

Diabetische nefropathie

Monitoring, diagnostiek en behandeling

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

Deze richtlijn is tot stand gekomen dankzij financiële steun van het ministerie van VWS via de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma “Ontwikkelen en implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen” / “Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling”.

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
Korte samenvatting van belangrijkste adviezen en veranderingen	4
Samenvatting en adviezen - uitgebreid	6
Hoofdstuk 1: algemene inleiding	
samenstelling werkgroep	13
wetenschappelijke onderbouwing / zoeken in de literatuur	13
therapeutische search	15
Hoofdstuk 2: definities	17
Hoofdstuk 3: achtergronden en epidemiologie	
3.1 pathogenese	20
3.2 epidemiologie algemeen	21
3.3 epidemiologie van terminaal nierfalen	23
3.4 epidemiologie van cardiovasculaire complicaties	23
Hoofdstuk 4: risicofactoren en mogelijkheden voor preventie	
4.1 risicofactoren	24
4.2 preventie	24
Hoofdstuk 5: monitoring, diagnostiek en differentiaaldiagnose	
5.1 monitoring en diagnostiek	26
5.2 differentiaaldiagnose	28
Hoofdstuk 6: behandeling	
6.1 dieetmaatregelen	29
6.2 medicamenteuze behandeling	
6.2.1 behandeling glucosetestwisseling	32
6.2.2 behandeling met antihypertensiva	
6.2.2.1 gebruik van medicamenten bij normotensie	33
6.2.2.2 gebruik van medicamenten bij hypertensie	34
6.2.3 verdere medicamenteuze therapie ter beïnvloeding van CV risico	40
6.3 behandeling bij progressief en (pre)terminaal nierfalen	40
6.4 nier- en pancreastransplantatie	42
Hoofdstuk 7: speciale doelgroepen	
7.1 (pre)puberale periode	45
7.2 zwangerschap	
7.2.1 invloed van de zwangerschap op de nier bij diabetes mellitus	45
7.2.2 zwangerschap na nier- dan wel nier-pancreastransplantatie	46

Voorwoord

Deze richtlijn is op een volledig verschillende wijze dan de eerdere richtlijn tot stand gekomen. Door de nieuwe manier van werken, en dankzij de samenwerking met het 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 binnen de samenvatting. Er is voor gekozen om de bewijsvoering uitgebreider aan de orde te laten komen in de daarop volgende uitgebreide verantwoording.

Dit gebeurt aangaande 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 voor die onderzoeken, die door de werkgroepleden als bijzonder belangrijk of instruerend werden beschouwd.

Bij ieder hoofdstuk treft u eveneens aan een weging van mate van bewijskracht op basis van gepubliceerde literatuur. De hiervoor gebruikte gradatie / 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, de Grauw WJC, Nijpels G, et al. Huisarts Wet 2006; 49 (3): 137-152; in juni 2006 te downloaden van de site van de NHG)

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

Namens de werkgroepleden,

Henk Biló

Korte samenvatting van belangrijkste adviezen en veranderingen

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

Wat betreft de *diagnostiek* wordt voorgesteld om in de monitoring fase gebruik te maken van spot urines (met een voorkeur voor de eerste ochtendurine), met jaarlijkse meting van de albumine / kreatinine ratio (A/C ratio). Bij tenminste twee uit drie afwijkende waarden wordt de classificatie vastgesteld als micro-albuminurie dan wel macro-albuminurie.

Daarnaast wordt voorgesteld om bij alle patiënten ieder jaar een berekening van de klaring uit te voeren middels 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 m² aan te raden om 24-uurs urine 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 direct het afkappunt voor behandeling.

Bij de *behandeling* dient 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, en voldoende bewegen). Veel van deze aspecten komen in andere consensus en standaarden aan de orde; hierop wordt behoudens op de hypertensiebehandeling en de voedingsadviezen binnen de consensus nefropathie niet verder ingegaan.

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

Algemeen behandeladvies:

Primair behandeladvies:

Bij 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 macro-albuminurie* is behandeling met een ACE-remmer geïndiceerd.

Bij T2DM

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

Bij *T2DM*, *hypertensie* en *micro- of macro-albuminurie* 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 macro-albuminurie* 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 betablokker 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

studies kan worden gevonden in Hoofdstuk 6. Voor de volgende combinaties van afwijkingen bestaan bewijzen:

Bij T1DM:

Met vaatlijden: *ACE-remmer, betablokker*

Met micro-albuminurie: *ACE-remmer*

Bij manifeste nefropathie: *ACE-remmer, betablokker*

Bij T2DM:

Zonder vaatlijden: *thiazidediureticum, ACE-remmer, betablokker, Ca-antagonist, angiotensine II-antagonist*

Met vaatlijden: *ACE-remmer, betablokker, thiazide, Ca-antagonist*

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

met micro-albuminurie: *ACE-remmer, angiotensine II-antagonist*

Bij manifeste nefropathie: *angiotensine II-antagonist*

Bij bekende LVH: *angiotensine II-antagonist*

Ongeacht het soort DM 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 zover 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-analyses blijkt dit het geval zowel voor cardiovasculaire eindpunten als voor renale eindpunten.

Een deel van de discussie aangaande het kiezen van specifieke middelen als eerste stap dan wel vervolgstap is haast semantisch te noemen: vrijwel iedere patiënt met DM en hypertensie heeft méér 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 micro-albuminurie bij T1DM na 30 jaar diabetesduur kan oplopen tot 40%. Bij mensen met T1DM en micro-albuminurie is de kans op het zich ontwikkelen van proteïnurie 9,3 maal zo hoog als bij mensen met normo-albuminurie. Ongeveer 20% van de T1DM patiënten lijken proteïnurie te hebben na 25 jaar diabetes, althans op basis van de oudere studies. 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 micro-albuminurie en 0,7% een macro-albuminurie. De jaarlijkse progressie van normo- naar macro-albuminurie bedroeg 2.0% per jaar, van micro- naar macro-albuminurie 2.8% per jaar en van macro-albuminurie naar nierinsufficiëntie 2.3% per jaar. Grofweg kon derhalve gesteld worden 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 macro-albuminurie dient het verhoogde cardiovasculaire risico in de overwegingen meegenomen te worden en zijn vroegtijdige interventies aangewezen. Daarbij wordt bedoeld het ingrijpen vanaf reeds lage waarden van micro-albuminurie.

Risicofactoren

Risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetische nefropathie zijn:

- hyperglykemie
- verhoogde bloeddruk
- toegenomen urine albumineverlies

- leeftijd
- diabetesduur
- aanwezigheid van retinopathie
- roken
- genetische factoren
- verhoogde cholesterol en triglyceriden concentraties
- mannelijk geslacht
- verhoogde homocysteïnespiegels
- aanwezigheid van cardiovasculaire morbiditeit

Aanbeveling 2 (Niveau 4)

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

Preventie

Bij T1DM leidt een zo goed mogelijke glucoseregulatie tot een vermindering van de kans op micro-albuminurie (A2). Bij T2DM leiden een zo goed mogelijke glucoseregulatie en een goede bloeddrukcontrole tot een vermindering van de kans op micro-albuminurie. ACE-remming speelt hierbij een belangrijke rol, zij het niet als enige antihypertensivum (A1, A2). Bij T2DM heeft een ACE-remmer voordelen ten opzicht 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 macro-albuminurie zo klein mogelijk te maken.

Aanbeveling 4 (Niveau 1)

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

Monitoring en diagnostiek

De albumine / kreatinine ratio in een willekeurige urineportie is als losse meting een goed screeningsinstrument (A2). De albumine / kreatinine ratio 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 gemaakt worden van de formule van Cockcroft-Gault of de MDRD (D).

