

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 formules 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.

Natriumbepaling 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 natriumbepaling is in alle stadia van diabetische nierschade van belang.

Behandeling - glucosetofwisseling

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 hyperparathyreoidie 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.