

Micro-albuminurie: ook bij diabetes mellitus type 2 een risico-indicator van belang

J.W.F. ELTE

Elte JWF. Micro-albuminurie: ook bij diabetes mellitus type 2 een risico-indicator van belang. Huisarts Wet 1999;42(9):386-90,394.

Micro-albuminurie bij diabetes mellitus type 2 is een voorspeller van nierfalen en cardiovasculaire morbiditeit en sterfte. Met name de combinatie van een verhoogd HbA1c en micro-albuminurie leidt tot verhoogde cardiovasculaire mortaliteit. Dat bij patiënten met type-2-diabetes vaker micro-albuminurie wordt gevonden dan bij type-1-diabetici, is een gevolg van het feit dat de diagnose vaak laat wordt gesteld. Zonder behandeling stijgen serumcreatinine en micro-albumine-excretie in de urine, met manifeste nefropathie en nierfalen als uiteindelijke gevolgen. Een vroege identificatie van risicopatiënten is belangrijk, omdat tijdige interventie dan mogelijk is. Het beloop van de nierfunctie vanaf de eerste verslechtering is bij beide typen diabetes gelijk, en het aandeel van type-2-diabeten in dialysepopulaties stijgt aanzienlijk. Een gecombineerde aanpak van hypertensie, hyperlipidemie, micro-albuminurie en een gestoorde glucosetofwisseling is geïndiceerd. Ook normotensieve patiënten met micro-albuminurie dienen, ongeacht hun leeftijd, te worden behandeld. Hierbij is er een zekere voorkeur voor ACE-remmers, omdat deze de progressie van micro-albuminurie het best tegengaan. Micro-albuminurie is een sleutelparameter bij type-2-diabetes en een risico-indicator voor algemeen vaatlijden en diabetesche glomerulopathie. Vroege multifactoriële behandeling is van belang om progressie van complicaties zoveel mogelijk te voorkomen.

Dr. J.W.F. Elte, internist, Sint Franciscus Gasthuis, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam.

Inleiding

Nefropathie is een belangrijke complicatie van diabetes mellitus en is verantwoordelijk voor aanzienlijke morbiditeit en (vroegtijdige) mortaliteit, met name bij diabetes mellitus type 1. Deze mortaliteit is voornamelijk het gevolg van cardiovasculaire aandoeningen en uremie.¹

Nefropathie kwam destijds voor bij ongeveer 30 procent van de patiënten die 20 tot 25 jaar diabetes type 1 hadden; recente gegevens wijzen echter op een gedaalde cumulatieve incidentie – thans bijna 10 procent² –, mogelijk dankzij een betere behandeling. Bij type-2-diabeten van Europese afkomst gaat het thans om ongeveer 25 procent.^{1,3}

Bij type-1-diabetes wordt (bij herhaling geconstateerde) micro-albuminurie opgevat als een vroeg stadium van nefropathie. Therapeutisch ingrijpen in deze fase is zinvol en gaat (verdere) progressie tegen, ook als de bloeddruk nog normaal is.^{4,5} De vraag ligt dan ook voor de hand of dit ook geldt voor patiënten met diabetes mellitus type 2. Aannemelijk is dat dit inderdaad het geval is, en dat niet alleen: micro-albuminurie is bij hen niet alleen een risico-indicator voor toekomstig nierfalen, maar ook – en zelfs in sterkere mate – voor cardiovasculaire sterfte.⁶⁻⁹

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de recente literatuur op dit gebied, en wordt besproken welke consequenties het vinden van micro-albuminurie (*kader* op pag. 388) heeft voor behandeling en begeleiding.

Hart- en vaatziekten

Type-2-diabeten met micro-albuminurie hebben al een slechte prognose bij een geringe toename van de albumine-excretie binnen het 'normale' gebied (<30 mg per 24 uur).^{7,9,13} Wellicht moet hieraan overigens de conclusie worden verbonden dat de bovengrens van normo-albuminurie bij type-2-diabetes te hoog is gesteld. In een recent literatuuroverzicht werd een odds ratio van 3,1 genoemd voor de totale mortaliteit en van 1,8 voor cardiovasculaire

morbiditeit en mortaliteit.⁸ De conclusie was dat micro-albuminurie een sterke voorspeller is van totale en cardiovasculaire mortaliteit en van cardiovasculaire morbiditeit bij type-2-diabeten, onafhankelijk van de andere bekende risicofactoren.⁸ Vooral de combinatie van een verhoogde albumine-excretie in de urine en een slechte glucoseregulatie (verhoogd HbA1c) wijst op een sterk toegenomen totale – voornamelijk cardiovasculair bepaalde – mortaliteit bij type-2-diabetes.⁷

