bewijskracht	Criteria
<b>Onderzoeken betreffende diagnose / diagnostiek</b>	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A zijn genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

**Onderzoeken betreffende preventie en behandeling**

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials of systematische reviews die niet voldoen aan de niveau A-criteria
C	Niet-gerandomiseerd onderzoek of cohortonderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

**Onderzoeken betreffende etiologie en prognose**

B1	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek) van goede kwaliteit
B2	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek) van matige kwaliteit
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

**Tabel 2 Niveau van bewijs van de conclusies**

Niveau van bewijs	Criteria
Niveau 1	Gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau A1 of A2
Niveau 2	Gebaseerd op ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
Niveau 4	Gebaseerd op de mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De belangrijkste zoektocht naar wetenschappelijke bewijzen (niveaus 1 en 2) betrof de onderbouwing van de therapeutische aanbevelingen. Bij de onderdelen zoals etiologie, diagnostiek en prognose is voor het merendeel gevaren op de nationaal en internationaal gemaakte afspraken. Veel van deze afspraken kennen een arbitrair karakter (niveau 4). Teneinde aan de professionele hulpverlener de mogelijkheid te bieden om binnen zijn of haar eigen toegang tot *Pubmed* regelmatig op de hoogte te worden gehouden van nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de medicamenteuze behandeling van (dreigende) diabetische nefropathie, is in *tabel 3* een voorbeeld van een zoekstrategie aangegeven zoals die kan worden gebruikt binnen *Pubmed*. Uiteraard zijn ook andere zoekstrategieën mogelijk. De onderstaande 'search' dient als voorbeeld.

Bij gebruik van de Mesh-term 'Diabetic nephropathies' gecombineerd met 'Clinical trial' en de zoekwoorden 'therapeutic' plus 'specific' ontstaat dan de volgende query.

**Tabel 3 Therapeutische search**

#12	Search #6 AND #11
#11	Search systematic[sb]
#10	Search (diabetes) AND systematic[sb]
#9	Search #8 AND #7
#8	Search randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])
#7	Search #5 AND #6
#6	Search #1 OR #4
#5	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
#4	Search "Diabetic Nephropathies"[MeSH]
#1	Search diabetic nephropathies

*Onder andere van deze query is gebruikgemaakt bij het literatuuronderzoek.*

## Formuleren van aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang, zoals patiëntenvoorkeuren, kosten, organisatorische aspecten of beschikbaarheid van materiaal en expertise. Ook is er rekening gehouden met de in Nederland momenteel al aanwezige dan wel in ontwikkeling zijnde richtlijnen binnen de NIV, dan wel bij andere organisaties zoals het NHG. Voor de verschillende standaarden en richtlijnen wordt verwezen naar de verschillende websites, die overigens momenteel voor een deel alleen voor leden toegankelijk zijn. Verschillende richtlijnen zijn echter wel te downloaden.

Website NIV: <http://www.internisten.nl> > richtlijnen > NIV richtlijn cardiovasculair risicomanagement > hoofdstuk 3 en 4.

De door de ledenvergadering van de NIV goedgekeurde richtlijn wordt op de openbare site van de NIV aan alle belangstellenden ter inzage gegeven.

Website waarvan NHG-Standaarden te downloaden zijn: <http://www.xs4all.nl/~balistr5/favoriet/nhg.html>, met aandacht voor:

<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M17/svk.htm>

<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M01/svk.htm> (is momenteel grondig gereviseerd)

<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M20/svk.htm> (idem, zie in onderstaande)

<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M13/svk.htm>

<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M45/svk.htm>

Over de multidisciplinaire richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* is overeenstemming bereikt tussen de NIV en andere partijen; deze richtlijn is van belang:  
<http://www.cbo.nl> > richtlijnen

Daarnaast dient de Europese hypertensierichtlijn te worden genoemd:  
<http://www.internisten.nl/files/2003esh-escguidelinemanagementarterialhypertension.pdf>

### **Validiteit**

Deze richtlijn is via de website van de NIV ter discussie gegeven aan de leden van de NIV. Daarnaast hebben de werkgroepleden hun eigen achterban daar waar nodig geconsulteerd. De Algemene ledenvergadering van de NIV heeft de richtlijn op 22 mei 2006 aangenomen.

### **Herziening van de richtlijn**

Gezien de snelle ontwikkelingen lijkt het de werkgroep van groot belang om ten minste eenmaal per drie jaar een herbeoordeling na te streven. Indien dan noodzakelijk, zal een revisie op basis van deze herbeoordeling moeten volgen.

### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen met als doel een kwalitatief goede zorg te kunnen leveren. Hierbij zijn deze richtlijnen zo veel mogelijk gebaseerd op betrouwbare literatuurgegevens. De bij een richtlijn aangegeven adviezen, grenzen en behandelingsopties zijn algemene aanbevelingen gericht op een 'gemiddelde' patiënt. Enerzijds betekent dit dat de aangegeven doelen zeker niet bij iedereen zullen worden gehaald. Anderzijds betekent dit ook dat het verstandig kan zijn in het patiëntendossier te documenteren wanneer van een richtlijn wordt afgeweken.

## Hoofdstuk 2

# Definities

### Definities

#### Diabetische nefropathie

Onder diabetische nefropathie verstaat men die vorm van nierschade die optreedt bij mensen met diabetes mellitus ten gevolge van de diabetes (met specifieke histopathologische laesies).

#### Hypertensie

In aansluiting op de NIV-richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* worden de volgende waarden gehanteerd wat betreft de diagnose hypertensie:<sup>1</sup>

- spreekkamerbloeddruk: > 140/90 mmHg;
- 24-uurs-ambulante meting: > 125/80 mmHg;
- zelfmeting: > 135/85 mmHg.

Hierbij minimaal tweemaal of driemaal meten met 1-2 minuten tussenpoos. Bij twee metingen middelen, bij drie metingen de laatste twee waarden middelen.<sup>2</sup>

#### Microalbuminurie

Van *microalbuminurie* (het stadium van de dreigende nefropathie, 'incipient nephropathy') wordt gesproken bij:

- een verlies in de urine van 2,5 tot 25 mg albumine/mmol creatinine bij mannen en 3,5 tot 35 mg albumine/mmol creatinine bij vrouwen in een willekeurige urineportie; of
- 20-200 µg albumine/min in een getimedede urineportie; of
- 30-300 mg albumine/24 uur in een 24-uursurineverzameling; of
- 20-200 mg/l bij ochtendurine of 'spot'-urine.

#### Macroalbuminurie

Van *macroalbuminurie* (manifeste diabetische nefropathie) wordt gesproken bij:

- een albumineverlies van meer dan 25 mg albumine/mmol creatinine bij mannen en 35 mg albumine/mmol creatinine bij vrouwen in een willekeurige urineportie; of
- > 200 µg albumine/min in een getimedede urineportie; of
- > 300 mg albumine/dag in een 24-uursurineverzameling; of
- > 200 mg/l bij ochtendurine of spot-urine.

Deze waarden zullen bij nauwkeurig omrekenen zeker niet 100% hetzelfde weergeven. Echter, het maken van een keuze en het consequent toepassen van een monitoringmethode is belangrijker dan de kleine verschillen op de grenswaarden.

## Chronische nierziekten volgend K-DOQI

**Tabel 4 Definitie en indeling van chronische nierziekten; K-DOQI-richtlijn<sup>3</sup>**

Stadium	Beschrijving	GFR (ml/min/l/1,73m <sup>2</sup> )
1	Met normale nierfunctie	≥ 90
2	Milde nierfunctiestoornis	60-89
3	Matige nierfunctiestoornis	30-59
4	Ernstige nierfunctiestoornis	15-29
5	(Pre)terminaal nierfalen	< 15

*GFR = 'glomerular filtration rate', gemeten hetzij met een 'tracer'-techniek, hetzij berekend via een formule (MDRD of creatinineklaring berekend volgens Cockcroft-Gault).*

*NB: Bij stadium 1 is er weliswaar sprake van nierschade, die zich echter (nog) niet uit in verlies van GFR, maar bijvoorbeeld in albumineverlies in de urine, sediments-, histologische dan wel morfologische afwijkingen.*

## Formules

### Formules voor nierfunctieberekening volgens Cockcroft-Gault<sup>4</sup>

$$\text{Geschatte creatinineklaring} = \frac{1,23 \times [140 - \text{leeftijd (in jaren)}] \times \text{gewicht (in kg)}}{\text{Serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)}}$$

Bij vrouwen dient dit getal nog te worden vermenigvuldigd met 0,85 (gezien de geringere spiermassa). Gezien het in de vergelijking aanwezig zijn van het gewicht, kan bij adipositas een foutief te hoge uitkomst van de klaring worden gevonden.

Het is mogelijk om de berekende creatinineklaring volgens de Cockcroft-Gault-methode te corrigeren naar 'lean body mass'. Dit wordt echter slechts zelden gedaan in de praktijk rondom diabetes mellitus, en is veeleer een instrument bij de berekening van medicatiedoseringen.

$$\text{Lean body weight mannen} = 50 \text{ kg} + 0,91 * (\text{lichaamslengte (cm)} - 152,4)$$

$$\text{Lean body weight vrouwen} = 45,5 \text{ kg} + 0,91 * (\text{lichaamslengte (cm)} - 152,4)$$

Aangepaste Cockcroft-Gault-formule:

$$\text{Geschatte creatinineklaring} = \frac{1,23 \times [140 - \text{leeftijd (in jaren)}] \times (\text{lean body weight}) \text{ (in kg)}}{\text{Serumcreatinine (in } \mu\text{mol/l)}}$$

MDRD<sub>4</sub> (Modification of Diet in Renal Disease)-formule voor nierfunctieberekening<sup>3,5,7</sup>

$$\text{eGFR} = 186,3 \times \left( \frac{\text{serumcreatinine}}{88,4} \right)^{-1,154} \times \text{leeftijd}^{-0,203}$$

(eGRF = 'estimated' GFR; serumcreatinine in  $\mu\text{mol/l}$ ; leeftijd in jaren)

Bij vrouwen  $\times 0,742$ ; bij negroïde ras  $\times 1,210$ .

In de MDRD-formule wordt de GFR berekend als  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , dit in tegenstelling tot de Cockcroft-Gault-formule, die meer overeenkomt met de creatinineklaring. De MDRD-formule geeft een redelijke weergave van de GFR, ook bij lage klaringen.<sup>8</sup> De MDRD-formule is niet bruikbaar in situaties waarbij de secretie van insuline wordt beïnvloed door bijvoorbeeld dieet of medicatie, en is bovendien onvoldoende gevalideerd bij personen met sterk afwijkende spiermassa. In dergelijke gevallen blijft meting van de creatinineklaring zinvol.

### Algemene opmerkingen over creatininebepaling

De gebruikte methodiek voor creatininebepaling heeft gevolgen voor de hoogte van het gemeten creatinine. Dit kan gevolgen hebben voor de genoemde indelingen, berekeningen en vergelijkingen. In Europa is men verder met de standaardisatie dienaangaande dan in de VS. Afhankelijk van de uiteindelijke uitkomst van deze standaardisatie zullen er mogelijk aanpassingen moeten plaatsvinden, bijvoorbeeld in de MDRD-formule. Op dit moment is dit echter nog niet het geval.

### Literatuur

1. <http://www.internisten.nl> > richtlijnen > cardiovasculair risicomanagement > hoofdstuk 3.
2. Houweling ST, Kleefstra N, Lutgers HL, et al. Pitfalls in blood pressure measurement in daily practice. *Family Practice* 2005.
3. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-200.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

6. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140-4.
7. <http://www.kidney.org.au>.
8. Garcia-Naveiro R, Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M. Agreement between two routine methods of estimation of glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure. *Clinical Nephrology* 2005;64:271-8.

