

# Een adequate behandeling van diabetische nefropathie bij patiënten met type 2 diabetes: vooruitzicht op minder complicaties en financiële besparingen?

*Tempo Medical, maart 1998, nummer 188 - pg. 40-46*

Op 30 september kwamen nefrologen en diabetologen tijdens een rondetafelgesprek bijeen om een stand van zaken op te maken over een actueel onderwerp: de vroege aanpak van de eerste tekenen van diabetische nefropathie. Aan het rondetafelgesprek hebben deelgenomen: Prof. Dr. Eric Muls (Dienst Endocrinologie, Gasthuisberg, KUL), Prof. Dr. Luc Van Gaal (Dienst Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis, UIA), Prof. Vanholder (Dienst Nefrologie, Universitair Ziekenhuis, RUG), Prof. Krzesinski (medewerker aan de Dienst Nefrologie, Centre Hospitalier Universitaire, ULg), Dr. Hermans (Dienst Endocrinologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL) en Dr. Pochet (Dienst Nefrologie, Cliniques Universitaires Mont-Godinne, UCL, en Clinique Sainte-Elisabeth, Namen).

## Inleiding

Sedert men een beter inzicht heeft in de pathofysiologie van de verschillende vormen van diabetes en men een onderscheid maakt tussen type 1 en type 2, heeft men in het onderricht over de complicaties eerder de nadruk gelegd op de mogelijke verschillen dan op de overeenkomsten. Vandaar de misvatting dat type 2 diabetes veel minder gevaarlijk zou zijn en veel minder complicaties zou veroorzaken dan type 1 diabetes, met name wat nieraantasting betreft.

Wij overlopen samen de epidemiologische en pathofysiologische gegevens van deze entiteiten en leiden er dan een therapeutisch beleid uit af. Vervolgens zullen wij ingaan op de screeningmethoden en de behandeling. Tenslotte zullen wij het in het kort hebben over de farmaco-economische implicaties van deze aanpak.

## Epidemiologische gegevens

In een overzichtsartikel leggen Ritz et al. (1) de nadruk op de frequentie van type 2 diabetes bij nieuwe dialysepatiënten in Duitsland, ook al wordt een groot aantal van hen effectief met insuline behandeld. Rodby (2) stelt hetzelfde vast in de Verenigde Staten: de behandeling met insuline wordt veel te vlug gelijkgesteld met type 1 diabetes. Ook het aantal type 2 diabetespatiënten, die in dialyse zijn wegens diabetische nefropathie, moet naar boven worden herzien.

Dit wordt door alle deelnemers aan het rondetafelgesprek bevestigd. Volgens Prof. Vanholder lijdt 10 tot 20 % van de patiënten, die een nierfunctievervangende therapie krijgen, aan diabetes. Diabetes is waarschijnlijk de belangrijkste oorzaak van terminale nierinsufficiëntie in ons land. In het Sainte-Elisabeth Ziekenhuis te Namen lijdt 25 % van de dialysepatiënten eveneens aan diabetes, en Dr. Pochet raamt de verhouding op drie kwart type 2 diabetes en één kwart type 1 diabetes. Eenzelfde profiel in Luik: volgens Prof. Krzesinski bestaat de dialysepopulatie voor 15 % uit diabetespatiënten, waarvan twee derde tot drie kwart type 2. Volgens de cijfers van F. Collart, verantwoordelijke van het register van de GNFB (Groupement des Néphrologues Francophones en Belgique), worden er sedert 1994 meer type 2 diabetespatiënten gedialyseerd dan type 1 diabetespatiënten, en zijn er sedert het begin van de jaren '90 minder type 1 diabetespatiënten die evolueren naar terminale nierinsufficiëntie, terwijl de prevalentie van terminale nierinsufficiëntie bij type 2 diabetespatiënten sedert 1987 continu toeneemt (figuur 1).

Met medisch corps onderschat de renale complicaties van type 2 diabetes. Prof. Muls zegt dat er geen "lichte diabetes" bestaat en dat men hyperglycemie steeds moet voorkomen, ongeacht de classificatie van de diabetes.