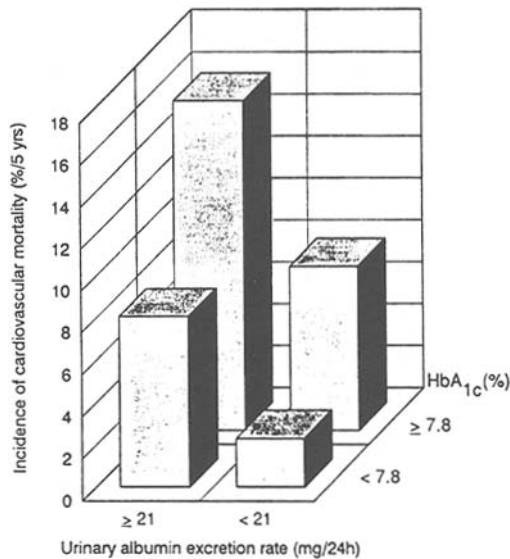
In een vijf jaar durend prospectief onderzoek bij 328 type-2-diabeten (202 mannen en 126 vrouwen; gemiddelde leeftijd bij de start van het onderzoek 54 jaar) werd een sterk verhoogde – voornamelijk cardiovasculaire – mortaliteit waargenomen bij een combinatie van micro-albuminurie (>21 mg/24 u) en verhoogd HbA1c (>7,8%) (*figuur 1*).

Hoewel er een sterke relatie bestaat tussen cardiovasculaire aandoeningen en micro-albuminurie bij diabetes, is een pathofysiologisch verband niet aangetoond. Micro-albuminurie komt vaak voor in combinatie met andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals endotheeldisfunctie, lipidenstoornissen, hypertensie, activiteit van vrije radicalen en hemostatische factoren.¹

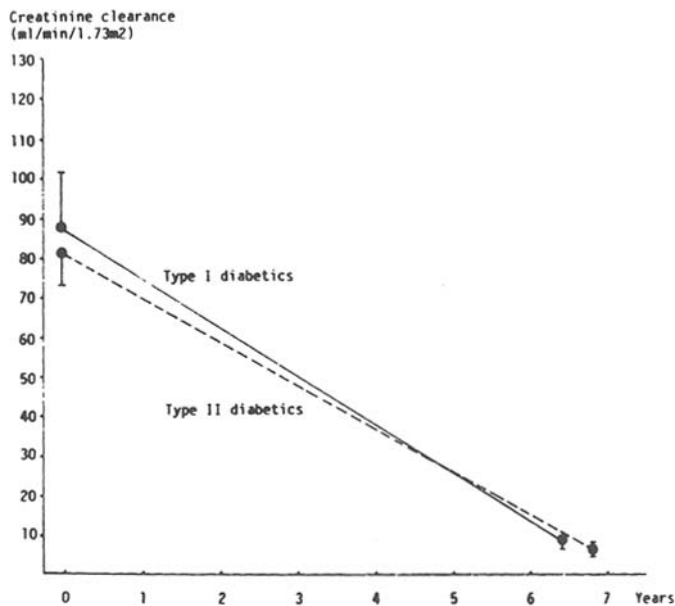
Nefropathie

Hoewel micro-albuminurie bij type-2-diabetes niet synoniem is met beginnende of dreigende nefropathie, vindt bij een deel van deze patiënten wel degelijk progressie van de albuminurie en verslechtering van de nierfunctie plaats.^{1,7,9} Deze progressie is echter minder voorspelbaar dan bij type-1-diabeten. Periodieke metingen (ook vanwege de intra-individuele variabiliteit) zijn nodig om risicopatiënten te kunnen identificeren.^{9,11,14}

Bij type-2-patiënten met micro-albuminurie verminderde de glomerulaire filtratie in de loop van een periode van 4 tot 7 jaar, resulterend in een serumcreatininestijging en toegenomen micro-albuminurie.¹⁵⁻¹⁷ Als er eenmaal sprake is van progressieve micro-albuminurie, bedraagt de



Figuur 1 De 5-jaarsincidentie van cardiovasculaire mortaliteit met betrekking tot mediane HbA_{1c} en albumine-excretie
Bron Gall et al.⁷