## Hoofdstuk 3

# Achtergronden en epidemiologie

### 3.1 Pathogenese

De pathogenese van diabetische microangiopathie is complex en wordt multifactorieel bepaald. Zowel door hyperglykemie veroorzaakte metabole, hemodynamische, inflammatoire als rheologische factoren spelen daarbij een rol en zijn bepalend voor de typische structurele afwijkingen in de nier.<sup>1-3</sup>

#### Structurele afwijkingen

Diabetische glomerulopathie wordt gekenmerkt door structurele afwijkingen bestaande uit een verdikte basaalmembraan, mesangiale expansie met accumulatie van extracellulaire matrixcomponenten (ECM) en glomerulaire fibrose. De mate van ECM-accumulatie correleert sterk met de mate van tubulo-interstitiële fibrose, wat waarschijnlijk het belangrijkste kenmerk is van progressie van nierinsufficiëntie. Chronische interstitiële schade lijkt zich vooral verder te ontwikkelen na het optreden van manifeste proteïnurie (het verlies in de urine van meer dan 0,5 gram eiwit/liter). Een toegenomen glomerulaire permeabiliteit ontstaat door ladingsverlies en structurele afwijkingen aan de glomerulaire filter, waardoor deze doorgankelijk wordt voor albumine en in een later stadium ook grotere plasma-eiwitten, die deels door de tubuluscellen worden teruggeresorbeerd. Dit veroorzaakt tubulaire schade die samen met de eveneens gefiltreerde bioactieve (groei)factoren verantwoordelijk zijn voor ECM-productie en (interstitiële) fibrose.

Wat betreft de proteïnurie bij diabetes mellitus: bij veel nierziekten blijkt het albumine maar voor zo'n 25% van het totaal verloren eiwit in de urine verantwoordelijk te zijn. Bij diabetes mellitus wordt verhoudingsgewijs veel meer albumine dan ander eiwit verloren: ongeveer 60% van het totale verlies is albumine. Een eiwitverlies in de urine van 500 mg/l komt derhalve globaal overeen met een verlies van 300 mg albumine per liter.

Reeds vroeg in het beloop van diabetes mellitus veroorzaken hyperglykemie en de daaraan gerelateerde metabole veranderingen afwijkingen in de glomerulaire bloedperfusie, met een toename van de glomerulaire permeabiliteit en uiteindelijk ook celdood door capillaire occlusie en ischemie ten gevolge van ECM-overproductie, rheologische veranderingen en extravasatie en depositie van geglyceerde eiwitten. Deze functioneel-hemodynamische en structurele veranderingen die leiden tot een verdere mesangiale expansie en glomerulaire en interstitiële sclerose in de nier, reflecteren een verstoorde

balans van vaatvernauwende (endotheline, angiotensine-II, prostaglandines) en vaatverwijdende (stikstofmonoxide) factoren, een toegenomen activiteit van permeabiliteitsfactoren zoals VEGF en andere groeifactoren (TGF- $\beta$ , IGF-I, CTGF, bFGF) alsmede stimulatie van cytokinen.

### Metabole veranderingen

Er bestaan verschillende goed onderbouwde theorieën die inzicht geven in de wijze waarop hyperglykemie leidt tot veranderingen van de ECM alsmede de (glomerulaire) vasculatuur. Deze lijken terug te voeren op enerzijds direct toxische effecten van glucose en/of de door hyperglykemie geïnduceerde veranderingen in metabole en biochemische processen (AGE's, ROS, intracellulaire hexosaminen en polyolen), en anderzijds veranderingen in 'cell signalling pathways' (PKC, MAPK, PARP). Deze spelen een bepalende rol in het stimuleren van groeifactoren en cytokinen die leiden tot celproliferatie en hypertrofie, ECM-productie en accumulatie alsmede (geprogrammeerde) celdood.

### Hemodynamische factoren

Van oudsher wordt veel belang toegekend aan de veranderingen in glomerulaire doorbloeding en intraglomerulaire druk voor het ontstaan van diabetesische nefropathie. Deze zogenaemde *hemodynamische hypothese* houdt in dat een toegenomen glomerulaire doorbloeding en druk ('glomerulaire hypertensie') leidt tot beschadiging van de vasculaire wand met verdikking van de basaalmembraan en endotheelschade met als gevolg een toename in permeabiliteit, intimaafibrose, proliferatie van mesangiale cellen en ECM-accumulatie.

Vasoactieve factoren, zoals angiotensine-II, endotheline, stikstofmonoxide, prostaglandines en kininen, alsmede atriaal natriuretisch hormoon maar ook hyperglykemie zelf, alsook glucagon, insuline, 'insulin-like growth factor' en een verminderde sympathicotonus spelen waarschijnlijk een belangrijke maar nog moeilijk te definiëren rol in het ontstaan van deze renale hemodynamische veranderingen.

### Genetische aspecten

Een langbestaande slechte metabole regulatie leidt niet zonder meer tot het ontstaan van een diabetesische nefropathie. Men gaat ervan uit dat ten hoogste 30-40% van de mensen met diabetes mellitus 'at risk' is voor de ontwikkeling van diabetesische nefropathie. Onder andere wordt dit beïnvloed door familiale en raciale factoren. Op grond daarvan wordt ervan uitgegaan dat genetische factoren mede een bepalende rol spelen bij de predispositie voor diabetesische nefropathie. Het is zeer goed voorstelbaar dat polymorfismen voor diverse (enzym)systemen en (signaal)moleculen van invloed kunnen zijn op de ontvankelijkheid voor het ontstaan van deze complicaties. Veel kandidaat-

genen hebben, in overigens te kleine populatieonderzoeken, nog geen overtuigende relatie laten zien met het ontstaan van diabetische complicaties. Onder andere polymorfismen van het ‘angiotensine-converting enzyme’ (ACE)-gen, het angiotensinogenen en het angiotensine-II-type-1-receptorgen zijn geassocieerd met het ontstaan van diabetische nefropathie.

Gezien de complexe pathogenese is het niet goed voor te stellen dat een enkel polymorfisme verantwoordelijk kan zijn voor het ontstaan van deze complicaties. Grote populatieonderzoeken met meerdere aangedane familieleden (zogenoemde doubletten of tripletten) zijn nodig om inzicht te krijgen in de genetische factoren die een bepalende rol spelen in de predispositie voor diabetische nefropathie.

## Conclusie

De pathogenese van diabetische nefropathie is uiterst complex. Een interactie van metabole, hemodynamische en ook genetische factoren is verantwoordelijk voor het ontstaan van de structurele veranderingen in de nier. Inzicht in de pathofysiologie van diabetische nefropathie is belangrijk voor de ontwikkeling van adequate preventiestrategieën en behandeling.

## Literatuur

1. Veldman BA, Vervoort G. Pathogenesis of renal microvascular complications in diabetes mellitus. *Neth J Med* 2002;60:390-6.
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.

### 3.2 Epidemiologie algemeen

De cumulatieve incidentie van microalbuminurie bij T1DM na 30 jaar diabetesduur kan oplopen tot 40%.<sup>1-3</sup> Bij mensen met T1DM en microalbuminurie is de kans op het zich ontwikkelen van macroalbuminurie 9,3 maal zo hoog als bij mensen met normoalbuminurie.<sup>4</sup> Ongeveer 20% van de T1DM-patiënten lijkt manifeste proteïnurie (macroalbuminurie) te hebben na 25 jaar diabetes, althans op basis van de oudere onderzoeken.<sup>1-3</sup>

De prevalentie van manifeste diabetische nefropathie lijkt echter bij T1DM af te nemen, mede als gevolg van de vroege aanpak van afwijkingen. Hierbij wordt gesproken van een prevalentie van < 8% bij T1DM.

T2DM is wereldwijd en ook in Nederland een steeds frequenter voorkomende oorzaak van micro- of macroalbuminurie en van (in een later stadium) nierfalen.<sup>5,6</sup> Recente gegevens van de USRDS suggereren overigens een plateau in de incidentie, althans in de situatie in de VS.

Bij patiënten met T2DM lopen de schattingen over cumulatieve incidentie van diabetische nefropathie uiteen van minder dan 20% bij mensen van Europese afkomst tot 50% bij mensen van Afrikaanse of Indiase afkomst.

Het beloop van microalbuminurie naar macroalbuminurie en vervolgens nierinsufficiëntie is beschreven in een observationeel onderzoek bij 5.097 patiënten met een nieuw ontdekte diabetes mellitus type 2 in de leeftijd van 25-65 jaar die werden ingesloten in de UKPDS (niet-geblindeerd onderzoek naar het effect van een strikte glykemische en bloeddrukcontrole).<sup>7</sup> Patiënten met op dat moment al een bekende nierinsufficiëntie en patiënten met een myocardinfarct werden uitgesloten. Van de patiënten was 81,9% blank. Microalbuminurie werd gedefinieerd als een albumineconcentratie in ochtendurine van 50-299 mg/l bij twee opeenvolgende jaarcontroles. Macroalbuminurie werd gedefinieerd als een albumineconcentratie in ochtendurine  $\geq$  300 mg/l bij twee opeenvolgende jaarcontroles. Nierinsufficiëntie werd gedefinieerd als een serumcreatinine  $>$  175  $\mu$ mol/l bij twee opeenvolgende jaarcontroles of de start van dialyse.

Bij de diagnose had 6,5% van de patiënten een microalbuminurie en 0,7% een macroalbuminurie. De jaarlijkse progressie van normo- naar microalbuminurie bedroeg 2,0% per jaar, van micro- naar macroalbuminurie 2,8% per jaar en van macroalbuminurie naar nierinsufficiëntie 2,3% per jaar.

Grofweg kon derhalve worden gesteld dat jaarlijks 2-3% van de populatie een stap verder in de ontwikkeling naar nierinsufficiëntie opschuift. Ook kan worden gesteld dat patiënten met microalbuminurie niet noodzakelijkerwijs een nierinsufficiëntie zullen ontwikkelen. Bovendien bleken patiënten met een macroalbuminurie en/of een verhoogd creatinine een grotere kans te hebben op overlijden door bijvoorbeeld cardiovasculaire oorzaken dan op nierfunctievervangende therapie. Op basis van deze gegevens kon worden berekend dat patiënten met een nieuw ontdekte diabetes mellitus zonder microalbuminurie gemiddeld 19 jaar vrijblijven van een nierinsufficiëntie zoals gedefinieerd in dit onderzoek. De gemiddelde tijd van ontwikkeling van micro- naar macroalbuminurie bleek 11 jaar. Hieruit kan worden opgemaakt dat als mensen op hogere leeftijd diabetes mellitus ontwikkelen, er slechts een kleine kans is op ontwikkeling van nierinsufficiëntie. Anderzijds wordt T2DM op steeds jongere leeftijd vastgesteld met in potentie de kans op ontwikkeling van nierinsufficiëntie.

## Literatuur

1. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1988;296:156-60.
2. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39:1116-23.
3. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37:278-85.
4. Messent JW, Elliott TG, Hill RD, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992;41:836-9.

5. Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJG, Meyboom-de Jong B. [Microalbumuria in patients with type 2 diabetes mellitus in general practice]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2026-30.
6. Grauw WJ de, Lisdonk EH van de, Gerwen WH van, et al. Microalbumuria in patients with type 2 diabetes mellitus from general practice: course and predictive value. *Diabet Med* 2001;18:139-43.
7. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.

### 3.3 Epidemiologie van terminaal nierfalen

Wereldwijd is er een toename van het aantal mensen met diabetische nefropathie als oorzaak van terminaal nierfalen bij mensen met T2DM. Het aantal mensen met terminaal nierfalen op basis van diabetes mellitus (DM) varieert aanzienlijk per land, zowel in relatieve als in absolute zin. Zo is de absolute incidentie in Nederland per miljoen inwoners op jaarbasis tussen de 16 en 18 nieuwe dialyserenden (gegevens RENINE).<sup>1</sup> In Duitsland daarentegen is de absolute incidentie in de orde van grootte van 100 per miljoen op jaarbasis (persoonlijke mededeling prof. Ritz). Ook de Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)-cijfers laten een grote spreiding zien, maar dan in de relatieve bijdrage van diabetes aan het aantal nieuwe dialyserenden (tabel 5).