Aanbeveling 5 (Niveau 4)

Jaarlijkse bepaling van de albumine / kreatinine ratio in een urineportie en schatting van de GFR is belangrijk als monitoring bij alle mensen met DM.

Aanbeveling 6 (Niveau 4)

Maak gebruik van een herhaalde meting van de urine albumine / kreatinine ratio om de ernst van het albumineverlies in de urine verder te karakteriseren. Bij een forse macro-albuminurie / proteïnurie is overstappen op een totaal eiwitbepaling noodzakelijk.

Aanbeveling 7 (Niveau 4)

Bij het bestaan van macro-albuminurie en een meer dan mild verminderde nierfunctie (klaring ≤ 60 ml/min/1,73 m²) kan worden overwogen om een 24-uurs urine met bepaling van volume, kreatinine, natrium, albumine, ureum en totaal eiwit te doen. Daarnaast dient dan ook op ander gebied analyse te gebeuren (zie ook in het onderstaande).

Differentiaal-diagnose

Indien er bij het overwegen van de diagnose diabetische nierschade geen retinopathie bestaat en/of er wel sedimentsafwijkingen zijn, dan dient een andere diagnose overwogen te worden (B1). Als er sprake is van een snelle achteruitgang van de nierfunctie, een ernstige nierschade kort na de diagnose, of een snel ontstaan van macro-albuminurie, dan dient een andere diagnose dan diabetische nefropathie overwogen te worden (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 ≤ 60 ml/min/1,73 m² bij patiënten met T1DM.

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

Aanbeveling 10 (Niveau 4)

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

Behandeling - glucosestofwisseling

Zowel bij T1DM als bij 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 macro-albuminurie dient een zo goed mogelijke glucoseregulatie 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 macro-albuminurie 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 micro-albuminurie een ACE-remmer.

Aanbeveling 13 (Niveau 3)

Start bij T2DM bij het ontstaan van micro-albuminurie 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 micro-albuminurie 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 de ALLHAT (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 aan – soms goed gefundeerde – kritiek op deze studie.

Bij T2DM met weinig tot geen nierschade (K-DOQI stadia 1 en 2) en micro-albuminurie leidt gebruik van een angiotensine II-antagonist tot een vermindering van de progressie en soms ook regressie van micro-albuminurie naar normo-albuminurie (A2). Bij T2DM en manifeste nierschade (K-DOQI stadia 3 en 4, en macro-albuminurie) 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 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 (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 nierfunctie (A2).

Naast het gunstige effect op de preventie en behandeling van nierfunctieverlies hebben antihypertensiva bij mensen met diabetes mellitus gunstige effecten op cardiovasculaire morbiditeit, en cardiovasculaire en totale mortaliteit. Heel belangrijk blijft 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 normo-albuminurie is een thiazidediureticum het middel van eerste keuze.

Aanbeveling 17 (Niveaus 2 en 3)

Bij T2DM, hypertensie, en micro-albuminurie of macro-albuminurie 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 begintdosis te worden gehanteerd. Ophogen dient mede te geschieden aan de hand van het beloop van serumkreatinine en serumkalium.

Aanbeveling 19 (Niveau 4)

Bij het starten van een RAAS-remmer dient vóór aanvang van de behandeling en binnen drie weken na de start een kalium- en kreatininecontrole 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 gecombineerd wordt. 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 DM en een indicatie voor antihypertensieve behandeling heeft méér dan één medicament nodig. Hierbij staan RAAS-remming en een lage dosis thiazidediuretica bovenaan bij de te maken keuze.

Verdere keuzen kunnen individueel gemaakt worden, mede afhankelijk van de comorbiditeit. Hierbij gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar een betablokker of een calciumantagonist.

Aanbeveling 23 (Niveau 1)

De belangrijkste manier om de kans op hart- en vaatziekten, en nierschade tegen te gaan bij DM 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

Agressieve 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 maatregelen gericht op het tegengaan van de kans op hart- en vaatziekten.

Aanbeveling 25 (Niveau 4)

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

Verwijzing

Vroege verwijzing naar een ter zake deskundig internist of nefroloog kan dit soort problemen ten dele voorkómen. Het is goed om zich te realiseren, dat reeds bij het dalen van de GFR beneden de 60 ml/min duidelijke effecten op bijvoorbeeld de botstofwisseling kunnen optreden, met op de lange termijn alle gevolgen van dien. Om die reden wordt ook 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).

Aanbeveling 26 (Niveau 4)

Overweeg verwijzing naar een gespecialiseerde internist of internist-nefroloog bij een klaring van $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$; verwijs bij een klaring van $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (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). Met name de predialyserichtlijn is van belang, waarbij de adviezen betrekking hebben op:

- behandeling van de renale anemie (voorschrijven erythropoetine en ondersteunende supplementen (zoals oraal ijzerpreparaat); streef naar Ht van 33-36%;
- calcium-fosfaat stofwisseling (gebruik vroegtijdig dieetmaatregelen en/of fosfaatbinders en/of vitamine D om secundaire hyperparathyreoïdie en renale osteodystrofie tegen te gaan);
- kalium (met name middels dieetmaatregelen, anders medicamenteus);
- pH, bicarbonaat (gebruik van natriumbicarbonaat);

- vetstofwisselingsstoornissen (vroegtijdig starten van 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 DM. Dialysecentra in Nederland hebben hiervoor speciale voorschriften (D).

Aanbeveling 28 (Niveau 4)

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

(Nier-)pancreas transplantaties 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-pancreas transplantatie.

Speciale doelgroepen

Ook bij pubers leidt goede glucoseregulatie tot een verminderde kans op micro-albuminurie (A2).

Aanbeveling 30 (Niveau 4)

Meet ook bij kinderen het albumineverlies in de urine ten minste jaarlijks.

Aanbeveling 31 (Niveau 4)

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

Hoofdstuk 1: Algemene inleiding

Doel

De doelstelling van deze consensus 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 die 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 type 1 diabetes mellitus (T1DM) als bij type 2 diabetes mellitus (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 Ballegooie, 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. Hierbij 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 hierbij gehanteerde literatuur werd bestudeerd om daaraan de bewijskracht toe te kennen op basis van het onderstaande systeem.

Ook zijn een aantal buitenlandse richtlijnen bestudeerd tijdens het samenstellen van deze richtlijn:

- Canada: www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx?1116.htm
www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx?nephropathy.htm
- UK: www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/front/RenalDisease.html
www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/front/RcgpRenal.html
www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/55/section5.html
- Nieuw Zeeland: www.nzgg.org.nz/guidelines/0036/Diabetes_full_text.pdf
- VS: 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 gebruik gemaakt 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
Studies betreffende diagnose / diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd 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 wordt 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 gebruikgemaakt zijn 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
Studies betreffende preventie en behandeling	
A1	Systematische reviews die tenminste 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 cohort onderzoek

D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
Studies betreffende etiologie en prognose	
B1	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek) van goede kwaliteit
B2	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek) 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 tenminste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau A1 of A2
Niveau 2	Gebaseerd op tenminste 2, 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 (niveau's 1 en 2) betrof de onderbouwing van de therapeutische aanbevelingen. Bij de onderdelen als 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])7
- [#4](#) Search "Diabetic Nephropathies"[MeSH]
- [#1](#) Search diabetic nephropathies

Onder andere van deze query is gebruik gemaakt 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 de 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 > hoofdstukken 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 genoemd te worden:

<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 op 22 mei 2006 de richtlijn aangenomen.