Figuur 2 De gemiddelde nierfunctievermindering (creatinineklaring) bij patiënten met diabetische nefropathie bij respectievelijk diabetes mellitus type 1 en type 2 (n=32)
Bron Biesenbach et al.²⁵

progressie 20 tot 40 procent per jaar.^{1,14} In één decade ontwikkelt ongeveer 20 procent van de type-2-diabeten met micro-albuminurie een manifeste nefropathie c.q. macro-albuminurie.¹⁸ Bij proteïnurie treedt na tien jaar bij 11 procent nierinsufficiëntie op.¹⁹

Hoe groot het aandeel is van niet-diabetische nefropathie, is onderwerp van discussie. Volgens sommigen is dit aandeel fors,^{20,21} door anderen wordt dit bestreden.²² Bij afwijkingen in het urinesediment zonder aanwezigheid van diabetische retinopathie is de kans op een andere oorzaak van de nefropathie dan diabetes het grootst.^{1,20,21}

Het vroeg identificeren van risicopatiënten, met name in de fase van micro-albuminurie, is van belang, omdat interventie het best in het allervroegste stadium kan plaatsvinden¹¹ en het beloop van nefropathie vanaf de eerste verslechtering van de nierfunctie bij beiden typen diabetes hetzelfde is.²³⁻²⁷

Biesenbach et al. observeerden 16 type-1- en 16 type-2-diabeten vanaf de fase van macro-albuminurie tot het moment van dialyse.²⁵ Bij de type-1-diabeten was de gemiddelde leeftijd 31 jaar en bij de type-2-diabeten 60 jaar. Diabetesduur, HbA_{1c} en bloeddruk waren in beide groepen gelijk. De gemiddelde creatinineklaring in het begin van het onderzoek was 89 ml/min/1,73 m² bij de type-1-diabeten en 81 ml/min/1,73 m² bij de type-2-diabeten. De creatinineklaring was na gemiddeld zes à zeven jaar, bij de start van de dialyse, gedaald tot respectievelijk gemiddeld 8 en 7 ml/min/1,73 m². Het beloop was dus voor beide typen diabetes volledig hetzelfde (figuur 2).²⁵

Dat bij type-2-diabetes vaker dan bij type 1 al bij diagnosestelling micro- of macro-albuminurie wordt geconstateerd, heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat bij type-2-diabetes de ziekte meestal al langer bestaat voordat zij vastgesteld wordt.^{3,28}

Een ander argument om risicopatiënten vroeg te identificeren, is gelegen in het feit dat het aandeel van met name type-2-dia-

Definities en diagnostiek

Onder *micro-albuminurie* wordt in het algemeen verstaan het aanwezig zijn in de 24-uurs urine van 30-300 mg albumine (of 20-200 mg/l). Is er sprake van uitscheiding van meer dan 300 mg albumine per 24 uur (dit komt overeen met het positief worden van de albustix), dan spreekt men van *macro-albuminurie* of *proteïnurie*.

Een *nefrotisch syndroom* bestaat als de eiwituitscheiding in de urine meer dan 3,5 g per 24 uur bedraagt. *Nierinsufficiëntie* is een stijging van de serum creatinine- en ureumconcentratie boven de norm. Met (pre)terminale nierinsufficiëntie wordt bedoeld de fase van sterke ureum/creatininestijging, waardoor (op korte termijn) nierfunctievervangende therapie nodig is.

Idealiter wordt voor de meting van micro-albuminurie 24-uurs-urine gespaard. In de praktijk blijkt te kunnen worden volstaan met de gedurende de

nacht verzamelde urine en zelfs met een willekeurig urineportie.¹ Een albumine/creatinine-ratio van 2,5 mg/mmol komt overeen met 20 mg albumine per liter; dit is de ondergrens van micro-albuminurie bij mannen. Bij vrouwen wordt in verband met de lagere creatinine-excretie (spiermassa) een ondergrens van 3,5 mg/mmol gehanteerd.