Er worden in ons land steeds meer type 2 diabetespatiënten gedialyseerd. Er zijn momenteel meer type 2 diabetespatiënten in dialyse dan type 1 diabetespatiënten. Wij moeten dus afstappen van de idee dat type 2 diabetes een lichtere aandoening is en minder ernstige complicaties geeft.

## **Pathofysiologische beschouwingen**

De type 1 diabetespatiënten met nierinsufficiëntie vormen een meer homogene groep. Men vindt er bijna steeds de glomeruloscleroseletsels die werden beschreven door Kimmelstiel en Wilson, en de evolutie van de ziekte is vrij stereotiep gaande van micro-albuminurie over macro-albuminurie naar manifeste nierinsufficiëntie. De type 2 diabetespatiënten kunnen in twee groepen worden ingedeeld: een groep die evolueert volgens hetzelfde schema, en een groep die niet evolueert. Men dient overigens op te merken dat patiënten met hypertensie zonder diabetes eveneens micro-albuminurie kunnen vertonen.

Type 2 diabetespatiënten kunnen nog andere letsels dan diabetische glomerulosclerose vertonen, zoals atherosclerose van de nierarteriën, pyelonefritis en andere vormen van glomerulonefritis.

Terecht wordt er niet systematisch een nierbiopsie uitgevoerd, maar dit heeft dan ook tot gevolg dat de juiste prevalentie van diabetische nefropathie bij type 2 diabetes niet gekend is.

Prof. Van Gaal tenslotte stelt vast dat steeds meer type 2 diabetespatiënten voldoende lang overleven om het stadium van symptomatische nefropathie te bereiken. Het valt ook te verwachten dat het aantal patiënten dat evolueert van micro- naar macro-albuminurie, duidelijk zal toenemen. En toch hebben de grootschalige studies met ACE-inhibitoren ons geleerd hoe moeilijk het is een statistisch interessant aantal patiënten bijeen te krijgen.

Ter vergelijking, in een onderzoek in het Antwerpse en het Luikse in samenwerking met de huisartsen werd vastgesteld dat meer dan 50 % van de 1.400 type 2 diabetespatiënten ouder dan 65 jaar microalbuminurie vertoonden (door middel van de Micral-Test® II, zie verder).

Nierlijden is een even ernstige complicatie bij type 2 diabetes als bij type 1 diabetes. De frequentie van nierlijden is zelfs hoger bij type 2 diabetes dan bij type 1 diabetes en het aantal type 2 diabetespatiënten met macro-albuminurie zal allicht nog toenemen. Wij moeten dus trachten de voortekenen zo snel mogelijk op te sporen teneinde vroegtijdig te kunnen ingrijpen (figuur 2).

## **Micro-albuminurie: definitie en screening**

Uiteraard moet men eerst een klassieke proteïnurie opsporen met een teststrookje, zoals Albustix®, Combur®,... of een laboratoriumonderzoek; het resultaat zal positief zijn vanaf 300 mg/l. Indien er geen macro-albuminurie is, moet men zoeken naar micro-albuminurie. Bij een albumine-excretie van 20 tot 200  $\Phi$ g per minuut of 30 tot 300 mg per 24 uur spreekt men van micro-albuminurie. Micro-albuminurie kan worden opgespoord met de Micral-Test® II. Deze test kost ongeveer 100 BEF, geeft een lichte overschatting van de waarden, maar is zeer handig in de onderzoekskamer. Men kan ook een dosering in het laboratorium aanvragen; deze kost de patiënt 30 BEF en is nauwkeuriger, maar men moet wachten op het resultaat. Als het resultaat positief is, moet de test over een periode 3 tot 6 maanden worden herhaald: een tweede positieve test bevestigt de diagnose. Het eenvoudigste is een test op de eerste ochtendurine (figuur 3 en tabel 1).

Indien micro-albuminurie wordt vastgesteld, dringen klinische maatregelen zich op, omdat micro-albuminurie op een slechte prognose wijst.

In afwezigheid van macro-albuminurie moet men zoeken naar micro-albuminurie, want deze wijst op een beginnend nierlijden. Micro-albuminurie kan worden opgespoord met de MicralTest® II (gemakkelijk, maar minder nauwkeurig en duurder) of een laboratoriumonderzoek (nauwkeuriger, goedkoop, maar vergt een zekere wachttijd). Zo kan men de diagnose gemakkelijk bevestigen en dadelijk maatregelen treffen.