Herziening van de richtlijn

Gezien de snelle ontwikkelingen lijkt het de werkgroep van groot belang om tenminste 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 zoveel 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 gehaald zullen kunnen worden. Anderzijds betekent dit ook, dat het verstandig kan zijn in het patiëntendossier te documenteren wanneer er 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 (1) worden de volgende waarden gehanteerd wat betreft de diagnose hypertensie:

- spreekkamer bloeddruk: >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 (2).

Micro-albuminurie

Van *micro-albuminurie* (het stadium van de dreigende nefropathie, "incipient nephropathy") wordt gesproken bij:

- een verlies in de urine van 2,5 tot 25 mg albumine/mmol kreatinine bij mannen en 3,5 tot 35 mg albumine/mmol kreatinine bij vrouwen in een willekeurige urineportie, of
- 20-200 µg albumine/min in een getimedede urineportie, dan wel
- 30-300 mg albumine/24 uur in een 24-uurs urineverzameling, dan wel
- 20-200 mg/l bij ochtendurine of "spot" urine

Macro-albuminurie

Van *macro-albuminurie* (manifeste diabetische nefropathie) wordt gesproken bij:

- een albumineverlies van meer dan 25 mg albumine/mmol kreatinine bij mannen en 35 mg albumine/mmol kreatinine bij vrouwen in een willekeurige urineportie, of
- > 200 µg albumine/min in een getimedede urineportie, dan wel
- > 300 mg albumine/dag in een 24 uurs urineverzameling, dan wel
- > 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 monitoringsmethode is belangrijker dan de kleine verschillen op de grenswaarden.

Definitie en indeling van chronische nierziekten; K-DOQI richtlijn (3)

Stadium	beschrijving	GFR (ml/min/1.73m ²)
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 kreatinineklaring 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.

Formule voor nierfunctieberekening volgens Cockcroft-Gault (4)

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

, waarbij bij vrouwen dit getal nog vermenigvuldigd dient te worden 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 kreatinineklaring 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.

$$\begin{aligned} \text{Lean body weight mannen} &= 50 \text{ kg} + 0,91 * (\text{lichaamslengte (cm)} - 152,4) \\ \text{Lean body weight vrouwen} &= 45,5 \text{ kg} + 0,91 * (\text{lichaamslengte (cm)} - 152,4) \end{aligned}$$

Aangepaste Cockcroft-Gault formule:

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

MDRD4 (Modification of Diet in Renal Disease) formule voor nierfunctieberekening (3, 5-7)

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

(eGRF = estimated GFR; serum kreatinine 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 kreatinineklaring. De MDRD-formule geeft een redelijke weergave van de GFR, ook bij lage klaringen (8). 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 kreatinineklaring zinvol.

Algemene opmerkingen betreffende kreatininebepaling

De gebruikte methodiek voor kreatininebepaling heeft gevolgen voor de hoogte van het gemeten kreatinine. 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.

Referenties

- (1) <http://www.internisten.nl> > richtlijnen > cardiovasculair risicomangement > Hoofdstuk 3.
- (2) Houweling ST, Kleefstra N, Lutgers HL, Groenier KH, Meyboom-de Jong B, Bilo HJG. 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, Greene T, Rogers N, Roth D, 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 micro-angiopathie is complex en wordt multifactorieel bepaald. Zowel door hyperglykemie veroorzaakte metabole, hemodynamische, inflammatoire en rheologische factoren spelen daarbij een rol en zijn bepalend voor de typische structurele afwijkingen in de nier (1-3).

Structurele afwijkingen

Diabetische glomerulopathie wordt gekenmerkt door structurele afwijkingen bestaande uit een verdikte basaalmembraan, mesangiale expansie met accumulatie van extracellulaire matrix componenten (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 méér dan 0,5 gram eiwit/liter). Een toegenomen glomerulaire permeabiliteit ontstaat door ladingsverlies en structurele afwijkingen aan het glomerulaire filter waardoor deze doorgankelijk wordt voor albumine en in een later stadium ook grotere plasmaeiwitten, welke 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: zo'n 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- β , IGF-1, CTGF, bFGF) alsmede stimulatie van cytokinen.

Metabole veranderingen

Er bestaan verschillende goed onderbouwde theorieën welke 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 signaling pathways" (PKC, MAPK, PARP). Deze spelen een bepalende rol in het stimuleren van groeifactoren en cytokinen welke leiden tot celproliferatie en hypertrofie, ECM productie en accumulatie alsmede (geprogrammeerde) celdood.

Hemodynamische factoren

Hemodynamische hypothese

Van oudsher wordt veel belang toegekend aan de veranderingen in glomerulaire doorbloeding en intraglomerulaire druk voor het ontstaan van diabetische nefropathie. Deze zogenaamde 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, intima fibrose, proliferatie van mesangiale cellen en ECM accumulatie.

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

Genetische aspecten

Een lang bestaande slechte metabole regulatie leidt niet zonder meer tot het ontstaan van een diabetische nefropathie. Men gaat er van uit dat ten hoogste 30-40% van de mensen met diabetes mellitus “at risk” is voor de ontwikkeling van diabetische nefropathie. Onder andere wordt dit beïnvloed door familiale en raciale factoren. Op grond daarvan wordt er van uitgegaan dat genetische factoren mede een bepalende rol spelen bij de predispositie voor diabetische 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 kandidaatgenen hebben, in overigens te kleine populatiestudies, nog geen overtuigende relatie laten zien met het ontstaan van diabetische complicaties. Onder andere polymorfismen van het angiotensine-convertering enzym (ACE) gen, het angiotensinogeen gen en het angiotensine II type 1 receptor gen 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 populatiestudies met meerdere aangedane familieleden (zogenaamde doubletten of tripletten) zijn nodig om inzicht te krijgen in de genetische factoren welke 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.

Referenties

- (1) Veldman BA, Vervoort G. Pathogenesis of renal microvascular complications in diabetes mellitus. *Neth J Med* 2002;60(10):390-6.
- (2) Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615-25.
- (3) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813-20.

3.2 Epidemiologie algemeen

De cumulatieve incidentie van micro-albuminurie bij T1DM na 30 jaar diabetesduur kan oplopen tot 40% (1-3). Bij mensen met T1DM en micro-albuminurie is de kans op het zich ontwikkelen van macro-albuminurie 9,3 maal zo hoog als bij mensen met normo-albuminurie (4). Ongeveer 20% van de T1DM patiënten lijken manifeste proteïnurie (macro-albuminurie) te hebben na 25 jaar diabetes, althans op basis van de oudere studies (1-3).

De prevalentie van manifeste diabetische nefropathie lijkt echter bij T1DM mellitus 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 macro-albuminurie en van (in een later stadium) nierfalen (5,6). Recente gegevens van de USRDS suggereren overigens een plateau in de incidentie, althans in de situatie in de VS. Bij patiënten met een 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 micro-albuminurie naar macro-albuminurie en vervolgens nierinsufficiëntie is beschreven in een observationele studie bij 5097 patiënten met een nieuw ontdekte diabetes mellitus type 2 in de leeftijd van 25-65 jaar welke werden ingesloten in de UKPDS (niet geblindeerde studie naar het effect van een strikte glykemische en bloeddruk controle) (7). Patiënten met op dat moment al een bekende nierinsufficiëntie en patiënten met een myocardinfarct werden uitgesloten. 81,9% van de patiënten was blank. Micro-albuminurie werd gedefinieerd als een albumineconcentratie in ochtendurine van 50-299 mg/l bij twee opeenvolgende jaarcontroles. Macro-albuminurie als een albumineconcentratie in ochtendurine ≥ 300 mg/l bij twee opeenvolgende jaarcontroles. Nierinsufficiëntie werd gedefinieerd als een serum kreatinine > 175 $\mu\text{mol/l}$ bij twee opeenvolgende jaarcontroles of de start van dialyse. Bij diagnose had 6,5% van de patiënten een micro-albuminurie en 0,7% een macro-albuminurie. De jaarlijkse progressie van normo- naar micro-albuminurie bedroeg 2,0% per jaar, van micro- naar macro-albuminurie 2,8% per jaar en van macro-albuminurie naar nierinsufficiëntie 2,3% per jaar.