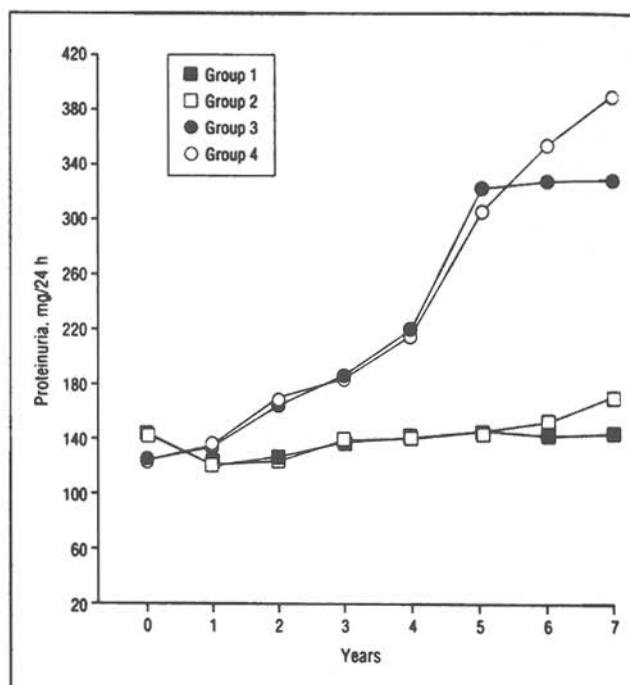
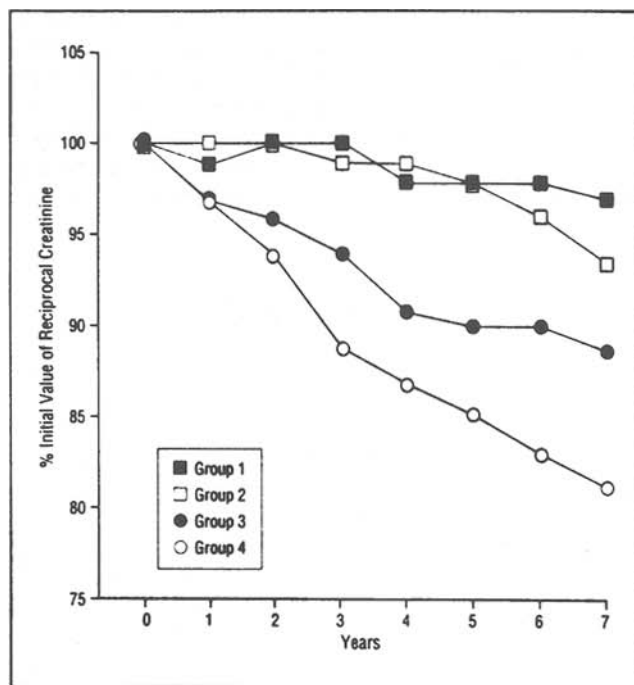
Screening op micro-albuminurie is in het algemeen goed mogelijk via de huisartsenlaboratoria, bijvoorbeeld op het moment dat bloed wordt geprikt voor een HbA1c-bepaling. Er zijn semi-kwantitatieve dipsticks beschikbaar; een abnormaal resultaat dient echter altijd te worden bevestigd door het laboratorium.¹

Voor een goede beoordeling van de mate van micro-albuminurie dient rekening te worden gehouden met verschillende omstandigheden. Een verhoogde albumine-excretie kan

optreden bij hartfalen, excessieve eiwitname, na inspanning, bij hematurie, urineweginfectie en contaminatie met vaginaal vocht.^{1,10,11} Ook een slechte diabetes- en hypertensie-instelling, en hyperlipidemie en roken kunnen micro-albuminurie doen toenemen. Tevens bestaan er families met type-2-diabetes bij wie reeds in een vroeg stadium van de ziekte micro-albuminurie bestaat, die bovendien snel progressief is.^{1,12}

Vermindering van micro-albuminurie kan optreden bij ondervoeding en tijdens de behandeling met ACE-remmers en NSAID's.^{1,10}

De genoemde omstandigheden zijn in het algemeen klinisch (of via het urinesediment) goed te onderkennen en vormen dus meestal geen probleem, zeker als de micro-albuminemeting – zoals geadviseerd – in de loop van de tijd wordt herhaald.



Figuur 3 De vermindering van de reciproke creatinine uitgedrukt als het percentage van de beginwaarde (links) en het beloop van de albumine-excretie in de urine (rechts) gedurende zeven jaar in vier groepen patiënten (n=94)

Patiënten in groep 1 kregen behandeling met enalapril in de jaren 1 t/m 7.

Patiënten in groep 2 kregen behandeling met enalapril in de jaren 1 t/m 5, en geen behandeling in de jaren 6 en 7.

Patiënten in groep 3 kregen een placebo in de jaren 1 t/m 5, en behandeling met enalapril in de jaren 6 en 7.