**Tabel 5 Analyse DOPPS april 2003**

Incidentie diabetes mellitus op totale dialysepopulatie			
Nederland	16%	België	30%
Frankrijk	19%	Zweden	31%
Italië	19%	Duitsland	33%
UK	21%	Canada	43%
Spanje	26%	VS	52%

Bron: Lameire, *EASD* 2004.

Waardoor deze forse verschillen ontstaan tussen de verschillende westerse landen, is niet duidelijk. Op de DOPPS-databasis kan worden ingeschreven.<sup>2</sup>

Overigens betreft de toename vooral patiënten met T2DM; bij patiënten met T1DM lijkt er sprake van een afname van de incidentie over de afgelopen 40 jaar.<sup>3</sup>

### Literatuur

1. [www.renine.nl/download/Update2005\\_data.pdf](http://www.renine.nl/download/Update2005_data.pdf).
2. [www.dopps.org/data\\_request.aspx](http://www.dopps.org/data_request.aspx).
3. Finne P, Reunanen A, Stenman S, et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;294:1782-7.

### 3.4 Epidemiologie van cardiovasculaire complicaties

Patiënten met T2DM en microalbuminurie lopen een twee- tot viermaal hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.<sup>1</sup> De 4-jaars mortaliteit van T2DM-patiënten met microalbuminurie kan oplopen tot 32%; 50% van de patiënten met T2DM en macroalbuminurie is na vier jaar overleden.<sup>2,3</sup> Bij het aanwezig zijn van proteïnurie en hypertensie bij T2DM is de gestandaardiseerde mortaliteitsratio bij mannen vijfvoudig verhoogd en bij vrouwen achtvoudig.<sup>4</sup> Bij T1DM met proteïnurie en hypertensie is deze ratio nog dramatischer: bij mannen elfvoudig verhoogd, bij vrouwen achttienvoudig.<sup>4</sup>

#### Conclusie

Het aanwezig zijn van micro- of macroalbuminurie is geassocieerd met een (sterk) verhoogd cardiovasculair risico.

*B1: Dinneen<sup>1</sup>, Mattock<sup>2</sup>, Schmitz<sup>3</sup>, Wang<sup>4</sup>*

#### Literatuur

1. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
2. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, et al. Prospective study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992;41:736-41.
3. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988;5:126-34.
4. Wang SL, Head J, Stevens L, et al. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:305-12.

## Hoofdstuk 4

# Risicofactoren en mogelijkheden voor preventie

### 4.1 Risicofactoren

Risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetische nefropathie zijn:<sup>1</sup>

- hyperglykemie;
- *verhoogde bloeddruk*;
- toegenomen urine-albumineverlies;
- leeftijd;
- diabetesduur;
- aanwezigheid van retinopathie;
- *roken*;
- genetische factoren;
- *verhoogde cholesterol- en triglyceridenconcentraties*;
- mannelijk geslacht;
- verhoogde homocysteïnespiegels;
- *aanwezigheid van cardiovasculaire morbiditeit*.<sup>2</sup>

De klassieke cardiovasculaire risicofactoren, die ook aparte aandacht behoeven (naast de behandeling van de diabetes mellitus per se), zijn cursief weergegeven. Zie ook het overzicht van de pathogenese in *hoofdstuk 3*.

### Literatuur

1. <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=glomrdis/5486&title=Diabetic+nephropathy>.
2. Naushahi MJ, Grauw de WJC, Avery AJ, et al. Risk factors for development of impaired renal function in type 2 diabetes mellitus patients in primary care. *Diabetic Med* 2004;21:1096-101.

### 4.2 Preventie van nefropathie

Preventie van nefropathie is de meest effectieve manier om de prognose van de patiënten met DM zo goed mogelijk te houden. Gezond leven, een gezonde voeding en niet roken zijn hierbij obligaat.

Een zo goed mogelijke controle van de glucoseregulatie heeft zijn nut bewezen, zowel bij normoalbuminurie als bij microalbuminurie, en zowel bij mensen met T1DM als bij mensen met T2DM. In de DCCT bleek een verschil in HbA<sub>1c</sub> van 7,0% versus 9,0% na

6,5 jaar te resulteren in een 39% *relatief* lagere kans op het optreden van microalbuminurie en een 54% lagere kans op het manifest worden van macroalbuminurie.<sup>1</sup> In de UKPDS bleek bij T2DM en een verschil in HbA<sub>1c</sub> van 7,0 versus 7,9% na 12 jaar een *absolute* vermindering van 11% qua kans op microalbuminurie, en van 3,5% qua macroalbuminurie. Ook werd de kans op verdubbeling van het serumcreatinine 2,5% kleiner.<sup>2</sup>

Bij normoalbuminure normotensieve patiënten met T1DM zijn er drie onderzoeken waarbij het geven van ACE-remming significant minder ('exercise-induced') microalbuminurie opleverde.<sup>3,5</sup> Echter, er zijn geen kosteneffectiviteitsonderzoeken bekend. Gezien het grote aantal 'number needed to treat' (NNT) lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat er op dit moment onvoldoende aanwijzingen zijn om bij normotensieve normoalbuminure type 1-patiënten ACE-remmers te geven.

Ook een goede bloeddrukcontrole leidt tot een vermindering van de kans op microalbuminurie bij T2DM. Wederom in de UKPDS bleek bij een bloeddrukverschil van 144/82 versus 154/87 mmHg een absolute vermindering van de kans op microalbuminurie van 8% op te treden.<sup>6</sup> In het HOPE-onderzoek bleek toevoeging van een ACE-remmer gedurende 4,5 jaar bij T2DM de kans op macroalbuminurie met 24% te verkleinen.<sup>7</sup>

In het ABCD-onderzoek werd aangetoond dat zowel de ACE-remmer enalapril als de calciumantagonist nisoldipine de kans op het ontstaan van microalbuminurie vermindert met 20% en 23%, zij het dat bij gebruik van nisoldipine vaker sprake was van het optreden van een fataal of niet-fataal myocardinfarct.<sup>8</sup>

Bij een meta-analyse lijkt het gebruik van RAAS-remming, en met name ACE-remming, voordelen te bieden.<sup>9,10</sup>

## Conclusies

Niveau 1	<p>Bij T1DM leidt een zo goed mogelijke glucoseregulatie tot een vermindering van de kans op microalbuminurie.</p> <p>A2: <i>DCTT Group 1993</i><sup>1</sup></p>
Niveau 1	<p>Bij T2DM leiden een zo goed mogelijke glucoseregulatie en een goede bloeddrukcontrole tot een vermindering van de kans op microalbuminurie. ACE-remming speelt hierbij een belangrijke rol, zij het niet als enige antihypertensivum.</p> <p>A2: <i>UKPS Group 1998</i><sup>2</sup>, <i>UKPDS-38 Group 1998</i><sup>6</sup>, <i>MICRO-HOPE</i><sup>7</sup>  A1: <i>Strippoli 2005</i><sup>10</sup></p>

## Niveau 3

Bij T2DM heeft een ACE-remmer voordelen ten opzichte van een calcium-antagonist bij het verminderen van de kans op het optreden van een myocardinfarct.

A2: Estacio 1998<sup>8</sup>

## Literatuur

1. 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. *New Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. 231 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
3. Tuominen JA, Ebeling P, Koivisto VA. Long-term lisinopril therapy reduces exercise-induced albuminuria in normoalbuminuric normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21:1345-8.
4. Kvetny J, Gregersen G, Pedersen RS. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2001;94:89-94.
5. [No authors listed] Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349:1787-92.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
8. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
9. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-39.
10. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004136.



## Hoofdstuk 5

# Monitoring, diagnostiek en differentiaaldiagnose

### 5.1 Monitoring en diagnostiek

#### Bepaling van albumineverlies in de urine

Er wordt op aangedrongen om bij alle patiënten met DM boven de leeftijd van tien jaar ongeacht de diabetesduur ten minste eenmaal per jaar onderzoek te doen naar eventueel albumineverlies in de urine. Voor dit onderzoek is het verzamelen van 24-uursurine niet noodzakelijk. Als een betrouwbare monitoringmethode wordt beschouwd het meten van de albumineconcentratie of de albumine-creatinineratio (A/C-ratio), bij voorkeur in de ochtendurine (er kan echter ook gebruik worden gemaakt van een urineportie geloosd tijdens het bezoek aan de praktijk).<sup>1</sup> Standaardisatie is hierbij van groot belang.<sup>2</sup>

Monitoring op dit niveau kan alleen maar betrouwbaar plaatsvinden met klinisch-chemische methoden. De huidige op de markt zijnde strips voor het bepalen van microalbuminurie zijn hiervoor naar de mening van de werkgroep niet geschikt. De aan het gebruik verbonden voorwaarden zijn dusdanig strikt dat er te vaak en te snel iets verkeerd kan gaan, dit ondanks een aantal positieve literatuurreferenties, onder andere referentie 3. Voor het ontdekken van macroalbuminurie zijn strips wel te gebruiken.<sup>4,5</sup>

Een albumineconcentratie beneden de 20 mg/l, een A/C-ratio van < 2,5 mg/mmol voor mannen en < 3,5 mg/mmol voor vrouwen, dan wel een albumine-uitscheiding van < 20 µg/min (bij een 'getimed' urine) kunnen als normaal worden beschouwd.

Hoewel microalbuminurie een duidelijke risico-indicator is voor het uiteindelijk ontwikkelen van manifeste diabetische nefropathie, kan een spontane vermindering van albumineverlies in de urine ook optreden.<sup>6,7</sup>

Als er bij een verder stabiele patiënt zonder specifieke andere aandoening een abnormale A/C-ratio binnen de microalbuminure grenzen is vastgesteld (zie definities), dient er ten minste één extra urineonderzoek plaats te vinden in een periode binnen twee maanden na de eerste vaststelling. Is de tweede uitslag negatief, dan dient binnen een jaar het urineonderzoek te worden herhaald. Twee van drie abnormale waarden zijn bepalend voor de mate van albuminurie.

Bij het bestaan van een abnormale A/C-ratio passend bij macroalbuminurie kan het ondanks de betrouwbaarheid van de MDRD raadzaam zijn om een 24-uursurineverzameling te laten doen, ondanks het feit dat de op deze manier bepaalde creatinineklaring

niet altijd betrouwbaar is (gezien onder andere de problemen bij het sparen).<sup>8</sup> Met name is ook verder urineonderzoek raadzaam, zoals het bepalen van het natriumverlies per 24 uur als maat voor de eventuele zoutinname of -beperking, het ureumgehalte als maat voor de hoeveelheid gegeten eiwit en het totale eiwitverlies in de 24-uursurine. Uiteraard zijn deze acties pas echt zinvol als er ook wordt overwogen in te grijpen op het nierfunctieverlies.

De A/C-ratio kan verhoogd zijn bij andere aandoeningen dan diabetische nefropathie, zoals forse inspanning,<sup>9</sup> koorts,<sup>10</sup> een urineweginfectie, hartfalen,<sup>11</sup> forse cardiovasculaire schade, menstruatie, een (ernstig) verhoogde bloeddruk of een ontregeling van de glucoseregulatie.<sup>12,13</sup> Het is goed om bij aanvraag van de A/C-ratio bij een patiënt zich te vergewissen van het al dan niet (mogelijk) aanwezig zijn van versturende factoren.

### Bepaling van de nierfunctie / creatinineklaring

Bij het beoordelen van de ernst van eventuele nierschade is een klassieke GFR-meting het meest nauwkeurig (maar niet praktisch). Echter, met behulp van de Cockcroft-Gault-formule dan wel de MDRD-formule kan de nierfunctie redelijk tot goed worden geschat (zie *hoofdstuk 2*).

Een serumcreatininewaarde op zich is onvoldoende om de nierfunctie te kunnen inschatten.<sup>14</sup> Mensen kunnen tot 50% van hun klaring verliezen voordat serumcreatininewaarden verhoogd raken.<sup>15</sup> Veelal blijven patiënten asymptomatisch totdat meer dan 75% van de nierfunctie verloren is gegaan.