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

Referenties

- (1) Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988;296:156-60.
- (2) Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, 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, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. 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. [Microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus in general practice]. *Ned Tijdsch Geneesk* 2004;148:2026-30.
- (6) de Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van Gerwen WH, Verstappen M, van den Hoogen HJ, Willems JL, van Weel C. Microalbuminuria 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)(1). 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 DM op totale dialysepopulatie

Nederland	16%	België	30%
Frankrijk	19%	Zweden	31%
Italië	19%	Duitsland	33%
UK	21%	Canada	43%
Spanje	26%	VS	52%

Lameire, EASD 2004

Waardoor deze forse verschillen ontstaan tussen de verschillende Westerse landen, is niet duidelijk. Op de DOPPS databasis kan worden ingeschreven (2). Overigens betreft de toename met name patiënten met T2DM; bij patiënten met T1DM lijkt er sprake van een afname van de incidentie over de afgelopen veertig jaar (3).

Referenties

- (1) www.renine.nl/download/Update2005_data.pdf
- (2) www.dopps.org/data_request.aspx
- (3) Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop P-H, Grönhagen-Riska C. 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 micro-albuminurie hebben een twee- tot viermaal hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (1). De vierjaars mortaliteit van T2DM patiënten met micro-albuminurie kan oplopen tot 32%; 50% van de patiënten met T2DM en macro-albuminurie is na vier jaar overleden (2,3). Bij het aanwezig zijn van proteïnurie en hypertensie bij T2DM is de gestandaardiseerde mortaliteitsratio bij mannen vijfvoudig verhoogd en bij vrouwen achtvoudig (4). Bij T1DM met proteïnurie en hypertensie is deze ratio nog dramatischer: bij mannen elfvoudig verhoogd, bij vrouwen achttienvoudig (4).

B1

Het aanwezig zijn van micro- of macro-albuminurie is geassocieerd met een (sterk) verhoogd cardiovasculair risico
(B1 voor referentie 1-4)

Referenties

- (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, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. 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, Fuller JH. 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 (1); (de klassieke cardiovasculaire risicofactoren, die ook aparte aandacht behoeven (naast de behandeling van de diabetes mellitus per sé), staan weergegeven in cursief):

- hyperglykemie
- *verhoogde bloeddruk*
- toegenomen urine albumineverlies
- leeftijd
- diabetesduur
- aanwezigheid van retinopathie
- *roken*
- genetische factoren
- *verhoogde cholesterol en triglyceriden concentraties*
- mannelijk geslacht
- verhoogde homocysteïnespiegels
- *aanwezigheid cardiovasculaire morbiditeit (2)*

Zie ook het overzicht aangaande de pathogenese.

Referenties

- (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;21:1096-1101.

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 normo-albuminurie als bij micro-albuminurie, en zowel bij mensen met T1DM als bij mensen met T2DM. In de DCCT bleek een verschil in HbA1c van 7,0% vs 9,0% na 6,5 jaar te resulteren in een 39% *relatief* lagere kans op het optreden van micro-albuminurie en een 54% lagere kans op het manifest worden van macro-albuminurie (1). In de UKPDS bleek bij T2DM en een verschil in HbA1c van 7,0 vs 7,9% na 12 jaar een *absolute* vermindering van 11% qua kans op micro-albuminurie, en van 3,5% qua macro-albuminurie. Ook werd de kans op verdubbeling van het serum kreatinine 2,5% kleiner (2).

Bij normo-albuminure normotensieve patiënten met T1DM zijn er drie studies waarbij het geven van ACE-remming significant minder (exercise-induced) micro-albuminurie opleverde (3-5). Echter er zijn geen kosteneffectiviteitsstudies bekend en gezien het grote aantal NNT lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat er op dit moment onvoldoende aanwijzingen zijn om bij normotensieve normo-albuminure type 1 patiënten ACE-remmers te geven.

Ook een goede bloeddrukcontrole leidt tot een vermindering van de kans op micro-albuminurie bij T2DM. Wederom in de UKPDS bleek bij een bloeddrukverschil van 144/82 vs 154/87 mmHg een absolute vermindering van de kans op micro-albuminurie van 8% (6). In de HOPE-studie bleek toevoeging van een ACE-remmer gedurende 4,5 jaar bij T2DM de kans op macro-albuminurie met 24% te verkleinen (7).

In de ABCD trial werd aangetoond dat zowel de ACE-remmer enalapril als de calciumantagonist nisoldipine de kans op het ontstaan van micro-albuminurie verminderde met 20% en 23%, zij het

dat bij gebruik van nisoldipine vaker sprake was van het optreden van een fataal of niet-fataal myocardinfarct (8).

Bij een meta-analyse lijkt het gebruik van RAAS remming, en met name ACE-remming, voordelen te bieden (9,10).

A2	Bij T1DM leidt een zo goed mogelijke glucoseregulatie tot een vermindering van de kans op micro-albuminurie. (A2 voor referentie 1)
A1	Bij T2DM leiden een zo goed mogelijke glucoseregulatie en een goede bloeddrukcontrole tot een vermindering van de kans op micro-albuminurie. ACE-remming speelt hierbij een belangrijke rol, zij het niet als enige antihypertensivum. (A2 voor referentie 2,6,7 ;A1 voor referentie 10)
A2	Bij T2DM heeft een ACE-remmer voordelen ten opzicht van een calciumantagonist bij het verminderen van de kans op het optreden van een myocardinfarct. (A2 voor referentie 8)

Referenties

- (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(8):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(2):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(9068):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, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. 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, Schena FP, Craig JC. 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 uren urine niet noodzakelijk. Als een betrouwbare monitoringmethode wordt beschouwd het meten van de albumineconcentratie of de albumine/kreatinine ratio (A/C-ratio), bij voorkeur in de ochtendurine (er kan echter ook gebruik gemaakt worden van een urineportie, geloosd tijdens het bezoek aan de praktijk) (1).

Standaardisatie is hierbij van groot belang (2).

Monitoring op dit niveau kan alleen maar betrouwbaar plaatsvinden met klinisch chemische methoden. De huidige op de markt zijnde strips voor het bepalen van micro-albuminurie 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 (o.a. 3). Voor het ontdekken van macro-albuminurie zijn strips wel te gebruiken (4,5).

Een albumineconcentratie beneden de 20 mg/l, een albumine/kreatinine 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 "getimedede" urine) kunnen als normaal worden beschouwd.

Hoewel micro-albuminurie een duidelijke risico-indicator is voor het uiteindelijk ontwikkelen van manifeste diabetische nefropathie, kan een spontane vermindering van albumineverlies in de urine ook optreden (6,7).

Als er bij een verder stabiele patiënt zonder specifieke andere aandoening een abnormale A/C-ratio binnen de micro-albuminurie grenzen is vastgesteld (zie definities), dan dient er tenminste 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 weer herhaald te worden. Twee van drie abnormale waarden zijn bepalend voor de mate van albuminurie.

Bij het bestaan van een abnormale A/C-ratio passend bij macro-albuminurie kan het ondanks de betrouwbaarheid van de MDRD raadzaam zijn om een 24-uurs urine verzameling te laten doen, ondanks het feit dat de op deze manier bepaalde kreatinineklaring niet altijd betrouwbaar is (gezien onder andere de problemen bij het sparen) (8). 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-uurs urine. Uiteraard zijn deze acties pas echt zinvol, als er ook overwogen wordt in te grijpen op het nierfunctieverlies.