### **Praktisch beleid bij micro-albuminurie**

Talrijke artikels hebben aangetoond dat micro-albuminurie een predictieve waarde heeft ten opzichte van een hele reeks atherosclerotische complicaties bij type 2 diabetes, ongeacht de andere cardiovasculaire risicofactoren. Micro-albuminurie wijst niet alleen op een risico op nierinsufficiëntie, maar ook op een risico op coronaire insufficiëntie, atheromatose van de onderste ledematen en CVA (3,4) (figuur 4).

Vooreerst moet men de metabole controle verbeteren. Dit valt buiten het bestek van dit artikel. Zoals steeds moet worden gestreefd naar normale bloedglucosewaarden en een normaal geglycosyleerd hemoglobinegehalte.

Roken en overgewicht hebben een ongunstige invloed. Men moet de patiënt ervan overtuigen te stoppen met roken en 5 tot 10 % te vermageren. Dat is zeker niet het eenvoudigste gedeelte van de behandeling!

Een tweede maatregel is controle van de arteriële bloeddruk, eveneens een belangrijke risicofactor voor arteriosclerose. Net zoals Prof. Vanholder streven alle deelnemers naar een bloeddruk van 130/80 mm Hg, behalve bij patiënten met een carotisstenose of andere afwijkingen van de bloedvaten in de hersenen. Dit strookt volledig met de cijfers van de WGO, die eenzelfde bloeddrukniveau aanbeveelt bij patiënten met hypertensie zonder diabetes.

Bij patiënten met micro-albuminurie moet men zorgen voor een optimale glycemiecontrole (soms in associatie met vermagering), de patiënt moet stoppen met roken en de hypertensie moet doeltreffend worden behandeld. De ideale bloeddrukwaarden liggen rond 130/80 mm Hg na uitsluiting van cerebrovasculaire insufficiëntie. Micro-albuminurie wijst op veralgemeend vaatlijden; micro-albuminurie is dus meer dan louter een risicofactor voor nierinsufficiëntie.

### **Farmacologische behandeling: inhibitie van het renineangiotensine-systeem**

Naast controle van het bloedglucosegehalte en de hoge bloeddruk, eventueel vermagering en rookstop, is de inhibitie van het renineangiotensine-systeem de hoeksteen van de preventie van progressie van het nierlijden. Sedert de studie van Lewis et al. (5) bestaat er eigenlijk geen twijfel meer over de houding die moet worden aangenomen bij type 1 diabetespatiënten met albuminurie: men moet ACE-inhibitoren geven. Daar zijn alle deelnemers het over eens (figuur 5).

De gegevens over de behandeling van type 2 diabetes met albuminurie zijn schaarser, maar de panelleden nemen toch eenzelfde houding aan, met enkele reserves:

- er bestaat nog geen grootschalige studie bij type 2 diabetespatiënten met micro-albuminurie;
- men dient zich te hoeden voor nierarteriestenosen en ernstige nefroangioscleroseletsels (dit geldt trouwens voor alle patiënten met hypertensie). ACE-inhibitoren kunnen in dit geval na enkele dagen een acute nierinsufficiëntie veroorzaken door daling van de nierdoorbloeding en van de intraglomerulaire druk. Tijdens de eerste dagen van de behandeling moet men het serumkalium en het serumcreatininegehalte volgen;
- een aantal type 2 diabetespatiënten evolueert niet naar nierinsufficiëntie, maar zal toch worden behandeld; deze patiënten kunnen dan eventueel toch baat vinden bij ACE-inhibitoren met betrekking tot de atherosclerose.

In de regel zouden type 2 diabetespatiënten met micro-albuminurie moeten worden behandeld met een ACE-inhibitor. In België is captopril de enige ACE-inhibitor met de indicatie diabetische nefropathie, ongeacht het type diabetes. Men geeft dezelfde dosis als bij andere patiënten (bijv. 100 mg captopril). Men dient echter op te letten voor overdosering bij nierinsufficiëntie en met kaliumsparende diuretica: dergelijke combinatie kan een ernstige hyperkaliëmie veroorzaken.

