



Hypoglykemie en nierfalen

Casus

D. Devroey

Pas in de praktijk blijkt hoe complex geneeskunde wel kan zijn. De patiënt kan een onberekenbare factor zijn, maar ook het klinisch beeld kan u voor verrassingen stellen.

Casus

Mevrouw P. is 72 jaar oud en woont alleen thuis. Door haar huisarts wordt ze met regelmaat gevolgd voor diabetes, hypertensie en hypercholesterolemie. Belangrijk in haar voorgeschiedenis is een Crush-syndroom, opgelopen nadat ze enkele dagen in haar woonkamer klem had gezeten in een plooibare relaxstoel.

Haar dagelijkse medicatie bestaat uit gliclazide 3-maal daags (Diamicon®), enalapril 2x20 mg/d (Renitec®), bisoprolol 10 mg/d (Isoten®), indapamide 1 per dag (Fludex®), fenofibraat 267 mg/d (Lipanthyl®) en zolpidem 1 per dag (Stilnoct®). Ondanks deze behandeling worden de streefwaarden voor diabetes, hypertensie en hypercholesterolemie niet bereikt.

Omdat mevrouw P. niet voldoende zelfredzaam meer is, starten we een thuiszorgprogramma met een verpleegkundige en huishoudelijke hulp, en de bezorging van warme maaltijden. De personen die haar verzorgen, ontdekken dan op een dag bij haar twee grote plastic zakken met medicatie – genoeg voor een periode van meer dan één jaar. Het blijkt

dat het enige medicament dat zij geregeld innam, haar slaappilletje was.

Voor ons biedt dat meteen een verklaring waarom de diabetes, hypertensie en hypercholesterolemie zo moeilijk te behandelen bleken. We regelen het zo dat de thuisverpleegkundige haar medicatie voortaan klaarzet voor een hele week – ook de inname controleert ze regelmatig. Toch blijft het resultaat nog steeds onder de verwachting.

Wanneer mevrouw P. ten slotte thuis een val maakt en een bekkenfractuur wordt vastgesteld, wordt als ondersteunende maatregel een kort verblijf in een bejaardentehuis georganiseerd. Daar wordt evenwel al snel duidelijk dat een permanent verblijf voor haar de beste oplossing zou zijn.

In het tehuis wordt er extra over gewaakt dat haar medicatie wel regelmatig wordt toegediend. Zo komen de diabetes, hypertensie en hypercholesterolemie al vlug toch onder controle. Maar een paar maanden later vertoont onze patiënte episodes van hypoglykemie. De dagprofielen tonen vooral 's ochtends zeer lage glucosewaarden (tussen 50 en 60 mg/dl) al bedragen de glucosespiegels overdag steevast tussen de 200 en 300 mg/dl.

We passen de behandeling aan: gliclazide wordt vervangen door de combinatie van 500 mg metformine

(Glucophage®) en 2,5 mg glibenclamide (Glucovance®). Toch blijven de dagprofielen ongewijzigd, mét de ochtendlijke hypoglykemie-episodes. Ten einde raad besluiten we om alle hypoglykemiërende medicatie stop te zetten. Maar nog steeds blijft mevrouw P. hypoglykemie vertonen. De hypoglykemie-episodes treden nu niet alleen meer 's ochtends, maar ook gedurende de rest van de dag op.

Als mogelijke oorzaak wordt gedacht aan een insulinoom – al is dat nogal onwaarschijnlijk. Een andere mogelijkheid is dat de medicatietoediening in het tehuis toch niet zo zorgvuldig is. Een opname voor verdere investigatie van het probleem wordt onafwendbaar. Ook in het ziekenhuis blijft onze patiënte hypoglykemie vertonen, hoewel de hypoglykemiërende medicatie nog steeds wordt vermeden. Uiteindelijk wordt bij deze dame de diagnose van nierfalen gesteld met een serumcreatinine van 2,2 mg/dl en een berekende creatinineklaring van 29 ml/min. Een echografie van de nieren toont zeer kleine nieren met een bipolaire diameter van 8,2 cm rechts en 7,2 cm links. Er wordt geen proteïnurie vastgesteld.

Gezien het nierfalen wordt overgegaan tot een behandeling met gliquidon (Glurenorm®), die langzaam wordt opgebouwd. Omdat de glucosespiegels vooral overdag betrekkelijk hoog blijven wordt

diabetes (*diabetes mellitus*) – nierinsufficiëntie (*kidney failure*) – hypoglykemie (*hypoglycaemia*)

evenwel toediening van insuline (Mixtard 30/70®) noodzakelijk.