De A/C-ratio kan verhoogd zijn bij andere aandoeningen dan diabetische nefropathie, zoals forse inspanning (9), koorts (10), een urineweginfectie, hartfalen (11), forse cardiovasculaire schade, menstruatie, een (ernstig) verhoogde bloeddruk of een ontregeling van de glucoseregulatie (12,13). 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 / kreatinineklaring

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 geschat worden (zie definities).

Een serum kreatinewaarde op zich is onvoldoende om de nierfunctie te kunnen inschatten (14). Mensen kunnen tot 50% van hun klaring verliezen voordat serum kreatinewaarden verhoogd raken (15). Veelal blijven patiënten asymptomatisch totdat meer dan 75% van de nierfunctie verloren is geraakt.

De werkgroep is van mening, dat bij iedere patiënt met diabetes mellitus éénmaal per jaar een klaringsberekening dient plaats te vinden, en bij mensen met manifeste nefropathie (macroalbuminurie) lijkt tenminste éénmaal per zes maanden te adviseren.

A2	De albumine / kreatinine ratio in een willekeurige urineportie is een goede monitoring methode (A2 voor referentie 1,2)
B	De albumine / kreatinine ratio in een willekeurige urineportie (bij voorkeur eerste ochtendurine) is als herhaalde meting een goed instrument voor de classificatie van ernst van (micro)albuminurie (B voor referentie 3)
D	Jaarlijkse berekening van de GFR als maat voor de nierfunctie is noodzakelijk, en bij progressief nierfunctieverlies meer frequent. Er kan hierbij gebruik gemaakt worden van een formule als de Cockcroft-Gault of de MDRD4. (mening van werkgroepleden, deels gesteund door literatuur)

Referenties

- (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, WJC de Grauw WJC. Methoden van urine verzameling voor het bepalen van micro-albuminurie: tijd voor consensus. *NTvG* 2004;148:2012-6.
- (3) Le Floch JP, Marre M, Rodier M, Passa P. Interest of Clintek Microalbumin in screening for microalbuminuria: results of a multicentre study in 302 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001;27(1):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, Fuller JH. 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(1-3):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) de Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van Gerwen WH, Verstappen M, van den Hoogen HJ, Willems JL, van Weel C. 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 micro-albuminuria 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 veroorzaakt worden door andere nieraandoeningen. Een dergelijke mogelijkheid dient te worden overwogen, als er bijvoorbeeld geen retinopathie of neuropathie wordt gevonden (1,2). 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 het feit of dit nu een microscopische dan wel een macroscopische hematurie is (3). Zeker als er ook aanwijzingen zijn voor een systeemziekte dient eerst verder naar een andere oorzaak gezocht te worden (4). Verder moet er aan een andere oorzaak dan diabetes gedacht worden bij een snel ontstane macro-albuminurie of proteïnurie, of een snelle stijging van het serum kreatinine (2,5), een hoog serum kreatinine 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 (2).

B1	Indien er bij het overwegen van de diagnose diabetische nierschade geen retinopathie bestaat en/of als er sedimentsafwijkingen zijn, dan dient een andere diagnose overwogen te worden. (B1 voor referenties 1-3, C voor referenties 4 en 5)
----	---

D	Als er sprake is van een snelle achteruitgang van de nierfunctie, een ernstige nierschade kort na de diagnose, of een snel ontstaan van macro-albuminurie of proteïnurie, dan dient een andere diagnose dan diabetische nefropathie overwogen te worden. (mening van werkgroepleden)
---	---

Referenties

- (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 20-25 kg/m² en een middelomtrek voor mannen < 94 cm en voor vrouwen < 80 cm. Bij een BMI ≥ 25 kg/m² 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 (1). Overgewicht is ook een risicofactor voor micro-albuminurie 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*: uitgangspunt zijn de Richtlijnen Gezonde Voeding, volgens de Nederlandse Voedingsnormen (2,3)

Vetten:

Gemiddeld genomen is de vetconsumptie van de Nederlandse bevolking (met en zonder diabetes) te hoog en bevat de voeding teveel verzadigd vet (14,5 energie% van de totale energiebehoefte (4) in plaats van de aanbevolen 10 energie%). Deze voedingssamenstelling bevordert het ontwikkelen van ongunstige serumlipidenwaarden en daarmee de kans op hart- en vaatziekten. Daarom is het van belang om 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 opgemerkt te worden dat bij verdergaand nierfunctieverlies de insulinebehoefte lager wordt, waarmee rekening gehouden dient te worden in de dieetbehandeling.

Eiwit:

De eiwitname van de Nederlandse bevolking ligt tussen de 15-20 energie% van de totale energiebehoefte en is hoger dan de aanbeveling van 10 energie% (4).

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 (5). Echter, de lange termijn effecten van een hoge eiwitname op het ontwikkelen van diabetische nefropathie zijn nog onvoldoende onderzocht, waardoor het advies wordt gegeven om een eiwitname <20 energie% na te streven bij patiënten met DM waarbij nog geen sprake is van micro-albuminurie.

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

Eiwitname bij micro-albuminurie

Studies 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 (5). Naar het effect van een reductie van de eiwitname bij T2DM en micro-albuminurie zijn weinig studies gedaan. Pijls et al. (6) geeft in zijn onderzoek aan dat op de lange termijn een eiwitbeperking bij T2DM en micro-albuminurie ter preventie of vertraging van nierschade geen effect heeft. Hierbij dient wel opgemerkt te worden 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 macro-albuminurie

Uit onderzoeken komt naar voren dat bij T1DM en macro-albuminurie een inname van minder dan 0,8 gram eiwit / kg lichaamsgewicht de progressie naar terminaal nierfalen vertraagd kan worden en de beste balans geeft tussen het gewenste effect en de compliance (7,8,9,10).

A1	Bij T1DM en macro-albuminurie wordt de progressie van nierinsufficiëntie vertraagd door een eiwitbeperkt dieet. (A1 voor referenties 7,8 en 9; A2 voor referenties 6,10 en 11)
----	---

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

Beperking van de eiwitname 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 t.o.v. hun huidige inname. Uit de onderzoeken blijkt dat het moeilijk is om een reductie van de eiwitname 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, BMI > 27, wordt het gewicht gehanteerd dat past bij een BMI van 27 ("Best Clinical Practice").

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

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

Plantaardig versus dierlijk eiwit:

Studies die het effect van plantaardig versus dierlijk eiwit onderzocht hebben, tonen verschillende uitkomsten. Mogelijk heeft plantaardig eiwit een gunstige werking op markers die een rol spelen bij diabetische nefropathie, zoals bijvoorbeeld het verbeteren van het lipidenprofiel (12,13,14).

Ondersteunende adviezen bij behandeling van hypertensie:

Bij hypertensieve patiënten met diabetische nefropathie is een natriumbeperring van 2400 mg / dag (overeenkomend met 6 gram keukenzout, een "lichte natriumbeperring") geïndiceerd ter ondersteuning van de hypertensiebehandeling en bij vochtretentie. Het effect van natriumbeperring is groter bij "zoutgevoelige" patiënten, wat vaak voorkomt bij DM patiënten (15,16,17). Ook bij gebruik van ACE-remmers is het instellen van een natriumbeperring zinvol, omdat zowel het bloeddrukverlagende als het antiproteïnurie effect van ACE-remming door natriumbeperring 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 (18,19).