De werkgroep is van mening dat bij iedere patiënt met diabetes mellitus eenmaal per jaar een berekening van de klaring dient plaats te vinden, en bij mensen met manifeste nefropathie (macroalbuminurie) lijkt het zinvol deze berekening ten minste eenmaal per zes maanden te adviseren.

### Conclusies

Niveau 1	De albumine-creatinineratio in een willekeurige urineportie is een goede monitoringmethode. <i>A2: Ahn 1999<sup>1</sup>, Bakker 2004<sup>2</sup></i>
Niveau 3	De albumine-creatinineratio in een willekeurige urineportie (bij voorkeur eerste ochtendurine) is als herhaalde meting een goed instrument voor de classificatie van de ernst van (micro)albuminurie. <i>B: Floch 2001<sup>3</sup></i>

## Niveau 4

Jaarlijkse berekening van de GFR als maat voor de nierfunctie is noodzakelijk, en bij progressief nierfunctieverlies meer frequent. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van een formule als de Cockcroft-Gault of de MDRD<sub>4</sub>.

*Mening van werkgroepleden, deels gesteund door literatuur*

## Literatuur

1. Ahn CW, Song YD, Kim JH, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J* 1999;40:40-5.
2. Bakker AJ, Grauw WJC de. Methoden van urineverzameling voor het bepalen van microalbuminurie: tijd voor consensus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2012-6.
3. Floch JP le, Marre M, Rodier M, et al. Interest of Clintek Microalbumin in screening for microalbuminuria: results of a multicentre study in 302 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001;27:36-9.
4. Rossmueller B, Guder WG, Edel HH. A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem* 1992;30:707-12.
5. Webb DJ, Newman DJ, Chaturvedi N, et al. The use of the Micral-Test strip to identify the presence of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) in the EUCLID study. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31:93-102.
6. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
7. Grauw WJ de, Lisdonk EH van de, Gerwen WH van, et al. Microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus from general practice: course and predictive value. *Diabet Med* 2001;18:139-43.
8. Coresh J, Eknoyan G, Levi AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *JASN* 2002;31:2810-1.
9. Huttunen NP, Käär M-L, Puukka R, et al. Exercise-induced proteinuria in children and adolescents with type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1981;21:495-7.
10. Sølling J, Sølling K, Mogensen CE. Patterns of proteinuria and circulating immune complexes in febrile patients. *Acta Med Scand* 1982;212:167-9.
11. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127-33.
12. Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, et al. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984;26:401-5.
13. Ravid M, Savin H, Lang R, et al. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1225-9.
14. Bending JJ, Keen H, Viberti GC. Creatinine is a poor marker of renal failure. *Diabet Med* 1985;2:65-6.
15. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.

## 5.2 Differentiaaldiagnose

Zeker bij mensen met T2DM kan een abnormaal albumineverlies in de urine ook worden veroorzaakt door andere nieraandoeningen. Een dergelijke mogelijkheid dient te worden overwogen als er bijvoorbeeld geen retinopathie of neuropathie wordt gevonden.<sup>1,2</sup> De negatief-voorspellende waarde van het ontbreken van retinopathie lijkt daarbij bij T1DM groter dan bij T2DM. Daarnaast past persisterende hematurie niet bij diabetische nefropathie, onafhankelijk van de vraag of dit nu een microscopische dan wel een macroscopische hematurie is.<sup>3</sup> Zeker als er ook aanwijzingen zijn voor een systeemziekte, dient eerst verder naar een andere oorzaak te worden gezocht.<sup>4</sup> Verder moet er aan een andere oorzaak dan diabetes worden gedacht bij een snel ontstane macroalbuminurie of proteinurie, of een snelle stijging van het serumcreatinine,<sup>2,5</sup> een hoog serumcreatinine zonder duidelijk eiwitverlies, en bij een positieve familieanamnese (zoals bij cystenieren en het Alport-syndroom). Ook moet men op een andere aandoening bedacht zijn als de diabetes mellitus pas kort bestaat bij het manifest worden van nierschade.<sup>2</sup>

### Conclusies

Indien er bij het overwegen van de diagnose diabetische nierschade geen retinopathie bestaat en/of als er sedimentsafwijkingen zijn, dient een andere diagnose te worden overwogen.

*B1: El-Asrar 2001<sup>1</sup>, Amoah 1988<sup>2</sup>, Hommel 1987<sup>3</sup>*

*C: Clinical Path Conference 1967<sup>4</sup>, VenkataRaman 1990<sup>5</sup>*

#### Niveau 4

Als er sprake is van een snelle achteruitgang van de nierfunctie, een ernstige nierschade kort na de diagnose, of een snel ontstaan van macroalbuminurie of proteïnurie, dient een andere diagnose dan diabetische nefropathie te worden overwogen.

*Mening van werkgroepleden*

### Literatuur

1. El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, et al. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol* 2001;24:1-11.
2. Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, et al. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol* 1988;8:204-11.
3. Hommel E, Carstensen H, Skøtt P, et al. Prevalence and causes of microscopic haematuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with persistent proteinuria. *Diabetologia* 1987;30:627-30.
4. Clinical path conference. Unusual renal complications in diabetes mellitus. *Minn Med* 1967;50:387-93.
5. VenkataRaman TV, Knickerbocker F, Sheldon CV. Unusual causes of renal failure in diabetics: two case studies. *J Okla State Med Assoc* 1990;83:164-8.

## Hoofdstuk 6

# Behandeling

### 6.1 Dieetmaatregelen

#### Algemeen

##### *Vermindering van overgewicht*

Onder een gezond lichaamsgewicht wordt verstaan een BMI tussen 20 en 25 kg/m<sup>2</sup> en een middelomtrek voor mannen < 94 cm en voor vrouwen < 80 cm. Bij een BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> of middelomtrek voor mannen 94-102 cm en voor vrouwen 80-88 cm is een gewichtsreductie van 5-10% van het actuele lichaamsgewicht wenselijk omdat het de insulineresistentie, hypertensie en dyslipidemie gunstig beïnvloedt.<sup>1</sup> Overgewicht is ook een risicofactor voor microalbuminurie en nierfunctieverlies in de algemene bevolking. Hoewel er geen rechtstreeks verband is aangetoond tussen overgewicht en diabetische nefropathie, laat dit onverlet dat er wel een relatie bestaat tussen overgewicht en bloeddruk. Bloeddruk is een belangrijke factor in het beloop van diabetische nefropathie.

##### *Een zo goed mogelijk samengestelde voeding*

Het uitgangspunt wordt gevormd door de Richtlijnen Gezonde Voeding, volgens de Nederlandse Voedingsnormen.<sup>2,3</sup>

- *Vetten*: Gemiddeld genomen is de vetconsumptie van de Nederlandse bevolking (met en zonder diabetes) te hoog en bevat de voeding te veel verzadigd vet (14,5 energie% van de totale energiebehoefte in plaats van de aanbevolen 10 energie%).<sup>4</sup> Deze voedings-samenstelling bevordert het ontwikkelen van ongunstige serumlipidenwaarden en daarmee de kans op hart- en vaatziekten. Daarom is het van belang het verzadigd vet in de voeding terug te brengen tot een niveau van 10 energie%.
- *Glucoseregulatie*: Het is van belang om maaltijdfrequentie, koolhydraatverdeling en insulinerwerkingsprofiel (beïnvloed door orale glucoseverlagende medicatie, exogeen toegediende insuline, lichaamsbeweging en lichamelijke stress) op elkaar af te stemmen en te streven naar een optimale glucoseregulatie. Hierbij dient te worden opgemerkt dat bij verdergaand nierfunctieverlies de insulinebehoefte lager wordt, waarmee rekening dient te worden gehouden in de dieetbehandeling.
- *Eiwit*: De eiwitname van de Nederlandse bevolking ligt tussen 15 en 20 energie% van de totale energiebehoefte en is hoger dan de aanbeveling van 10 energie%.<sup>4</sup> Bij DM waarbij nog geen sprake is van diabetische nefropathie, wordt geen correlatie gevonden tussen een eiwitname > 20 energie% van de totale energiebehoefte en het

ontwikkelen van diabetische nefropathie.<sup>5</sup> Echter, de langetermijneffecten van een hoge eiwitinname op het ontwikkelen van diabetische nefropathie zijn nog onvoldoende onderzocht, waardoor het advies wordt gegeven om een eiwitinname < 20 energie% na te streven bij patiënten met DM waarbij nog geen sprake is van microalbuminurie.

Naar het effect van een eiwitbeperking bij diabetische nefropathie zijn vele onderzoeken gedaan. Hierbij dient te worden vermeld dat er tussen de onderzoeken veel verschil zit in onderzoeksopzet, duur van het onderzoek, populatie (vaak geen duidelijk onderscheid in micro- of macroalbuminurie en T1DM en T2DM), grootte van onderzoekspopulatie, mate van eiwitbeperking en manier waarop eiwitinname ('compliance') wordt gemeten.

### Eiwitname bij microalbuminurie

Onderzoeken laten zien dat een reductie van de eiwitname tot 0,8-1,0 g/kg lichaamsgewicht/dag bij T1DM mogelijk een gunstige uitwerking heeft op de mate van eiwitverlies in de urine.<sup>5</sup> Naar het effect van een reductie van de eiwitname bij T2DM en microalbuminurie zijn weinig onderzoeken verricht. Pijls et al. geven in hun onderzoek aan dat op de lange termijn een eiwitbeperking bij T2DM en microalbuminurie ter preventie of vertraging van nierschade geen effect heeft.<sup>6</sup> Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de daadwerkelijke eiwitname hoger lag dan het voorgestelde advies. Een beperking van de eiwitname gaat vaak gepaard met een reductie van verzadigd vet, waardoor het zinvol is bij T2DM en diabetische nefropathie toch een verlaging van de eiwitname na te streven.

### Eiwitname bij macroalbuminurie

Uit onderzoeken komt naar voren dat bij T1DM en macroalbuminurie een inname van minder dan 0,8 gram eiwit/kg lichaamsgewicht de progressie naar terminaal nierfalen kan vertragen en de beste balans geeft tussen het gewenste effect en de compliance.<sup>7-10</sup>

## Conclusie

Niveau 1	<p>Bij T1DM en macroalbuminurie wordt de progressie van nierinsufficiëntie vertraagd door een eiwitbeperkt dieet.</p> <p>A1: <i>Waugh 1997<sup>7</sup>, Kasiske 1998<sup>8</sup>, Pedrini 1996<sup>9</sup></i>  A2: <i>Pijls 2002<sup>6</sup>, Hansen 2002<sup>10</sup>, Meloni 2004<sup>11</sup></i></p>
----------	---

## Aanbeveling

Niveau 1	Eiwitbeperking tot een niveau van $\leq 0,8$ gram/kg wordt aangeraden bij een klaring van $\leq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> bij patiënten met T1DM.
----------	--

Beperking van de eiwitinname tot het niveau van 0,8 gram eiwit/kg actueel lichaamsgewicht/dag komt overigens overeen met het aanbevolen eiwitniveau van een normale voeding volgens de Nederlandse Voedingsnormen, maar zal dus voor veel patiënten een beperking betekenen ten opzichte van hun huidige inname. Uit de onderzoeken blijkt dat het moeilijk is om een reductie van de eiwitinname tot een niveau van  $\leq 0,8$  gram eiwit/kg lichaamsgewicht te bereiken, ook door de vele dieetadviezen die patiënten vaak al hebben. Bij overgewicht, een BMI > 27, wordt het gewicht gehanteerd dat past bij een BMI van 27 ('best clinical practice').

Tevens zal een verlaging van de eiwitinname meestal gepaard gaan met een beperking van de inname van verzadigd vet en een lagere energie-inname, waardoor gewichtsverlies optreedt.<sup>11</sup> Bij het adviseren van een eiwitbeperking zal de voedingstoestand regelmatig moeten worden geëvalueerd om risico van ondervoeding te voorkomen.