Sommige patiënten worden reeds behandeld met andere antihypertensiva. Bèta-blokkers zijn echter een aanvechtbare keuze bij diabetespatiënten, met name omdat ze de tekenen van hypoglycemie maskeren en een ongunstige invloed uitoefenen op de glycemiecontrole.

Diuretica zijn soms interessant en potentiëren het effect van ACE-inhibitoren bij gebruik in het kader van een combinatietherapie.

De niet-dihydropyridine calciumantagonisten (verapamil en diltiazem) hebben nierbeschermende effecten bij dieren, maar de gegevens bij de mens zijn nog beperkt. Bovendien moet hun werkingsmechanisme op dit vlak nog worden opgehelderd.

Type 1 diabetespatiënten met micro-albuminurie moeten zeker worden behandeld met ACE-inhibitoren. Deze houding lijkt ook logisch bij type 2 diabetespatiënten, hoewel het nut ervan in deze indicatie nog niet volledig werd bewezen. Naast sommige calcium-antagonisten en misschien combinatietherapie met een diureticum zijn de andere antihypertensiva geen eerste-keuze preparaten.

### **Farmaco-economische beschouwingen**

Een Franse studie (6) ging uit van de gegevens van Lewis bij type 1 diabetes (409 patiënten), namelijk dat captopril de mortaliteit, de evolutie naar dialyse of niertransplantatie of verdubbeling van het serum-creatininegehalte met de helft vermindert. De Franse studie onderzocht de kosten/baten-verhouding in het kader van het Franse verzorgingssysteem. Met een investering van 100 FF voor een captopril behandeling zou men 575 FF kunnen besparen op de andere therapeutische maatregelen en 131 levensjaren "winnen". Deze weliswaar indrukwekkende cijfers moeten echter enigszins worden genuanceerd. De situatie gedurende een follow-up van gemiddeld 3 jaar zoals door Lewis beschreven bij Amerikaanse patiënten, mag niet automatisch worden geëxtrapoleerd naar een langere follow-up en andere verzorgingssystemen.

Lewis en Rodby (7) onderzochten in de Verenigde Staten de kosten/baten- en de kosten/efficiëntieverhouding van een lange-termijn behandeling van het nierlijden met captopril. Zij besluiten tot een duidelijke besparing van 32.550 \$ per type 1 diabetespatiënt, over zijn hele leven, en 9.900 \$ per type 2 diabetespatiënt, en dit enkel wat de directe kosten betreft. Bij deze analyse werden veel meer parameters in overweging genomen, en het is niet alleen voordelig voor de gezondheid van de patiënt, maar heeft ook financiële voordelen. Deze zeldzame situatie moet worden benadrukt en Prof. Muis merkt op dat er slechts één andere vorm van behandeling is waarmee men dezelfde goede resultaten boekt, namelijk vaccinatie. Opnieuw mag men deze gegevens niet zomaar extrapoleren naar de Belgische situatie en men mag ook niet vergeten dat de economische analyses tot doel hebben de bestaande middelen zo goed mogelijk aan te wenden en niet kost wat kost te besparen op de gezondheidszorg. Eenzelfde onderzoek bij patiënten die worden opgenomen in de analyse vanaf het stadium van micro-albuminurie, zou zeer wenselijk zijn.

Uitgaande van de gegevens van Lewis kan men duidelijk aantonen dat men bij de behandeling met ACE-inhibitoren winst boekt, zowel in jaren overleving als financieel. De nodige voorzichtigheid is echter geboden bij interpretatie van de studies over de kosten/baten-verhouding.

## **Besluit**

De behandeling die men reeds enkele jaren instelt bij beginnende nefropathie bij type 1 diabetespatiënten kan dus worden uitgebreid tot type 2 diabetes. Men moet stelselmatig een ACE-inhibitor voorschrijven (tenzij in geval van contraïndicatie) na een optimale controle van het bloedglucosegehalte en men moet trachten de bloeddrukwaarden te verlagen tot 130/80 mm Hg. Dit zal de progressie van de ziekte voorkomen, de behoefte aan dialyse uitstellen en zou zelfs financiële besparingen kunnen teweegbrengen.

Met dank aan Bristol-Myers Squibb Belgium n.v. voor de financiële steun bij organisatie van dit rondetafelgesprek.