Door de eiwitname 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 2000-2400 mg in de voeding nagestreefd kan worden,

waarbij zoveel mogelijk geprobeerd wordt een adequate voeding te waarborgen. Regelmatige follow-up van een diëtist is nodig om de voedselinname en de voedingstoestand 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 gedekt wordt 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 overwogen te worden (dieetbehandelingsrichtlijnen bij hemodialyse en peritoneaaldialyse, artsenswijzer)(19).

D	Natriumbepanking gecombineerd met gezonde voeding is belangrijk. Vroegtijdige dieetaanpassingen bij progressief nierfalen zijn belangrijk. (mening van werkgroepleden, gesteund door literatuur)
---	---

Advies Niveau 4	Een zo gezond mogelijke voeding gecombineerd met een natriumbepanking is in alle stadia van diabetische nierschade van belang.
--------------------	--

Referenties

- (1) Voedingsrichtlijnen bij diabetes, werkgroep "Voedingsrichtlijnen" van de Nederlandse Diabetes Federatie, herziene versie 2003 www.diabetesfederatie.nl/Publicaties.htm en www.nvdietist.nl/artsenswijzer/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. International Journal of Obesity 1992;16:397-415.
- (4) Hulshof K.F.A.M., Kistemaker C., Bouman M., De inname van energie en voedingsstoffen door Nederlandse bevolkingsgroepen – Voedselconsumptiepeiling 1997-1998, TNO rapport V98.805, TNO Voeding Zeist, 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) Pijls LT, de Vries H, Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Eur Journal Clinical Nutrition 2002;56(12):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, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. Am J Kid Dis 1998;31:954-61.
- (9) Pedrini MT, Levey AS, 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. Journal of Renal Nutrition 2004;14(4):208-13.
- (12) Zhan, et al, Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile, Am Journal of Clinical Nutrition 2005;81(2):397-408.
- (13) Wheeler et al, Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 DM and microalbuminurie, Diabetes Care 2002;25:1277-87.

- (14) Teixeira 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, *Journal Nutrition* 2004;134(8):1874-80.
- (15) Cutler JA, Follmann D, Randomized trials of sodium restriction: an overview, *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl 1):643S-51S.
- (16) Sacks FM, Svetkey LP, et al: Effect 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 peritoneaaldialyse en hemodialyse: www.nvdietist.nl/artsenwijzer/index.html onder "nierziekten".

6.2 Medicamenteuze behandeling

6.2.1 Behandeling glucosetofwisseling

Een zo goed mogelijke metabole controle als middel ter preventie van progressie van nierschade heeft zonder meer zijn nut bewezen, zowel bij normo-albuminurie als bij micro-albuminurie, zowel bij T1DM als bij T2DM (1-7).

Of strikte metabole controle nog zin heeft bij macro-albuminurie (althans als het gaat om de progressie van nierfalen), is voorsnog de vraag, zij het dat er bij goede glucoseregulatie ook gunstige effecten op andere complicaties verwacht mogen worden. 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 (8).

A1	Zowel bij T1DM als bij T2DM zal een goede glucosecontrole bijdragen aan de preventie cq vertraging van het ontstaan van nefropathie. (A1 en A2 voor referenties 1-7)
----	---

Referenties

- (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, Lauritzen T, Deckert T. 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, Dahl-Jorgensen K. 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, Goetz FC, Mauer M. 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 micro-albuminurie of macro-albuminurie, ook bij normotensieve patiënten. Dit geldt bij zowel T1DM (1,2) als bij T2DM (3).

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 (1) en 18% na 24 maanden (2).

Het lange termijn effect van ACE-remming is bij T2DM met name onderzocht bij mensen beneden de 50 jaar aan het begin van de studie (3). Hierbij is naast het effect op de progressie van urine albumineverlies ook een gunstig effect op het behoud van nierfunctie vastgesteld (4).

Er is voldoende overtuigend bewijs dat ACE-remming de progressie van micro-albuminurie naar macro-albuminurie kan uitstellen en de regressie naar normo-albuminurie kan bevorderen. Onduidelijk is of dit ook leidt tot een vermindering van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor nierfunctievervangende therapie (5-10).

A1	Bij T1DM wordt bij gebruik van een ACE-remmer en bloeddrukken van 122/73-79 mmHg de kans op het ontstaan van micro- of macro-albuminurie verkleind. (A1 voor referenties 1 en 2)
A2	Gebruik van een ACE-remmer door mensen met T2DM beneden de 50 jaar leidt tot een vermindering van progressie van nierschade. (A2 voor referenties 3 en 4)
A2	Gebruik van een ACE-remmer door mensen met T2DM leidt tot een vermindering van progressie van albumineverlies in de urine. (A2 voor referentie 3)

Referenties

- (1) Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. 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, Bental T, Katz B, Lishner M. 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, Lishner M. 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, Abad E, Reverter JL, Johnston S, 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 te HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- (9) Tan KC, Chow WS, Ai VH, Lam KS. 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, Schena FP, Craig JC. 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 (1-3).

Gebruik van ACE-remmers

Bij T1DM

Bij patiënten met T1DM en macro-albuminurie / proteïnurie bleek nierfunctiebescherming bij gebruik van een ACE-remmer en een gemiddelde behaalde bloeddruk van 130/80 mmHg (4). In de Lewis-studie 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 (5).

ACE-remmers zijn meer effectief dan andere antihypertensiva bij het verminderen van de kans op het optreden van een micro-albuminurie (6) en het verminderen van de (micro)albuminurie (7). 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 (8). Een van de therapiedoelen kan derhalve naast de bloeddrukverlaging ook het verlagen van de (micro)albuminurie zijn.

Bij T2DM

Bij de ALLHAT studie bij T2DM en hypertensie bleek gebruik van een thiazidediureticum tenminste vergelijkbare resultaten te hebben op de kans op met name cardiovasculaire complicaties als het gebruik van een ACE-remmer of een calciumantagonist (9).

Behandeling met een ACE-remmer als additionele therapie gedurende 4,5 jaar bij T2DM met micro-albuminurie 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 (1,10). Dergelijke effecten werden overigens ook waargenomen bij mensen met T2DM en normo-albuminurie, zij het dat ook bij de HOPE-studie steeds weer werd gewezen op de mogelijke effecten van het aanwezige bloeddrukverschil tussen de ACE-remmer gebruikers en de niet-ACE-remmer gebruikers.

De meeste studies met ACE-remmers zijn uitgevoerd met de hogere doses ACE-remmers (1,4,5,11,12).

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

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

A2	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 voor referentie 4)
A1	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, zie in het onderstaande). Dit effect is niet alleen bloeddrukgebonden. (A1 voor referenties 5-7)
A2	Gebruik van een thiazidediureticum bij T2DM met hypertensie heeft tenminste een vergelijkbaar effect als het gebruik van een ACE-remmer of een calciumantagonist. (A2 voor referentie 9)
A2	Gebruik van een ACE-remmer bij T2DM met hypertensie en normo- of micro-albuminurie is geassocieerd met een vermindering van de kans op progressie van nierschade en hart- en vaatziekten. (A2 voor referentie 1)

Gebruik van angiotensine II-antagonisten (AIIA)

Ook voor AIIA's zijn gunstige resultaten aangetoond, echter met name bij T2DM. In één studie werd bij het gebruik van 300 mg irbesartan door patiënten met T2DM en micro-albuminurie een vermindering van de absolute kans op progressie naar macro-albuminurie aangetoond van 5% vs 15% bij placebo (13). Dit renoprotectieve effect was onafhankelijk van de mate van bloeddrukverlaging.

Bij het reeds bestaan van diabetische nefropathie bij T2DM met macro-albuminurie en een verminderde nierfunctie werd door gebruik van irbesartan gedurende 2,6 jaar de absolute kans op het verdubbelen van het serum kreatinine verkleind van 25% tot 17% (14).