Een ander gunstig effect van het verlagen van de eiwitinname tot het niveau van gezonde voeding is dat daarmee ook een reductie optreedt in de fosfaatinname.

### Plantaardig versus dierlijk eiwit

Onderzoeken waarin het effect van plantaardig versus dierlijk eiwit is bestudeerd, tonen verschillende uitkomsten. Mogelijk heeft plantaardig eiwit een gunstige werking op markers die een rol spelen bij diabetische nefropathie, bijvoorbeeld het verbeteren van het lipidenprofiel.<sup>12-14</sup>

### Ondersteunende adviezen bij behandeling van hypertensie

Bij hypertensieve patiënten met diabetische nefropathie is een natriumbeperking van 2.400 mg/dag (overeenkomend met 6 gram keukenzout, een 'lichte natriumbeperving') geïndiceerd ter ondersteuning van de hypertensiebehandeling en bij vochtretentie. Het effect van natriumbeperving is groter bij 'zoutgevoeligheid', wat vaak voorkomt bij patiënten met diabetes melitus.<sup>15-17</sup> Ook bij gebruik van ACE-remmers is het instellen van een natriumbeperving zinvol, omdat zowel het bloeddrukverlagende als het antiproteïnure effect van ACE-remming door natriumbeperving wordt versterkt.

Het instellen van een dieetadvies is voor veel mensen ingrijpend. Verandering van voedingsgewoonten is een aanzienlijke inbreuk op het dagelijkse eet- en leefpatroon. Het motiveren en stimuleren om te komen tot de gewenste gedragsverandering is daarom ook een belangrijk onderdeel van de dieetbehandeling.

### Dieetadviezen bij progressief en preterminaal nierfalen<sup>18,19</sup>

Door de eiwitinname terug te brengen tot het niveau van 0,8 gram eiwit/kg lichaamsgewicht wordt ook de hoeveelheid fosfaat in de voeding teruggebracht. Daarnaast is het belangrijk om de inname van fosfaatbindende medicatie af te stemmen op het dieetadvies.

Bij hyperkaliëmie (> 5 mmol/l) is het belangrijk na te gaan hoeveel kalium de huidige voeding bevat en of een kaliumbeperking van 2.000-2.400 mg in de voeding kan worden nagestreefd, waarbij zo veel mogelijk wordt geprobeerd een adequate voeding te waarborgen.

Regelmatige follow-up van een diëtist is nodig om de voedselinname en de voedings-toestand te monitoren. Bij voortschrijdend nierfunctieverlies is anorexie en de daarmee gepaard gaande vermindering van de energie-inname immers een belangrijk aandachtspunt. Als door anorexie de energiebehoefte niet wordt gedekt en de patiënt afvalt, heeft het verlagen van de eiwitinname niet de voorkeur. Bij een lagere eiwitinname is het immers nog moeilijker voldoende energie in te nemen. Het behouden of verkrijgen van een goede voedingstoestand is een belangrijk doel van de dieetbehandeling.

Als aanpassingen in de voeding niet tot het gewenste resultaat leiden, dient het starten met nierfunctievervangende therapie te worden overwogen (dieetbehandelingsrichtlijnen bij hemodialyse en peritoneale dialyse, artsenwijzer).<sup>19</sup>

## Conclusie

Niveau 4

Natriumbepanking gecombineerd met gezonde voeding is belangrijk. Vroegtijdige dieetaanpassingen bij progressief nierfalen zijn belangrijk.

*Mening van werkgroepleden, gesteund door literatuur*

## Aanbeveling

Niveau 4

Een zo gezond mogelijke voeding gecombineerd met een natriumbepanking is in alle stadia van diabetische nierschade van belang.

## Literatuur

1. Voedingsrichtlijnen bij diabetes, werkgroep 'Voedingsrichtlijnen' van de Nederlandse Diabetes Federatie, herziene versie 2003 [www.diabetesfederatie.nl/Publicaties.htm](http://www.diabetesfederatie.nl/Publicaties.htm) en [www.nvdietist.nl/artsenwijzer/index.html](http://www.nvdietist.nl/artsenwijzer/index.html).
2. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: energie, eiwitten en verteerbare koolhydraten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001, publicatienr. 2001/19R (gecorrigeerde editie: juni 2002).
3. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obesity* 1992;16:397-415.
4. Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouman M. De inname van energie en voedingsstoffen door Nederlandse bevolkingsgroepen – Voedselconsumptiepeiling 1997-1998, TNO rapport V98.805. Zeist: TNO Voeding, 1998.
5. American Diabetes Association Inc. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Reviews/Commentaries/Position Statements, Technical Review. *Diabetes Care* 2002;25:148-98.
6. Pijs LT, Vries H de. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1200-7.

7. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 4.
8. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31:954-61.
9. Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-32.
10. Hansen HP. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-8.
11. Meloni C. Adequate protein dietary restriction in diabetic en non diabetic patients with chronic renal failure. *J Renal Nutrition* 2004;14:208-13.
12. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81:397-408.
13. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, et al. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 DM and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2002;25:1277-82.
14. Teixeira SR, Tappenden KA, Carson LA, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutrition* 2004;134:1874-80.
15. Cutler JA, Follmann D, Allendar PS. Randomized trials of sodium restriction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl 1):643-51S.
16. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
17. K/DOQI Clinical Practice Guidelines Hypertension and Antihypertensive Agents in CKD. Guideline 6: dietary and other therapeutic lifestyle changes in adults, 2004.
18. Dieetbehandelingsrichtlijn Chronische Nierinsufficiëntie in Handboek Dieetbehandelingsrichtlijnen, Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 1999.
19. Dieetbehandelingsrichtlijnen peritoneale dialyse en hemodialyse: [www.nvdietist.nl/artsenwijzer/index.html](http://www.nvdietist.nl/artsenwijzer/index.html) onder 'nierziekten'.

## 6.2 Medicamenteuze behandeling

### 6.2.1 Behandeling van glucosestofwisseling

Een zo goed mogelijke metabole controle als middel ter preventie van progressie van nier schade heeft zonder meer zijn nut bewezen, zowel bij normoalbuminurie als bij microalbuminurie, zowel bij T1DM als bij T2DM.<sup>1-7</sup>

Of strikte metabole controle nog zin heeft bij macroalbuminurie (althans als het gaat om de progressie van nierfalen), is voornamelijk de vraag, zij het dat er bij goede glucose-regulatie ook gunstige effecten op andere complicaties mogen worden verwacht. Dit lijkt echter wel het geval. Zo is waargenomen dat na pancreastransplantatie en het bereiken van euglykemie regressie van de morfologische afwijkingen in de nier optreedt.<sup>8</sup>

## Conclusie

### Niveau I

Zowel bij T1DM als bij T2DM zal een goede glucosecontrole bijdragen aan de preventie c.q. vertraging van het ontstaan van nefropathie.

*A1 en A2: DCCT Group 1993<sup>1</sup>, UKPDS Group 1998<sup>2</sup>, Okhubo 1995<sup>3</sup>, Reichard 1993<sup>4</sup>, Wang 1993<sup>5</sup>, Feldt-Rasmussen 1991<sup>6</sup>, Hanssen 1992<sup>7</sup>, Fioretto 1998<sup>8</sup>*

## Literatuur

1. 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. *New Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. 231 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
3. Okhubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
4. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
5. 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.
6. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, et al. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:164-70.
7. Hanssen KF, Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, et al. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycaemia. *Diabet Med* 1992;9:697-705.
8. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Engl J Med* 1998;339:69-75.

### 6.2.2 Behandeling met antihypertensiva

#### 6.2.2.1 Gebruik van medicamenten bij normotensie

Gebruik van een ACE-remmer leidt tot een vermindering van de kans op het ontstaan van microalbuminurie of macroalbuminurie, ook bij normotensieve patiënten. Dit geldt bij zowel T1DM<sup>1,2</sup> als bij T2DM.<sup>3</sup>

Bij patiënten met T1DM en gebruik van een ACE-remmer werden, bij gemiddelde behaalde bloeddrukwaarden tussen 122/73 en 122/79 mmHg, verminderingen van het albumineverlies in de urine bereikt van 30% na 30 maanden<sup>1</sup> en 18% na 24 maanden.<sup>2</sup> Het langetermijneffect van ACE-remming is bij T2DM met name onderzocht bij mensen beneden de 50 jaar aan het begin van het onderzoek.<sup>3</sup> Hierbij is naast het effect op de progressie van urine-albumineverlies ook een gunstig effect op het behoud van de nierfunctie vastgesteld.<sup>4</sup>

Er is voldoende overtuigend bewijs dat ACE-remming de progressie van microalbuminurie naar macroalbuminurie kan uitstellen en de regressie naar normoalbuminurie kan bevorderen. Onduidelijk is of dit ook leidt tot een vermindering van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor nierfunctievervangende therapie.<sup>5-10</sup>

## Conclusies

Niveau 1	<p>Bij T1DM wordt bij gebruik van een ACE-remmer en bloeddrukken van 122/73-79 mmHg de kans op het ontstaan van micro- of macroalbuminurie verkleind.</p> <p><i>A2: Mathiesen 1991<sup>1</sup>, EUCLID 1997<sup>2</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Gebruik van een ACE-remmer door mensen met T2DM beneden de 50 jaar leidt tot een vermindering van progressie van nierschade.</p> <p><i>A2: Ravid 1993<sup>3</sup>, Ravid 1996<sup>4</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Gebruik van een ACE-remmer door mensen met T2DM leidt tot een vermindering van progressie van albumineverlies in de urine.</p> <p><i>A2: Ravid 1993<sup>3</sup></i></p>

## Literatuur

1. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, et al. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;303:81-7.
2. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID study group. *Lancet* 1997;349:1787-92.
3. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993;118:577-81.
4. Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1996;156:286-9.
5. Romero R, Salinas I, Lucas A, et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 1993;16:597-600.
6. Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diab Med* 1996;13:120-4.
7. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diab Care* 1997;20:1576-81.
8. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
9. Tan KC, Chow WS, Ai VH, et al. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:71-6.
10. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-39.

### 6.2.2.2 Gebruik van medicamenten bij hypertensie

Een strikte controle van de bloeddruk vermindert de kans op nierfunctieverlies.<sup>1-3</sup>

#### *Gebruik van ACE-remmers bij T1DM*

Bij patiënten met T1DM en macroalbuminurie / proteinurie bleek nierfunctiebescherming op te treden bij gebruik van een ACE-remmer en een gemiddelde behaalde bloeddruk van 130/80 mmHg.<sup>4</sup> In het Lewis-onderzoek bleek ACE-remming gedurende drie jaar geassocieerd met een relatieve risicoreductie van 50% op één van de gecombineerde eindpunten mortaliteit, dialyse of transplantatie. Dit effect bleek op te treden onafhankelijk van de verlaging van de bloeddruk. Deze laatste bevinding wordt bevestigd in een meta-analyse.<sup>5</sup>

ACE-remmers zijn meer effectief dan andere antihypertensiva bij het verminderen van de kans op het optreden van microalbuminurie<sup>6</sup> en het verminderen van de (micro)albuminurie.<sup>7</sup> De mate van vermindering van de (micro)albuminurie heeft voorspellende waarde wat betreft het uiteindelijke effect: hoe groter de vermindering van de (micro)albuminurie, des te beter het beschermende effect.<sup>8</sup> Een van de therapiedoelen kan derhalve naast de bloeddrukverlaging ook het verlagen van de (micro)albuminurie zijn.