Patiënten in groep 4 kregen een placebo in de jaren 1 t/m 5, en geen behandeling in de jaren 6 en 7.

Bron Ravid et al.,¹⁷ copyright 1996, American Medical Association.

beten in de dialysepopulaties in Europa onevenredig is toegenomen.^{3,29} Deze toename is niet volledig te verklaren door een gewijzigd acceptatiebeleid, maar duidt op een verandering in de epidemiologie van de ziekte.³ Ten opzichte van andere Europese landen is de mate van acceptatie in Nederland eerder laag dan hoog.²⁹ Toch is dezelfde trend waarneembaar in Nederland. Op 1 januari 1997 was het aandeel van type-2-diabeten in de dialysepopulatie gestegen tot 11,7 procent.³⁰ In andere landen, zoals Duitsland, is dit aandeel aanmerkelijk hoger, 70 tot 90 procent van de diabeten met een terminale nierinsufficiëntie heeft type-2-diabetes.^{23,26} Waarvoor zulke grote verschillen worden veroorzaakt, is onduidelijk.

Therapeutische consequenties

De laatste jaren is duidelijk geworden dat het behandelen van type-2-diabetes meer is dan het reguleren van de bloedglucose alleen. Recente resultaten van de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) laten bijvoorbeeld zien dat een verbeterde bloeddrukregulatie een sterkere vermindering van cardiovasculaire problematiek bewerkstelligt dan het verlagen van de bloedglucose; de studies zijn echter niet in alle opzichten vergelijkbaar.^{31,32}

De herziene NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2 speelt hierop in en adviseert lipidenstoornissen en hypertensie strikt te behandelen.³³ Omdat dit advies niet in alle opzichten geldt voor patiënten <50 jaar, wordt geadviseerd bij hen op micro-albuminurie te testen.³³ Het beleid is er voornamelijk op gericht de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verminderen. Aan een groot deel van de type-2-diabeten zal een statine en een ACE-remmer dienen te worden voorgeschreven.³³ Of dit in werkelijkheid gebeurt, is echter twijfelachtig. In een onderzoek onder hypertensiepatiënten leidde driekwart van de bezoeken waarbij een verhoogde bloeddruk werd gemeten, niet tot ophoging van de medicatie, maar werd de patiënt gevraagd eerder terug te komen.³⁴ Bovendien vormen type-2-diabeten met

cardiovasculaire risicofactoren plus micro-albuminurie een categorie met een extra verhoogd risico ten opzichte van type-2-diabeten met cardiovasculaire risicofactoren zonder micro-albuminurie. Het extra verhoogd risico geldt met name ten aanzien van de ontwikkeling van manifeste nefropathie. Indirect zullen dan ook de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toenemen.

Het NHG-advies om niet bij iedereen op micro-albuminurie te screenen, is niet in overeenstemming met de adviezen van de World Health Organization (WHO) en de International Diabetes Federation (IDF), die in de Sint Vincent-declaratie adviseren alle diabeten tussen 12 en 70 jaar minimaal jaarlijks op micro-albuminurie te screenen.^{10,35}

Enkele recente onderzoeken laten zien dat behandeling met een ACE-remmer gedurende vijf tot zeven jaar bij niet-obese type-2-diabeten met normale bloeddruk de progressie van micro-albuminurie naar macro-albuminurie en de verslechtering van de nierfunctie kan verminderen.^{16,17,36,37} Met name de dubbelblinde gecontroleerde studies van *Ravid* laten zien dat significante verschillen optreden na vijf jaar behandeling met ACE-remmer ten opzichte van placebo.^{16,17} De patiëntengroep bestond uit 49 niet-obese personen die werden behandeld met 10 mg enalapril per dag, en de controlegroep uit 45 personen, allen <50 jaar. In de placebogroep daalde de nierfunctie met 13 procent en steeg de micro-albumine-excretie van gemiddeld 123 naar 310 mg per 24 uur na vijf jaar. In de met enalapril behandelde groep traden geen significante verschillen op. De glucoseregulatie veranderde in beide groepen niet, de bloeddruk steeg licht in de placebogroep, maar niet significant.¹⁶ Deze resultaten zijn ook generaliseerbaar naar obese type-2-diabeten.³⁸

Het onderzoek werd daarna nog twee jaar ongeblindeerd voortgezet: een deel van de patiënten die oorspronkelijk een ACE-remmer kregen, kreeg nu placebo en omgekeerd. De eerder gevonden verschillen werden in het tweede deel van het onderzoek versterkt teruggevonden (*figuur*

3).¹⁷ *Giustina et al.* vonden bovendien dat de anti-thromboxane stof Picotamide in de loop van één jaar de micro-albuminurie bij normotensieve type-2-diabeten deed afnemen.³⁹ Een effect op nierfunctie en mortaliteit werd niet vastgesteld, maar daarvoor duurde het onderzoek ook te kort.