Bij een vergelijkbare studie bleek bij gebruik van losartan gedurende 3,4 jaar bij 22% een verdubbeling van het serum kreatinine op te treden, dit in vergelijking met 26% in de placebogroep (15). Er werd bij beide studies geen verschil gevonden tussen het gebruik van een AIIA en placebo wat betreft het risico op cardiovasculaire mortaliteit.

A2	Bij T2DM met weinig tot geen nierschade (K-DOQI stadia 1 en 2) en micro-albuminurie leidt gebruik van een angiotensine II-antagonist tot een vermindering van de progressie en soms ook regressie van micro-albuminurie naar normo-albuminurie. (A2 voor referentie 13)
----	---

A1	Bij T2DM en manifeste nierschade (K-DOQI stadia 3 en 4, en macro-albuminurie) leidt het gebruik van een angiotensine II-antagonist tot een minder grote kans op progressie van nierschade. (A1 voor referenties 14 en 15)
----	--

ACE-remming vs AIIA

Er is één lang lopende vergelijkende studie gedaan bij mensen met T2DM en met name micro-albuminurie en een nog redelijke tot goed intact zijnde nierfunctie (16). Bij deze studie bleek na 5 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 vs AIIA werd geconcludeerd, dat ACE-remming de mortaliteit wel beïnvloedde, dit in tegenstelling tot de AIIA's, en dat de renale effecten vergelijkbaar waren (17). Er ontbreken vooralsnog rechtstreekse vergelijkingen bij mensen met DM en meer voortgeschreden nefropathie.

In een observationele studie bij T2DM in Hongkong (3773 mensen, gemiddelde follow-up 35,8 maanden; 54,9% normo-albuminurie, 28,1% micro-albuminurie, 17,0% macro-albuminurie) 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 (18). Opvallend in deze analyse was, dat deze effecten waarneembaar waren bij mensen met micro- en macro-albuminurie (bij macro-albuminurie het meest evident) en niet bij T2DM en normo-albuminurie. 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 observationele studie qua bewijskracht niet voldoende invloed heeft om de gegeven adviezen diepgaand te beïnvloeden.

A2	Bij een vergelijkend onderzoek zijn de effecten op het behoud van de nierfunctie bij mensen met T2DM en weinig nierschade vergelijkbaar van een ACE-remmer en een angiotensine II-antagonist. (A2 voor referentie 16)
----	--

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 AII-antagonist met een ACE-remmer werd gegeven in een korte termijn studie (24 weken) bij T2DM en micro-albuminurie, leverden aanwijzingen voor het nut van combinatiebehandeling. Door combinatie van beide medicamenten werd een groter effect gevonden op de bloeddruk en het eiwitverlies (19). Echter, in de CALM II, wederom bij T2DM en micro-albuminurie, 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 (20). Bij deze laatste studie 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 lange termijn effecten bekend van een studie bij patiënten zonder diabetes mellitus met duidelijke nierfunctiestoornissen en proteïnurie. In de COOPERATE studie 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-remmer gebruikers en 23% van de AIIA gebruikers een gecombineerd primair eindpunt (verdubbeling serum kreatinine, eindstadium nierfalen) bereikt (21). Bij deze gecombineerde therapie is naar de mening van de werkgroep extra waakzaamheid wat betreft de effecten op het serum kalium aangewezen.

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 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. (A2 voor referenties 19 en 20)
----	--

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 nierfunctie. (A2 voor referentie 21)
----	--

Advies 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 gecombineerd wordt.
-----------------	---

Andere antihypertensiva

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

Recent is een belangrijke meta-analyse gepubliceerd (22), waarbij de effecten van ACE-remmers en AIIA's op (progressie van) nierschade worden afgezet tegen die van andere klassen antihypertensiva. 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 studies. 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 (23,24), mag toch ook hier weer uit worden afgeleid hoe belangrijk een goede bloeddrukregulatie is bij het tegengaan van renale complicaties.

Trial	Aantal patiënten	Behandeling	Behandelingseffect op cardiovasculaire incidenten
SHEP (25)	583	Chloorthalidon versus placebo	Gunstig voor chloorthalidon
Syst-EUR (26)	492	Nitrendipine versus placebo	Gunstig voor nitrendipine
HOT (27)	1501	Felodipine versus andere medicamenten	Gunstig voor felodipine
CAPPP (28)	572	Captopril versus andere behandeling	Gunstig voor captopril
FACET (29)	380	Amlodipine versus fosinopril	Gunstig voor fosinopril
STOP-2 (30)	719	Diuretica, beta-blokker	Alle middelen gunstig
Micro-HOPE (31)	3577	ACE-remmer, Ca-antagonist	
		Ramipril versus placebo	Gunstig voor ramipril
LIFE (32)	1195	Losartan versus atenolol	Gunstig voor losartan

ALLHAT (33)	12063	Lisinopril vs amlodipine vs chloorthalidon	Gunstig voor chloorthalidon
ANBP2 (34)	426	Enalapril versus HCT	Gunstig voor enalapril
UKPDS (35)	1148	Intensieve versus minder intensieve bloeddrukverlaging	Gunstig voor beide vormen van behandeling (atenolol en captopril)
ABCD (36)	470	Nisoldipine versus enalapril	Gunstig voor enalapril

A1	Naast het gunstige effect op de preventie en behandeling van nierfunctieverlies hebben antihypertensiva bij mensen met diabetes mellitus gunstige effecten op cardiovasculaire morbiditeit, en cardiovasculaire en totale mortaliteit. Heel belangrijk blijft om de bloeddruk afdoende te verlagen. (A2 voor referenties 25-36; A1 voor referentie 37, zij het niet alleen betrekking hebbend op DM)
----	---

Referenties

- (1) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
- (2) Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:702-9.
- (3) 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.
- (4) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- (5) Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:129-38.
- (6) Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3081-91.
- (7) Gansevoort RT, Apperloo AJ, Heeg JE, De Jong PE, De Zeeuw D. The antiproteinuric effect of antihypertensive agents in diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 1992;152:2137-40.
- (8) Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving H. Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:S145-9.
- (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.
- (10) Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril; the HOPE randomised trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
- (11) Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;303:81-7.
- (12) 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.

- (13) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- (14) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. 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, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. 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, Schena FP, Craig JC. 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, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of 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, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. 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, Takada M, Kayano T, Ideura T. 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 antihypertensive 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) De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi R, Brenner BM, Cooper ME. 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, de Leeuw PW. 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, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. 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, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. 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(7):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 het cardiovasculaire risico

Hieraan wordt binnen deze consensus 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 aangetekend te worden, dat een verminderde nierfunctie op zich al een duidelijk verhoogd cardiovasculair risico met zich meebrengt, en een extra factor dient te zijn in de wegging bij behandeling.

Dat een agressieve gecombineerde aanpak overigens zonder meer uitmaakt, en niet alleen wat betreft het tegengaan van progressie van micro-albuminurie, blijkt uit de studie van Gaede et al (1). In dit onderzoek werden T2DM patiënten met micro-albuminurie behandeld als *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 statines bij T2DM, die reeds hemodialyse nodig hadden vanwege terminaal nierfalen, geen effect meer te hebben op de kans op cardiovasculaire complicaties (2).

Referentie

- (1) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. 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 leeftijdsopbouw). 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). 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, 1). Na niertransplantatie verbeteren de uitkomsten. In het algemeen echter is de prognose bij patiënten met diabetes mellitus ook na transplantatie slechter dan bij getransplanteerden zonder diabetes mellitus (1).