#### *Gebruik van ACE-remmers bij T2DM*

In het ALLHAT-onderzoek bij T2DM en hypertensie bleek gebruik van een thiazidediureticum ten minste vergelijkbare resultaten te hebben wat betreft de kans op met name cardiovasculaire complicaties als het gebruik van een ACE-remmer of een calciumantagonist.<sup>9</sup>

Behandeling met een ACE-remmer als additionele therapie gedurende 4,5 jaar bij T2DM met microalbuminurie leidde tot een afname van de relatieve kans op een cardiovasculair incident van 25%, zowel bij mensen met een normale nierfunctie als bij mensen met een licht verminderde nierfunctie.<sup>1,10</sup> Dergelijke effecten werden overigens ook waargenomen bij mensen met T2DM en normoalbuminurie, zij het dat ook in het HOPE-onderzoek steeds weer werd gewezen op de mogelijke effecten van het aanwezige bloeddrukverschil tussen de ACE-remmergebruikers en de niet-ACE-remmergebruikers.

De meeste onderzoeken met ACE-remmers zijn uitgevoerd met de hogere doses ACE-remmers.<sup>1,4,5,11,12</sup>

Bij vermoeden van dan wel aanwezigheid van significante nierarteriestenose dient ACE-remming met uiterste omzichtigheid of helemaal niet te worden toegepast. Op de diagnostiek en behandeling van nierarteriestenose wordt binnen deze richtlijn niet verder ingegaan.

Overigens is het de mening van de werkgroep dat bij het starten met een RAAS-remmer het meten voor aanvang van de behandeling en binnen drie weken na het starten van de behandeling van kalium en creatinine obliagaat is. Naarmate de nierfunctie slechter is, dient de begintosering met name van de renaal geklaarde ACE-remmers lager te zijn, en de controlefrequentie voor creatinine en kalium hoger.

## Conclusies

Niveau 1	<p>Bij T1DM, hypertensie en manifeste diabetische nefropathie is gebruik van een ACE-remmer geassocieerd met een verminderde kans op het zich voordoen van mortaliteit, dialyse of transplantatie.</p> <p><i>A2: Lewis 1993<sup>4</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Gebruik van ACE-remmers geeft een significant beter effect op de vermindering van het albumineverlies in de urine dan andere anti-hypertensiva (met uitzondering van de angiotensine-II-antagonisten, zie in het onderstaande). Dit effect is niet alleen bloeddrukgebonden.</p> <p><i>A1: Kasiske 1993<sup>5</sup>, Strippoli 2005<sup>6</sup>, Gansevoort 1992<sup>7</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Gebruik van een thiazidediureticum bij T2DM met hypertensie heeft ten minste een vergelijkbaar effect als het gebruik van een ACE-remmer of een calciumantagonist.</p> <p><i>A2: ALLHAT Investigators 2002<sup>9</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Gebruik van een ACE-remmer bij T2DM met hypertensie en normo- of microalbuminurie is geassocieerd met een vermindering van de kans op progressie van nierschade en hart- en vaatziekten.</p> <p><i>A2: HOPE Investigators 2001<sup>1</sup></i></p>

### *Gebruik van angiotensine-II-antagonisten (AIIA's)*

Ook voor AIIA's zijn gunstige resultaten aangetoond, echter met name bij T2DM. In één onderzoek werd bij het gebruik van 300 mg irbesartan door patiënten met T2DM en microalbuminurie een vermindering van de absolute kans op progressie naar macroalbuminurie aangetoond van 5% versus 15% bij placebo.<sup>13</sup> Dit renoprotectieve effect was onafhankelijk van de mate van bloeddrukverlaging.

Bij het reeds bestaan van diabetische nefropathie bij T2DM met macroalbuminurie en een verminderde nierfunctie werd door gebruik van irbesartan gedurende 2,6 jaar de absolute kans op het verdubbelen van het serumcreatinine verkleind van 25% tot 17%.<sup>14</sup> In een vergelijkbaar onderzoek bleek bij gebruik van losartan gedurende 3,4 jaar bij 22% een verdubbeling van het serumcreatinine op te treden, dit in vergelijking met 26% in de placebogroep.<sup>15</sup> Er werd in beide onderzoeken geen verschil gevonden tussen het gebruik van een AIIA en placebo wat betreft het risico van cardiovasculaire mortaliteit.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Bij T2DM met weinig tot geen nierschade (K-DOQI-stadia 1 en 2) en microalbuminurie leidt gebruik van een angiotensine-II-antagonist tot een vermindering van de progressie en soms ook regressie van microalbuminurie naar normoalbuminurie.</p> <p><i>A2: Parving 2001<sup>13</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Bij T2DM en manifeste nierschade (K-DOQI-stadia 3 en 4, en macroalbuminurie) leidt het gebruik van een angiotensine-II-antagonist tot een minder grote kans op progressie van nierschade.</p> <p><i>A1: Lewis 2001<sup>14</sup>, Brenner 2001<sup>15</sup></i></p>

### ACE-remming versus AIIA

Er is één lang lopend vergelijkend onderzoek gedaan bij mensen met T2DM en met name microalbuminurie en een nog redelijke tot goed intact zijnde nierfunctie.<sup>16</sup> Bij dit onderzoek bleek na vijf jaar het effect van AIIA en ACE-remmer op de mate van nierfunctieverlies niet significant verschillend. Deze resultaten zijn niet zonder meer vertaalbaar naar mensen met T2DM en een verder verminderde nierfunctie.

Bij een meta-analyse van de effecten van ACE-remming versus AIIA werd geconcludeerd dat ACE-remming de mortaliteit wel beïnvloedde, dit in tegenstelling tot de AIIA's, en dat de renale effecten vergelijkbaar waren.<sup>17</sup> Er ontbreken vooralsnog rechtstreekse vergelijkingen bij mensen met DM en meer voortgeschreden nefropathie.

In een observationeel onderzoek bij T2DM in Hongkong (3.773 mensen, gemiddelde follow-up 35,8 maanden; 54,9% normoalbuminurie, 28,1% microalbuminurie, 17,0% macroalbuminurie) bleek het gebruik van RAAS-remming (84,3% ACE-remmers, 15,7% AIIA's) te leiden tot een duidelijke vermindering van de kans op mortaliteit en renale problematiek.<sup>18</sup> Opvallend in deze analyse was dat deze effecten waarneembaar waren bij mensen met micro- en macroalbuminurie (bij macroalbuminurie het meest evident) en niet bij T2DM en normoalbuminurie. Daarnaast waren de effecten met name waarneembaar bij mensen die reeds een basaal verhoogd risico hadden, gezien het gehele risicoprofiel. Uitdrukkelijk dient echter te worden vastgesteld dat een observationeel onderzoek qua bewijskracht niet voldoende invloed heeft om de gegeven adviezen diepgaand te beïnvloeden.

## Conclusie

Niveau 3	<p>Bij een vergelijkend onderzoek zijn de effecten op het behoud van de nierfunctie bij mensen met T2DM en weinig nierschade vergelijkbaar voor een ACE-remmer en een angiotensine-II-antagonist.</p> <p><i>A2: Barnett 2004<sup>16</sup></i></p>
----------	---

*ACE-remming gecombineerd met AIIA*

Gezien de verschillende aangrijpingsmechanismen is ook onderzoek gedaan naar de effecten van combinatie van ACE-remmers en AIIA's bij T2DM. De bevindingen van de CALM I, waarin zowel een AIIA als een ACE-remmer werd gegeven in een kortetermijnonderzoek (24 weken) bij T2DM en microalbuminurie, leverden aanwijzingen voor het nut van combinatiebehandeling. Door combinatie van beide medicamenten werd een groter effect gevonden op de bloeddruk en het eiwitverlies.<sup>19</sup> Echter, in CALM II, wederom bij T2DM en microalbuminurie, werd bij gebruik van een hogere dosis ACE-remming en een behandelduur van één jaar geen extra verschil gevonden tussen de ACE-remmer alleen en de combinatie van een ACE-remmer en een AIIA.<sup>20</sup> Bij dit laatste onderzoek was overigens het eerste doel de verlaging van de bloeddruk en veel minder de beïnvloeding van de albuminurie.

Eigenlijk zijn aangaande het effect op eiwitverlies en de mate van bescherming van de nierfunctie tot nu toe alleen langetermijneffecten bekend van een onderzoek bij patiënten zonder diabetes mellitus met duidelijke nierfunctiestoornissen en proteïnurie. In het COOPERATE-onderzoek werd na 2,9 jaar bij combinatiebehandeling van een ACE-remmer en een AIIA bij slechts 11% van de combinatiegebruikers in vergelijking met 23% van de ACE-remmergebruikers en 23% van de AIIA-gebruikers een gecombineerd primair eindpunt (verdubbeling serumcreatinine, eindstadium nierfalen) bereikt.<sup>21</sup> Bij deze gecombineerde therapie is naar de mening van de werkgroep extra waakzaamheid wat betreft de effecten op het serumkalium aangewezen.

**Conclusies**

Niveau 3	<p>Combinatie van een ACE-remmer en een angiotensine-II-antagonist bij mensen met T2DM kan tot extra gunstige effecten leiden; of toevoegen van een AIIA nog een additief effect heeft op de bloeddruk, de albuminurie en de nierfunctie, is bij het geven van maximale doses ACE-remming niet geheel duidelijk.</p> <p><i>A2: Mogensen 2003<sup>19</sup>, Andersen 2005<sup>20</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Bij mensen zonder diabetes mellitus met duidelijke nierschade is de combinatie van ACE-remming en een angiotensine-II-antagonist gunstig voor het behoud van de nierfunctie.</p> <p><i>A2: Nakao 2003<sup>21</sup></i></p>

**Aanbeveling**

Niveau 4	<p>Overweeg bij onvoldoende effecten van een ACE-remmer of een angiotensine-II-antagonist het gebruik van de combinatie. Hoog echter eerst het individuele medicament op tot de maximaal toegestane dosis voordat er wordt gecombineerd.</p>
----------	--

*Andere antihypertensiva*

Van andere antihypertensiva zijn eveneens gunstige effecten aangetoond bij hypertensie-behandeling bij diabetes mellitus. Echter, in weinig onderzoeken is specifiek aandacht besteed aan nefropathie. Derhalve wordt volstaan met een opsomming van de onderzoeken voor zover deze in het bovenstaande nog niet genoemd zijn. Er wordt met name een uitspraak gedaan over de cardiovasculaire effecten. Binnen deze richtlijn wordt geen verder commentaar gegeven of verdere uitwerking gedaan, ook niet wat betreft de zoekstrategie.

Recentelijk is een belangrijke meta-analyse gepubliceerd waarbij de effecten van ACE-remmers en AIIA's op (progressie van) nierschade worden afgezet tegen die van andere klassen antihypertensiva.<sup>22</sup> Hierbij poneren Casas et al. dat de gunstige effecten van ACE-remmers en AIIA's met name te herleiden zijn tot de betere bloeddrukverlaging in de verschillende onderzoeken. Zij trekken daarop de conclusie dat er geen bijzondere nierbeschermende effecten van deze klassen antihypertensiva bij diabetes mellitus zouden zijn. Hoewel op deze conclusie best steekhoudende kritiek mogelijk is,<sup>23,24</sup> mag toch ook hier weer uit worden afgeleid hoe belangrijk een goede bloeddrukregulatie is bij het tegengaan van renale complicaties.