Discussie

Hypoglykemie is de meest voorkomende complicatie van diabetes en komt bij ongeveer 10 à 25% van de diabetespatiënten minstens éénmaal per jaar voor.¹ Diabetische nefropathie komt ook vaak voor bij patiënten met diabetes² – en in het verleden werden al gevallen gerapporteerd van recidiverende hypoglykemie bij diabetespatiënten met nierfalen.³

De recidiverende hypoglykemie-episodes kunnen bij deze dame volledig toegeschreven worden aan de combinatie van nierfalen en het gebruik van hypoglykemiërende medicatie. Zowel sulfonylurea (bijvoorbeeld glibenclamide en gliclazide) als metformine, en/of hun metabolieten, kunnen bij nierfalen leiden tot hypoglykemie-episodes; metformine kan daarenboven lactaatacidose veroorzaken.^{4,5} Door de nierinsufficiëntie accumuleren deze geneesmiddelen, waardoor bij onze patiënte recidiverende hypoglykemie-episodes optraden tot zelfs verscheidene dagen na het staken van de behandeling. Tijdens de periode dat mevrouw P. nog thuis verbleef, trad er geen accumulatie van de hypoglykemiërende medicatie op omdat ze haar medicatie zeer ongeregeld nam.

De ochtendlijke hypoglykemie was, achteraf beschouwd, ook een rechtstreeks gevolg van het nierfalen. De nier speelt een belangrijke rol in de glucosehomeostase.⁶ In de nier wordt 30 à 40% van de insuline gemetaboliseerd⁷ en gebeurt tot 45% van de endogene gluconeogenese bij langdurig vasten.⁸ De gluconeogenese vindt vooral 's

Formule

$$\text{creatinineklaring (ml/min)} = \frac{140 - \text{leeftijd (in jaren)} \times \text{gewicht (in kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (in mg/dl)}}$$

nachts plaats en is een regulatiemechanisme bij te lage glucosespiegels. Bij patiënten met nierfalen treedt deze regulatie niet meer op, waardoor vooral 's ochtends zeer lage glucosespiegels vastgesteld worden.

De oorzaak van het nierfalen bij mevrouw P. moet waarschijnlijk niet zozeer gezocht worden bij de diabetische nefropathie dan wel bij een nefroangioclrose (een aantasting van de afferente arteriolen door chronische hypertensie), rekening gehouden met de kleine diameter van de nieren en met het feit dat er geen proteïnurie werd vastgesteld.

Voor de behandeling van de diabetes werd bij deze patiënte in het ziekenhuis gekozen voor gliquidon omdat dit geneesmiddel bijna niet door de nier gemetaboliseerd wordt. Glipizide, gliclazide en gliquidon veroorzaken minder frequent hypoglykemie dan metformine omdat hun metabolieten niet actief zijn of een zeer beperkte hypoglykemiërende activiteit vertonen.⁴

Het belang van de creatinineklaring

De bepaling van de nierfunctie gebeurt het best aan de hand van de berekening van de creatinineklaring. De bepaling van serumcreatinine alleen is onvoldoende omdat deze beïnvloed wordt door talrijke factoren. De creatinineconcentratie in het serum is in ieder geval lager bij vrouwen. Ze daalt met de leeftijd en neemt af bij een vegetarische voeding en bij ondervoeding.

De creatinineconcentratie is daarentegen verhoogd bij Afro-Amerikanen en stijgt ook met een grotere spiermassa,

met het gebruik van gekookte maaltijden en met de inname van sommige medicamenten zoals trimethoprim, cimetidine en sommige cefalosporines.⁹

De creatinineklaring wordt berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule en wordt uitgedrukt in ml/min. Voor vrouwen moet de uitkomst vermenigvuldigd worden met 0,85 (zie formule).

Besluit – leerpunt

Bij patiënten met recidiverende ochtendlijke hypoglykemie moet de mogelijkheid van nierfalen zeker onderzocht worden. Bij deze patiënten treedt nierinsufficiëntie vaak op zonder dat er andere symptomen of klachten optreden.

Zowel bij oudere als jongere diabetespatiënten blijft een regelmatige controle van de nierfunctie noodzakelijk. Hiervoor is de bepaling van het serumcreatinine alleen eigenlijk onvoldoende en wordt het best de creatinineklaring berekend.

Dr. Dirk Devroey is huisarts in Overijse en is als assistent verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 103, 1090 Brussel (dirk.devroey@vub.ac.be).