### **TABEL 1: SCREENING OP MICRO-ALBUMINURIE**

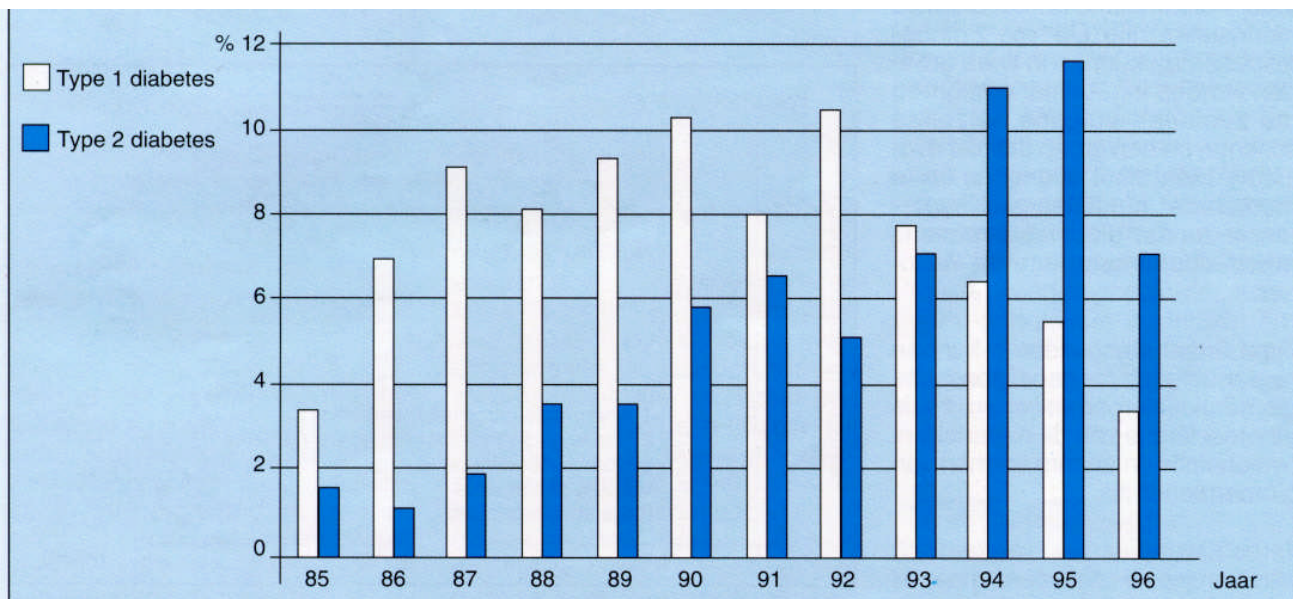
(naar Mogensen c.e. et al. 1995. The Lancet, 346; 1080-1084)

⇒ Klinische proteïnurie (> 300 mg/l) uitsluiten door middel van een laboratoriumtest of een teststrookje

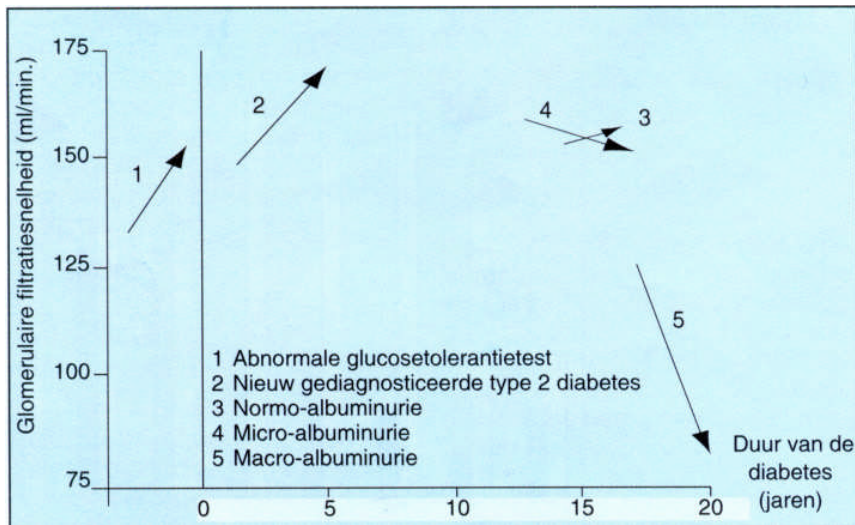
⇒ Micro-albuminurie opsporen:

- ✓ Marges: 30-300 mg/24uur of 20-200  $\Phi$ g/min of 20-200 mg/l
- ✓ Meten op ochtendurine
- ✓ Micral-Test® II of laboratorium
- ✓ Bevestiging indien 2 van de 3 tests positief zijn over een periode van 3 tot 6 maanden

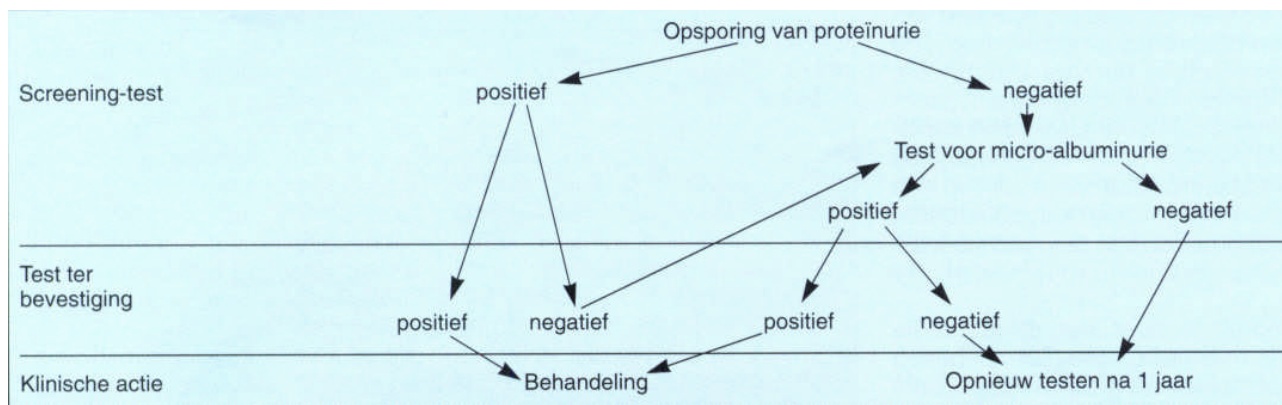
**Figuur 1:** Percentage diabetespatiënten die een nierfunctievervangende therapie krijgen voor nierinsufficiëntie (volgens het register van 1997 van de Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique).



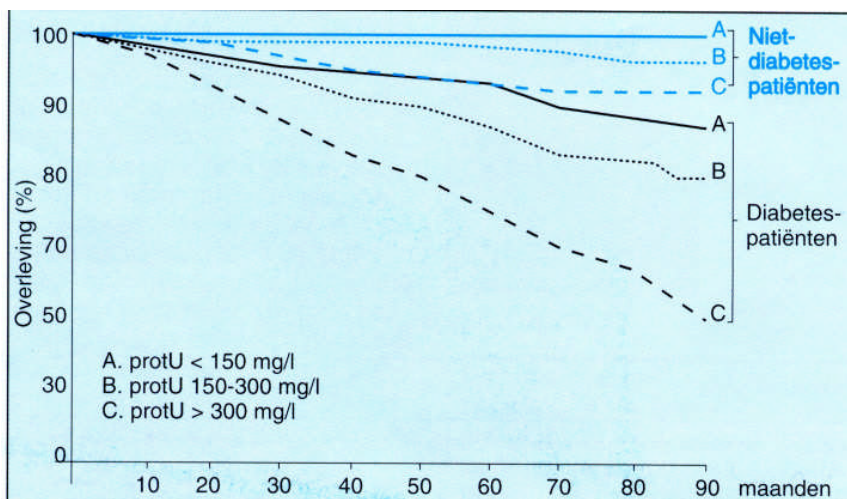
**Figuur 2:** Evolutie van de gemiddelde glomerulaire filtratiesnelheid vanaf het begin tot het einde van de follow-up (naar Nelson R. G. et al. 1996. The New England Journal of Medicine, 28: 1636-1642).