**Tabel 6** Overzicht van onderzoeken met antihypertensiva

Onderzoek	Aantal patiënten	Behandeling	Behandelingseffect op cardiovasculaire incidenten
SHEP <sup>25</sup>	583	Chloortalidon vs. placebo	Gunstig voor chloortalidon
Syst-EUR <sup>26</sup>	492	Nitrendipine vs. placebo	Gunstig voor nitrendipine
HOT <sup>27</sup>	1.501	Fdelodipine vs. andere medicamenten	Gunstig voor felodipine
CAPP <sup>28</sup>	572	Captopril vs. andere behandeling	Gunstig voor captopril
FACET <sup>29</sup>	280	Amlodipine vs. fosinopril	Gunstig voor fosinopril
STOP-2 <sup>30</sup>	719	Diuretica, bètablokker, ACE-remmer, calciumntagonist	Alle middelen gunstig
Micro-HOPE <sup>31</sup>	3.577	Ramipril vs. placebo	Gunstig voor ramipril
LIFE <sup>32</sup>	1.195	Losartan vs. atenolol	Gunstig voor losartan
ALLHAT <sup>33</sup>	12.063	Lisinopril vs. Amlodipine vs. chloortalidon	Gunstig voor chloortalidon
ANBP <sub>2</sub> <sup>34</sup>	426	Enalapril vs. HCT	Gunstig voor enalapril
UKPDS <sup>35</sup>	1.148	Intensieve vs. minder intensieve bloeddrukverlaging	Gunstig voor beide vormen van behandeling (atenolol en captopril)
ABCD <sup>36</sup>	470	Nisoldipine vs. enalapril	Gunstig voor enalapril

## Conclusie

### Niveau 1

Naast het gunstige effect op de preventie en behandeling van nierfunctieverlies hebben antihypertensiva bij mensen met diabetes mellitus gunstige effecten op de cardiovasculaire morbiditeit, en op de cardiovasculaire en totale mortaliteit. Het blijft heel belangrijk om de bloeddruk afdoende te verlagen.

A2: *Curb 1996<sup>25</sup>, Birkenhager 2000<sup>26</sup>, Hansson 1998<sup>27</sup>, Hansson 1999<sup>28</sup>, Tatti 1998<sup>29</sup>, Hansson 1999<sup>30</sup>, HOPE 2000<sup>31</sup>, Lindholm 2002<sup>32</sup>, ALLHAT 2001<sup>33</sup>, Wing 2003<sup>34</sup>, UKPDS 1998<sup>35</sup>*

A1: *Turnbull 2003<sup>37</sup> (zij het niet alleen betrekking hebbend op DM)*

## Literatuur

- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:702-9.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:129-38.
- Strippoli GF, Craig M, Schena FP, et al. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3081-91.
- Gansevoort RT, Apperloo AJ, Heeg JE, et al. The antiproteinuric effect of antihypertensive agents in diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 1992;152:2137-40.
- Rossing P, Hommel E, Smidt UM, et al. Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:S145-9.
- ALLHAT officers and coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril; the HOPE randomised trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
- Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, et al. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;303:81-7.
- Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID study group. *Lancet* 1997;349:1787-92.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

15. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D de, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
16. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
17. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-39.
18. So WY, Ozaki R, Chan NN, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on survival in 3773 Chinese Type 2 diabetic patients. *Hypertension* 2004;44:294-9.
19. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial on dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
20. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28:273-7.
21. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
22. Casas JP, Chua W, Leukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other anti-hypertensive drugs on renal outcomes: systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
23. Parving H-H, Rossing P. Letter to the editor. *Lancet* 2006;367:898-9.
24. Zeeuw D de, Lewis EJ, Remuzzi R, et al. Letter to the editor. *Lancet* 2006;367:899-900.
25. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
26. Birkenhager WH, Staessen JA, Gasowski J, et al. Effects of antihypertensive treatment on endpoints in the diabetic patients randomized in the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *J Nephrol* 2000;13:232-7.
27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
28. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-16.
29. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
30. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs on cardiovascular mortality and morbidity in elderly patients with hypertension: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *Lancet* 1999;354:1751-6.
31. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
32. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
33. ALLHAT officers and coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.

34. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:713-20.
36. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
37. Turnbull F. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.

### 6.2.3 Verdere medicamenteuze therapie ter beïnvloeding van cardiovasculair risico

Hieraan wordt binnen deze richtlijn geen aandacht besteed; deze aandacht wordt reeds ruim gegeven in de verschillende reeds uitgewerkte consensus met betrekking tot het cardiovasculair risicomanagement. Hierbij dient nog uitdrukkelijk te worden aangetekend dat een verminderde nierfunctie op zich al een duidelijk verhoogd cardiovasculair risico met zich meebrengt en een extra factor dient te zijn in de weging bij behandeling.

Dat een agressieve gecombineerde aanpak overigens zonder meer zin heeft, en niet alleen wat betreft het tegengaan van progressie van microalbuminurie, blijkt uit het onderzoek van Gaede et al.<sup>1</sup> In dit onderzoek werden T2DM-patiënten met microalbuminurie behandeld ter secundaire preventie van hart- en vaatziekte, dus met aspirine, een statine, ACE-remming gecombineerd met strikte diabetesregulatie en leefstijlverbetering (stoppen met roken, meer beweging, gezondere voeding). Dit gaf een halvering van het aantal cardiovasculaire complicaties in een periode van 7,8 jaar in dit onderzoek. Overigens bleek cholesterolverlaging met statinen bij personen met T2DM die reeds hemodialyse nodig hadden vanwege terminaal nierfalen, geen effect meer te hebben op de kans op cardiovasculaire complicaties.<sup>2</sup>

## Literatuur

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
2. Wanner C, Krane V, März, et al, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 2005;353:238-48.

## 6.3 Behandeling bij progressief en (pre)terminaal nierfalen

Bij slechter wordende nierfunctie neemt het risico van cardiovasculaire complicaties steeds verder toe, bij T1DM nog meer dan bij T2DM (mogelijk mede het effect van leefstijdsopbouw). Myocardinfarcten, (I)CVA's, en sterk progressieve perifere vaatafwijkingen

komen veel vaker voor bij patiënten met diabetes mellitus met toenemend nierfalen in vergelijking met patiënten met DM zonder nierschade (zie ook *tabel 7*). De kans om aan deze cardiovasculaire complicaties te overlijden is groot.

In Nederland is de mortaliteit bij dialysepatiënten met diabetes mellitus hoger dan bij mensen zonder diabetes mellitus (bron: RENINE<sup>1</sup>). Na niertransplantatie verbeteren de uitkomsten. In het algemeen is de prognose echter bij patiënten met diabetes mellitus ook na transplantatie slechter dan bij getransplanteerden zonder diabetes mellitus.<sup>1</sup>

Gezien de atherosclerose en neuropathie bij patiënten met diabetes mellitus, die zelfs nog kan versnellen bij toenemende nierinsufficiëntie, wordt geadviseerd om vroeger te starten met nierfunctievervangende therapie.

**Tabel 7 Diabetische complicaties die blijven bestaan en/of progressie vertonen bij (vrijwel) terminaal nierfalen**

- Retinopathie, glaucoom, cataract
- Coronair lijden, cardiomyopathie
- Cerebrovasculaire afwijkingen
- Perifere vaatafwijkingen
- Motorische en sensorische neuropathie
- Autonome neuropathie, met diabetische gastroparese, blaasontledigingsstoornissen, diarree, obstipatie, (orthostatische) hypotensie
- Myopathie
- Depressie

Zo bestaat er bij 25 tot 50% van de mensen met diabetes mellitus en uremie een gastroparese.<sup>2</sup> Ook neemt bij ernstige nierinsufficiëntie de kans op bloedingen in een door diabetische retinopathie reeds beschadigde retina fors toe. Vooral het aanleggen van een shunt voor dialyse en de aanmelding voor transplantatie moet bij voorkeur reeds gebeuren bij een klaring van rond 15 ml/min.

## Conclusies

Niveau 4	<p>Agressieve behandeling van cardiovasculaire risicofactoren is van groot belang bij progressieve nierschade.</p> <p><i>Mening van werkgroepleden, ondersteund door literatuur</i></p>
Niveau 4	<p>Vroegtijdig en adequaat starten met nierfunctievervangende behandeling is van belang.</p> <p><i>Mening van werkgroepleden, ondersteund door literatuur</i></p>

## Verwijzing

Vroege verwijzing naar een ter zake deskundige internist of nefroloog kan dit soort problemen ten dele voorkomen. Het is goed zich te realiseren dat reeds bij het dalen van de creatinineklaring beneden 60 ml/min duidelijke effecten op bijvoorbeeld de botstofwisseling kunnen optreden met op de lange termijn alle gevolgen van dien. Om die reden wordt er ook voor gepleit de eerste consultatie reeds bij een klaring van  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  te overwegen (K-DOQI-stadium 3), en zeker te effectueren bij een grens van  $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (K-DOQI-stadium 4) (als er tenminste een actief beleid ten aanzien van het progressieve nierfalen wordt overwogen).

Bij die mensen die daarvoor in aanmerking komen, kan actief anticiperen op nierfunctievervangende therapie de morbiditeit en mortaliteit in de fase van (pre)terminale nierinsufficiëntie aanzienlijk reduceren. Dit geldt zeker heel sterk bij jongere patiënten.

Voor adviezen aangaande de begeleiding van mensen met (progressieve en ernstige) nierfunctiestoornissen bestaat een aantal goede richtlijnen, uitgegeven door de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN). Vooral de predialyserichtlijn is van belang, waarbij de adviezen betrekking hebben op:<sup>3</sup>

- behandeling van de renale anemie (voorschrijven erythropoëtine en ondersteunende supplementen (onder andere oraal ijzerpreparaat);
- calcium-fosfaatstofwisseling (gebruik vroegtijdig dieetmaatregelen en/of fosfaatbinders en/of vitamine D om secundaire hyperparathyreoïdie en renale osteodystrofie tegen te gaan);
- kalium (met name door middel van dieetmaatregelen, anders medicamenteus);
- pH, bicarbonaat (gebruik van natriumbicarbonaat);
- vetstofwisselingsstoornissen (vroegtijdig starten van behandeling).

## Literatuur

1. [www.renine.nl/download/Update2005\\_data.pdf](http://www.renine.nl/download/Update2005_data.pdf).
2. Clark DW, Nowak TV. Diabetic gastroparesis. What to do when gastric emptying is delayed. *Postgrad Med* 1994;95:195,201-4.
3. Predialyse richtlijnen als onderdeel van de Richtlijnen behandeling patiënten met chronische nierinsufficiëntie (2000). Nederlandse federatie voor Nefrologie, voorheen Dialyse Groep Nederland, tweede versie 2003. [www.nefro.nl](http://www.nefro.nl) (besloten) en [www.internisten.nl/net/](http://www.internisten.nl/net/) > richtlijnen.

## 6.4 Nier- en pancreastransplantatie

Hoewel de resultaten van niertransplantatie nog steeds slechter zijn bij mensen met diabetes mellitus dan bij mensen zonder diabetes mellitus, is niertransplantatie bij daarvoor geschikte patiënten een goede behandelingsvorm. De voor diabetes karakteristieke afwijkingen kunnen na verloop van tijd echter weer in het transplantaat worden gevonden. Het ontstaan van deze afwijkingen is mogelijk tegen te gaan door het strikt

volgen van de in deze richtlijn opgenomen aanbevelingen, met name ten aanzien van de regulering van de bloeddruk alsmede de bloedglucoseregulering.

Ook hier geldt weer dat cardiale afwijkingen de belangrijkste oorzaak zijn van morbiditeit en mortaliteit in de peri- en posttransplantatieperiode. Om die reden wordt een uitgebreide cardiologische screening aanbevolen in de pretransplantatiefase. Dit mede omdat ernstige coronaire afwijkingen kunnen bestaan bij mensen met diabetes mellitus zonder specifieke klachten. Vaak is bij patiënten met diabetes mellitus die in aanmerking komen voor een transplantatie, coronaire angiografie aangewezen. Alleen bij patiënten met diabetes mellitus jonger dan 45 jaar, met een diabetesduur van minder dan 25 jaar, die nooit hebben gerookt en een normaal ECG hebben, kan coronaire angiografie achterwege worden gelaten. Echter, iedere eventuele kandidaat dient een gedegen onderzoek door de cardioloog te krijgen in zijn pretransplantatieperiode. De diepgang van het gewenste onderzoek is verschillend per transplantatiecentrum. Binnen deze richtlijn wordt dit niet verder uitgewerkt. Deze specifieke voorschriften dienen te worden opgevraagd bij het transplantatiecentrum waarmee wordt samengewerkt.

## Conclusie

Niveau 4

Een goede voorbereiding in het pretransplantatietraject is essentieel bij mensen met diabetes mellitus. Dialysecentra in Nederland hebben hiervoor speciale voorschriften.