Referenties:

1. Sherwin RS. Diabetes Mellitus. In: Goldman L, Bennett JC, eds, Cecil textbook of medicine. 21st ed. Philadelphia, PA Saunders, 2000: 1279.
2. Parmar MS. Chronic renal disease. BMJ 2002; 325: 85-90.
3. Parmar MS. Recurrent hypoglycemia in a diabetic patient as a result of unexpected renal failure. BMJ 2004; 328: 883-884.
4. Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. Clin Pharmacokinet 1996; 31: 111-119.



5. Nisbet JC, Sturtevant JM, Prins JB. Metformin and serious adverse effects. *MJA* 2004; 180: 53-54.
6. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Gerich JE. Important role of the kidney in human carbohydrate metabolism. *Medical Hypotheses* 1999; 52: 363-366.
7. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS Jr, Goldstein HH, Libertino JA, Takacs FJ, et al. Decreased insulin requirement in acute renal failure in diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 1978; 138: 399-402.
8. Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GF Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1969; 48: 574-583.
9. Levey AS. Assessing the effectiveness of therapy to prevent the progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 207-214.

Tritace® 5 mg en Tritace® 10 mg van de firma Sanofi-Aventis, twee formuleringen van de ACE-remmer ramipril, zijn voortaan ook verkrijgbaar in verpakkingen van 56 deelbare tabletten.

De firma Therabel Pharma deelt mee dat Corvatar® (verpakkingen van 40 en 80 tabletten) uit productie wordt genomen. De meeste patiënten werden immers al overgeschakeld op de galenische vorm Coruno® – tabletten met een vertraagde afgifte van 16 mg molsidomine. Coruno® is verkrijgbaar in verpakkingen met 28 en 42 tabletten. Daarnaast blijft molsidomine ook nog steeds verkrijgbaar als Corvaton® 2 mg (50 en 100 tabletten). Corvatar® zal nog worden afgeleverd zolang de voorraad strekt.

Vasovin® is een voedingssupplement met onder meer componenten van rode wijn, dat een ondersteunende werking op hart en bloedvaten uitoefent. Heel wat onderzoek heeft uitgewezen dat de landen van het Middenlandse-Zeegebied uitstekend scoren op het vlak van cardiovasculaire aandoeningen; dat heeft onder meer te maken met het gebruik van bepaalde soorten rode wijn. Naast een gestandaardiseerd extract uit verschillende soorten wijndruiven, bevat het supplement een combinatie van nutriënten als vitamines (vooral B-vitamines en foliumzuur), visolie en isoflavonen. Vasovin wil het natuurlijke equivalent zijn van de medische 'polypil'. Eén verpakking Vasovin® bevat 60 tabletten en kost € 43.

De FDA keurde de registratie goed van Tysabri® (natalizumab), de eerste humane monoklonale antistof die kan worden gebruikt als behandeling van multiple sclerose. Het middel – dat u misschien kent onder de oude benaming Antegren® – voorkomt dat immuuncellen uit het bloed in de hersenen terechtkomen, en daar betrokken raken in ontstekingsprocessen. De goedkeuring door de FDA is gebaseerd op twee grote gerandomiseerde multicenterstudies die gedurende twee jaar liepen. In AFFIRM kregen MS-patiënten ofwel natalizumab ofwel placebo (300 mg IV infuus om de 4 weken). De relapse rate na 1 jaar kon worden teruggebracht van 0,74 in de controlegroep tot 0,25 in de interventiegroep. In de SENTINEL-studie werden patiënten opgenomen die met interferon-βeta-1a werden behandeld en nog ziekteactiviteit vertoonden. Ze kregen, naast een voortzetting van de interferontherapie, natalizumab – of placebo – als add-on toegediend. De relapse rate bedroeg 0,78 in de groep met interferon-βeta-1a plus placebo, en 0,36 in de groep met interferon plus natalizumab. In beide studies scoorde natalizumab ook goed op secundaire eindpunten, met name de ziekteprogressie gemeten aan de hand van MRI-scans.

Begin november werden gegevens bekendgemaakt van RIO-North America (Rimonabant In Obesity). Rimonabant (Acomplia®) bewerkstelligt niet alleen een reductie van het lichaamsgewicht, het zorgt voor een afname van het abdominale vet: na twee jaar behandeling vertoonden patiënten die 20 mg rimonabant namen een vermindering van de middelomtrek met 8 cm in vergelijking met een controlegroep op placebo. Rimonabant heeft ook een gunstige invloed op onder meer de HDL-spiegels, het triglyceridegehalte en de insulinegevoeligheid. Als CB1-blokker zou het tevens de nicotineafhankelijkheid verminderen. Acomplia® is een specialiteit van Sanofi-Aventis. Het is nog niet verkrijgbaar, maar ook in België zijn patiënten betrokken in diverse internationale studies.