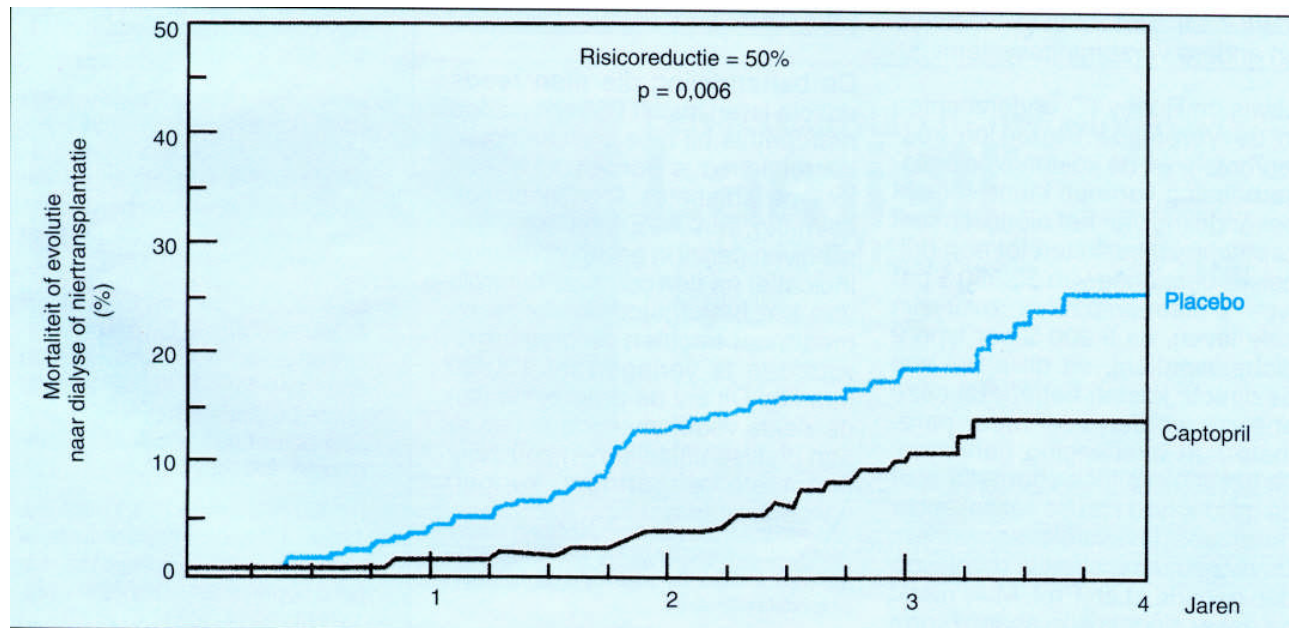
**Figuur 3:** Algoritme voor diabetische nefropathie (aangepast naar de American Diabetes Association, 1996).



**Figuur 4:** Overlevingscurven voor cardiovasculaire mortaliteit in verhouding tot de proteïnurie (protU) bij patiënten met diabetes type 2 en patiënten zonder diabetes (naar Miettinen H. et al 1996. Stroke, 27.-2033-2039).



**Figuur 5:** Terminale nierinsufficiëntie of mortaliteit (naar Lewis E.J. et al. 1993. The New England Journal of Medicine, 329: 1456-1462).



#### Referenties

1. Ritz E, Nowack R, Fliser D, Koch M & Tschöpe W. 1991. Type 2 diabetes mellitus: is the renal risk adequately appreciated? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 6: 679-682.
2. Rodby RA. 1997. Type 2 diabetic nephropathy: its clinical course and therapeutic implications. *Seminars in Nephrology*, 17(2): 132-147.
3. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnerna T, Pyörälä K & Laakso M. 1996. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in non diabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke*, 27: 2033-2039.
4. Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT, Koivula TA & Harrnoinen A. 1996. Urinary albumin excretion rate and its determinants after 6 years in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11: 449-456.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP & Rohde RD. 1993. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 11: 1456-1462.
6. Le Pen Cl, Petitjean Ph, Levy P & Hannedouche T. 1996. L'évaluation économique de l'apport du captopril dans le traitement de la néphropathie diabétique: une approche coût-efficacité. *Néphrologie*, 17: 321-326.
7. Rodby RA, Firth LM & Lewis EJ. 1996. An economic analysis of captopril in the treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 19(10): 1051-1061.