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: diabetische complicaties, die blijven bestaan en/of progressie vertonen bij (vrijwel) terminaal nierfalen

- retinopathie, glaucoom, cataract
- coronairlijden, 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 (2).

Ook neemt bij ernstige nierinsufficiëntie de kans op bloedingen in een door diabetische retinopathie reeds beschadigde retina fors toe. Met name het aanleggen van een shunt voor dialyse en de aanmelding voor transplantatie moet bij voorkeur reeds gebeuren bij een klaring van rond de 15 ml/min.

D	Agressieve behandeling van cardiovasculaire risicofactoren is van groot belang bij progressieve nierschade. (mening van werkgroepleden, ondersteund door literatuur)
D	Vroegtijdig en adequaat starten met nierfunctievervangende behandeling is van belang. (mening van werkgroepleden, ondersteund door literatuur)

Verwijzing:

Vroege verwijzing naar een ter zake deskundig internist of nefroloog kan dit soort problemen ten dele voorkómen. Het is goed om zich te realiseren, dat reeds bij het dalen van de kreatinineklaring beneden de 60 ml/min duidelijke effecten op bijvoorbeeld de botstofwisseling kunnen optreden met op de lange termijn alle gevolgen van dien. Om die reden wordt ook gepleit de eerste consultatie reeds bij een klaring van < 60 ml/min/1,73 m² te overwegen (K-DOQI stadium 3), en zeker te effectueren bij een grens van ≤ 30 ml/min/1,73 m² (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). Met name de predialyserichtlijn (3) is van belang, waarbij de adviezen betrekking hebben op:

- behandeling van de renale anemie (voorschrijven erythropoetine en ondersteunende supplementen (o.a. oraal Fe-preparaat); streef naar Hematocriet van 33-36%)
- calcium-fosfaat stofwisseling (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)

Referenties

- (1) www.renine.nl/download/Update2005_data.pdf
- (2) Clark DW, Nowak TV. Diabetic gastroparesis. What to do when gastric emptying is leayed. Postgrad Med 1994; 95: 195-195, 201-204
- (3) Predialyse richtlijnen als onderdeel van de KK Richtlijnen behandeling patiënten met chronische nierinsufficiëntie (2000). Nederlandse federatie voor Nefrologie, voorheen Dialyse Groep Nederland, tweede versie 2003. www.nefro.nl (besloten) en 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 coronairafwijkingen kunnen bestaan bij mensen met diabetes mellitus zonder specifieke klachten. Vaak is bij patiënten met diabetes mellitus, die in aanmerking komen voor een transplantatie, coronairangiografie aangewezen. Alleen bij patiënten met diabetes mellitus jonger dan 45 jaar, met een diabetesduur van minder dan 25 jaar, die nooit gerookt hebben en een normaal ECG hebben, kan een coronairangiografie 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 opgevraagd te worden bij het transplantatiecentrum, waarmee wordt samengewerkt.

D	Een goede voorbereiding in het pretransplantatietraject is essentieel bij mensen met DM. Dialysecentra in Nederland hebben hiervoor speciale voorschriften.
---	---

Bij de beslisboom van behandelingsmogelijkheden bij nierfalen bij T1DM is pancreastransplantatie tegenwoordig een duidelijke optie (1).

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 (2). 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 (3) met vaak het bereiken van normoglykemie (4), een positief effect bij het tegengaan van cardiovasculaire complicaties (5), stabilisatie of zelfs vermindering van neuropathische klachten (6,7), stabilisatie van oogafwijkingen (8), en verbetering van de kwaliteit van leven (9). Bij succesvolle separate pancreastransplantatie lijken nefropathische afwijkingen te kunnen afnemen (10). Ook is er een gunstig effect op de mortaliteit (1,11).

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.

A1	(Nier-)pancreas transplantaties hebben een gunstig effect op de glucosestofwisseling en verminderen de kans op micro- en macrovasculaire complicaties. (A2, B, en C voor afzonderlijke studies; A1 als totaalconclusie)
----	--

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

Eilandceltransplantatie

Hoewel in theorie een elegante manier om het tekort aan betacellen op te lossen, blijft het momenteel een experimentele ingreep, die nog geen brede toepassing kent. De resultaten kunnen goed zijn (12), echter zeker nog niet geschikt voor wijdverbreide toepassing. Mogelijk dat stamcel- of pancreasductaalcel transformaties kunnen leiden tot het creëren van een ruimer beschikbare hoeveelheid bètacellen. Bij een van de presentaties op de American Society of Nephrology in 2005 werd overigens gesuggereerd om eilandjestransplantaties te beperken tot mensen met een gewicht beneden de 72 kg en een insulinebehoefte van <0,7 EH/kg/dag, omdat anders de benodigde betacelmassa te groot zou zijn en teveel donoren zou vergen; zelfs onder die omstandigheden wordt niet vaak op lange termijn insuline-onafhankelijkheid gecreeërd.

Referenties

- (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, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. 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, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, Reiber JH, Lemkes HH, van der Wall EE, de Fijter JW. 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, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, Leichtman AB, Delmonico FL; 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 2/3 van de gevallen begint T1DM vóór het 19e levensjaar. Jaarlijks worden gemiddeld bijna 500 kinderen/adolescenten als nieuwe patiënt geregistreerd. Het totale aantal patiënten in Nederland met T1DM in deze leeftijdsgroep (0-19 jr) wordt geschat op circa 5000. 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 micro-albuminurie 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 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 leveren bij het ontstaan van complicaties, o.a. nefropathie. Hierop was het advies van de American Diabetes Association gebaseerd, om pas na de puberteit te monitoren op micro-albuminurie. De prevalentie van micro-albuminurie 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 studies.

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.

Geadviseerd wordt, om ook bij kinderen vanaf de leeftijd van tien jaar een jaarlijks monitoronderzoek te doen, onafhankelijk van sexe, duur van diabetes, en mate van metabole regeling.

A2

Ook bij pubers leidt goede glucoseregulatie tot een verminderde kans op micro-albuminurie.
(A2 op basis van de DCCT)

7.2 Zwangerschap

7.2.1 Invloed van de 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 de metabole controle 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 wk: 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: zo'n 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 gevonden te

worden 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: alpha-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 studies géén verschil gevonden in het optreden van eindstadium nierfalen 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 geven te worden aan de mogelijkheid van het bestaan van coronairlijden gezien de sterk verhoogde kans hierop bij nefropathie en de hyperdynamische circulatie die 30% toename van het hartminuutvolume vereist tijdens zwangerschap.

Lange termijn follow-up na zwangerschappen bij nefropathie toont een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit bij de moeders. In één Europese studie was, 8 jaar na de zwangerschap een kwart van de moeders in dialyse en zo'n 13 % was overleden. Van de kinderen bestond psychomotore retardatie bij 20%, waarvan de helft ernstig. Er zijn overigens ternauwernood recente data bekend.

Referenties

- (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, Yeshaya A, Karp M, Godman JA. 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, Hissrich S, Gabbe SG. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstetrics and Gynecology* 1996; 87:401-9.
- (5) Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelecom F, van Assche FA. 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, Orchard TJ. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995;18:950-4.
- (7) Kimmerle R, Zass R-P, Cupisti S, Somvill T, Bender R, Pawlowski B, Berger M. 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, Grigsby JL, Siddiqi TA. 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, Khoury J, Siddiqi TA. 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 zeldzaam zal voorkomen bij nierfunctievervangende behandeling middels 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 middels keizersnede. 75% van de geboortes was prematuur (<37 weken) met bij 57% een laag geboortegewicht (<2500 gram). Van de nieuwgeborenen had 53% complicaties, waarbij één van de 36 is overleden. Er bleek een risico 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 (1).

Referenties

- (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. UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles. Pp 97-105