In de beslisboom van behandelingsmogelijkheden bij nierfalen bij T1DM is pancreas-transplantatie tegenwoordig een duidelijke optie.<sup>1</sup> De opties bij pancreastransplantaties zijn: a) gecombineerd met een niertransplantatie; b) pancreastransplantatie na niertransplantatie; en c) separate pancreastransplantatie. De resultaten van de verschillende benaderingen lijken momenteel vergelijkbaar, zij het dat de separate pancreastransplantatie bij nog adequaat functionerende eigen nieren toch wel een zeldzaamheid blijft.<sup>2</sup> Als indicaties voor een separate pancreastransplantatie kunnen bijvoorbeeld worden gezien ernstige invaliderende diabetische neuropathie en niet te beïnvloeden 'hypoglycemia unawareness'.

De resultaten zijn bij een deel van de mensen zeer goed te noemen,<sup>3</sup> met vaak het bereiken van normoglykemie,<sup>4</sup> een positief effect bij het tegengaan van cardiovasculaire complicaties,<sup>5</sup> stabilisatie of zelfs vermindering van neuropathische klachten,<sup>6,7</sup> stabilisatie van oogafwijkingen,<sup>8</sup> en verbetering van de kwaliteit van leven.<sup>9</sup> Bij succesvolle separate pancreastransplantatie lijken nefropathische afwijkingen te kunnen afnemen.<sup>10</sup> Ook is er een gunstig effect op de mortaliteit.<sup>1,11</sup>

Het aantal beschikbare donatiepancreassen blijft echter in Nederland dusdanig gering dat deze optie geen soelaas zal bieden voor grotere groepen patiënten, zeker niet buiten het kader van de gecombineerde nier-pancreastransplantaties.

## Conclusie

Niveau 1	<p>(Nier-)pancreastransplantaties hebben een gunstig effect op de glucosestofwisseling en verminderen de kans op micro- en macrovasculaire complicaties.</p> <p><i>A2, B, en C: voor afzonderlijke onderzoeken</i></p> <p><i>A1: als totaalconclusie</i></p>
----------	--

## Aanbeveling

Niveau 4	Overweeg bij mensen met (pre)terminaal nierfalen en T1DM de mogelijkheid van een gecombineerde nier-pancreastransplantatie.
----------	---

## Eilandceltransplantatie

Hoewel in theorie een elegante manier om het tekort aan bètacellen op te lossen, blijft de eilandceltransplantatie momenteel een experimentele ingreep, die nog geen brede toepassing kent. De resultaten kunnen goed zijn,<sup>12</sup> maar zeker nog niet geschikt voor wijdverbreide toepassing. Het is mogelijk dat stamcel- of pancreasductaalcel-transformaties kunnen leiden tot het creëren van een ruimere beschikbare hoeveelheid bètacellen. Bij een van de presentaties tijdens de bijeenkomst van de *American Society of Nephrology* in 2005 werd overigens gesuggereerd eilandjestransplantaties te beperken tot mensen met een gewicht beneden 72 kg en een insulinebehoefte van < 0,7 EH/kg/dag, omdat anders de benodigde bètacelmasse te groot zou zijn en te veel donoren zou vergen; zelfs onder die omstandigheden wordt niet vaak op lange termijn insulineonafhankelijkheid gecreëerd.

## Literatuur

1. Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:500-15.
2. Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;233:463-501.
3. Smets YF, Westendorp RG, Pijl JW van der, et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 1999;353:1915-9.
4. Robertson RP, Sutherland DER, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 years after pancreas transplantation. *Diabetes* 1999;48:1737-40.
5. Jukema JW, Smets YF, Pijl JW van der, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:906-11.
6. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:1031-7.

7. Allen RDM, Al-Harbi IS, Morris JGL, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 1997;63:830-8.
8. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2000;9:903-8.
9. Piehlmeier W, Bullinger M, Nusser J, et al. Quality of life in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients prior to and after pancreas and kidney transplantation in relation to organ function. *Diabetologia* 1991;34(suppl 1):S150-7.
10. 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.
11. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, et al. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990;39:802-6.
12. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. National Kidney Foundation Task Force on Diabetes and Transplantation. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 2004;44:529-42.

## Hoofdstuk 7

# Speciale doelgroepen

### 7.1 (Pre)puberale periode

In tweederde van de gevallen begint T1DM vóór het 19<sup>e</sup> levensjaar. Jaarlijks worden gemiddeld bijna 500 kinderen en adolescenten als nieuwe patiënt geregistreerd. Het totale aantal patiënten in Nederland met T1DM in deze leeftijdsgroep (0-19 jaar) wordt geschat op circa 5.000.

De extra zorg bij kinderen met T1DM stijgt uit boven de noodzaak van goede metabole controle en andere zaken die bij volwassenen geaccepteerd zijn. Extra aandacht is nodig voor compliance, de puberteitsontwikkeling en de groei van patiënten in deze groep.

Het is (nog) niet bekend of microalbuminurie op de kinderleeftijd aanleiding geeft tot het zich later ontwikkelen van een manifeste diabetische nefropathie. In het verleden werd relatief weinig belang gehecht aan het zich mogelijk ontwikkelen van complicaties van T1DM bij kinderen en aan de relatie tot de kinder-/adolescentenleeftijd. Verondersteld werd dat kinderen minder gevoelig zijn voor de directe gevolgen van glycosylering en dat de aanwezigheid van geslachtshormonen pas vanaf de puberteit een bijdrage levert bij het ontstaan van complicaties, onder andere nefropathie. Hierop was het advies van de American Diabetes Association gebaseerd om pas na de puberteit te monitoren op microalbuminurie. De prevalentie van microalbuminurie is echter hoog bij kinderen en adolescenten; deze bedraagt ongeveer 20% en lijkt niet direct afhankelijk van de duur van het bestaan van de diabetes mellitus, althans niet in cross-sectionele onderzoeken. Conform de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde wordt geadviseerd om bij prepuberale start van de diabetes 5 jaar na het begin van de diabetes een monitoronderzoek op microalbuminurie te doen, of op 11 jarige leeftijd of bij start puberteit; daarna jaarlijks. Wanneer de diabetes in de puberteit is begonnen dient het onderzoek vanaf 2 jaar na de start en vervolgens jaarlijks plaats te vinden.

In de DCCT werden ook 195 adolescenten bestudeerd (leeftijd aan het begin: 13-17 jaar). Hierbij werd onomstotelijk aangetoond dat verscherpte metabole regulatie bij tieners leidt tot een risicoreductie vergelijkbaar met die van oudere patiënten.

### Conclusie

Ook bij pubers leidt goede glucoseregulatie tot een verminderde kans op microalbuminurie.

*A2: op basis van de DCCT*

## 7.2 Zwangerschap

### 7.2.1 Invloed van zwangerschap op de nier bij diabetes mellitus

Bij patiënten met diabetes gaat zwangerschap gepaard met een verhoogd risico van complicaties voor moeder en kind. Bij nefropathie liggen deze risico's nog hoger.

Tijdige voorlichting kan de prognose aanzienlijk verbeteren: begeleiding van zwangerschap bij patiënten met nefropathie moet (net als bij iedere patiënt met diabetes en zwangerschapswens) daarom al beginnen op (of voor) het moment van kinderwens, in de zin van counseling en inventarisatie van risico's bij specifiek deze patiënt. Bij zwangerschapswens moet teratogene medicatie (denk bijvoorbeeld aan ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten) worden gestaakt en dient de metabole controle te worden geoptimaliseerd alvorens het groene licht voor conceptie te geven.

In publicaties die de laatste 15 jaar beslaan, is de frequentie van aangeboren afwijkingen bij diabetische nefropathie ruim 7%. Spontane abortus (25-30%) en vroeggeboorte komen veel voor (< 37 weken: 54%; < 34 weken: 24%), evenals groeiachterstand (14%). Strikte glykemische controle verbetert de prognose. Wordt hiermee al vóór de conceptie begonnen, dan kan de bovengenoemde frequentie van spontane abortus en aangeboren afwijkingen met ruim driekwart worden gereduceerd.

De kans op pre-eclampsie is bij patiënten met diabetes mellitus en nierschade zeer hoog: 40-60%. Een zo goed mogelijke regulatie van de bloeddruk is cruciaal en bepaalt in belangrijke mate de prognose van de zwangerschap. Hierbij dient echter altijd een evenwicht te worden gevonden tussen de noodzaak van het doen dalen van de bloeddruk en de mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, zowel voor de moeder als voor het kind.

Het gebruik van ACE-remmers is bijvoorbeeld gecontra-indiceerd op grond van de kans op teratogeniciteit; voor veel van de calciumantagonisten zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar. Als relatief veilig voor het kind gelden: alfa-methyldopa, labetalol, nifedipine, prazosine en clonidine.

Een normale zwangerschap gaat gepaard met glomerulaire hyperfiltratie. Er is wel verondersteld dat deze hyperfiltratie bij diabetische nefropathie leidt tot versneld nierfunctieverlies. Hoewel voor individuele patiënten inderdaad een dergelijk versneld beloop is beschreven, werd in grotere onderzoeken géén verschil gevonden in het optreden van eindstadiumnierfalen tussen vrouwen die al of niet een zwangerschap hadden doorgemaakt bij bestaande diabetische nefropathie. Angst voor een versneld nierfunctieverlies tijdens de zwangerschap hoeft daarom geen doorslaggevende reden te zijn om van zwangerschap af te zien.

Tevoren dient aandacht te worden gegeven aan de mogelijkheid van het bestaan van coronair lijden, gezien de sterk verhoogde kans hierop bij nefropathie en de hyperdynamische circulatie die 30% toename van het hartminuutvolume vereist tijdens zwangerschap.

Follow-up op de lange termijn na zwangerschappen bij nefropathie toont een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit bij de moeders. In één Europees onderzoek was acht jaar na de zwangerschap een kwart van de moeders in dialyse en 13% was overleden. Van de kinderen bestond psychomotore retardatie bij 20%, waarvan de helft ernstig. Er zijn overigens nauwelijks recente data bekend.

## Literatuur

1. Biesenbach G, Stoger H, Zagornik J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type I diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:105-9.
2. Combs CA, Kitzmiller JL. Diabetic nephropathy and pregnancy. In: *The kidney in hypertension and diabetes mellitus*. CE Mogensen (ed); 3rd ed: 423.
3. Dicker D, Felberg D, Samuel N, et al. Spontaneous abortion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: the effect of preconceptional control. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1161-4.
4. Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87:401-9.
5. Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelecom F, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35.
6. Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, et al. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995;18:950-4.
7. Kimmerle R, Zass R-P, Cupisti S, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995;38:227-35.
8. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1180-91.
9. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;77: 846-9.

### 7.2.2 Zwangerschap na nier- dan wel nier-pancreastransplantaties

Hoewel een zwangerschap slechts zeer zelden zal voorkomen bij nierfunctievervangende behandeling door middel van dialyse, zijn er wel zwangerschappen beschreven na succesvolle transplantatie. In de National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) in de VS worden 31 ontvangers van een gecombineerde nier-pancreastransplantatie beschreven met in totaal 45 zwangerschappen. Hierbij werd 80% van de kinderen levend geboren; 53% van de bevallingen gebeurde via een keizersnede. 75% van de geboorten was prematuur (< 37 weken) met bij 57% een laag geboortegewicht (< 2.500 gram). Van de nieuwgeborenen had 53% complicaties, waarbij één van de 36 is overleden. Er bleek een kans van 8% op rejectie tijdens de zwangerschap, en een kans van 16% op verlies van het transplantaat binnen twee jaar na de bevalling. De gegevens over vrouwen die alleen een niertransplantatie hadden gekregen, zouden vergelijkbaar zijn; hierbij zijn echter geen gegevens specifiek voor patiënten met diabetes gepubliceerd.<sup>1</sup>

## Literatuur

1. Armanti FT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clinical Transplants* 2001, Cecka and Terasaki (eds). Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2001:97-105.