Dit type patiënten zal volgens de NHG-standaard niet altijd worden opgespoord en behandeld. Hoe vaak type-2-diabeten een normale bloeddruk en een normaal lipidspectrum hebben en toch micro-albuminurie, is niet bekend. Ook het complete beloop van micro-albuminurie naar nierinsufficiëntie c.q. nierfalen en met name de invloed daarop van medicamenteuze beïnvloeding (ACE-remmers) is niet volledig beschreven.

Een zeer recente publicatie uit Denemarken laat zien dat gelijktijdige intensieve aanpak van hyperglykemie, hypertensie, dyslipidemie en micro-albuminurie bij patiënten met type-2-diabetes en micro-albuminurie resulteerde in afgenomen progressie naar nefropathie en afgenomen progressie van retinopathie en autonome neuropathie.⁴⁰

Beschouwing

Micro-albuminurie wordt door *Schmitz* een sleutelparameter genoemd en kan als risicofactor – of beter *risico-indicator* – worden opgevat voor vaataandoeningen (endotheeldisfunctie) en diabetische glomerulopathie.⁹

Proteïnurie is, net als hypertensie, een te modificeren risicofactor,²⁷ en aanbevolen wordt om al in de vroegste fase (dus die van micro-albuminurie) te interveniëren.¹¹ Door het aantonen van micro-albuminurie wordt dus een subgroep geïdentificeerd met een hoge kans op hart- en vaatziekten en nierfalen.

Ook in het beloop en tijdens behandeling lijkt het zinvol de albumine-excretie te controleren.^{1,9,14} Als deze stabiel is, is de prognose beter en kan – indien van toepassing – de therapie zonder ophogen van de dosering worden gecontinueerd. Bij toenemende micro-albuminurie vermindert de prognose en dient intensivering van de

diabetesbehandeling, alsook de behandeling gericht op verlaging van bloeddruk en lipiden, te worden overwogen.

Op dit moment is het beleid er voornamelijk op gericht hart- en vaatziekten te voorkomen.³³ Een betere behandeling daarvan zal echter de overleving doen toenemen en meer patiënten de kans geven een nierinsufficiëntie te ontwikkelen.³ Het lijkt er immers op dat het beloop van de diabetische nefropathie bij type-2-patiënten goeddeels hetzelfde is als bij patiënten met diabetes type 1.

Het bepalen van micro-albumine in de urine van alle type-2-diabeten zou een logistiek probleem kunnen opleveren, hoewel het per huisartspraktijk om niet meer dan ongeveer vijftig patiënten zal gaan. Specialisatie in huisartsengroepen zou daarom kunnen worden overwogen.

Conclusie

Door het terugdringen van risicofactoren kan het optreden van lange-termijncomplicaties bij diabetes mellitus – zowel type 1 als type 2 – worden verminderd. Binnen dat kader is het zinvol bij alle diabeten vroegtijdig na te gaan of er sprake is van micro-albuminurie.

Literatuur

- Jerums G, Gilbert RE. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes; significance and management. In: Marshall SM, Home PD, Rizza RA, editors. The diabetes Annual 11. Amsterdam: Elsevier, 1998: 141-67.
- Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, et al. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330:15-8.
- Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996;27:167-94.
- Mathiesen ER, Hommel E, Giesen J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;303: 81-7.
- Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls, JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271:275-9.
- Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* 1988;5:126-34.
- Gall M-A, Borch-Johnsen K, Hougaard P, et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;440:1303-9.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
- Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement; longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypertens* 1997;90: 189S-97S.
- Ruggenti P, Remuzzi G. The diagnosis of renal involvement in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypert* 1997;6: 141-5.
- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346: 1080-4.
- Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996;50:657-64.
- Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314: 783-8.
- Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, et al. Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1993;855-9.
- Nielsen S, Schmitz A, Mogensen CE. Rate of progression of nephropathy in normo- and microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 2):A144.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patient. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
- Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, et al. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;111: 788-96.
- Parving HH, Gall MA, Skott P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41:758-62.
- Fioretto P, Stehouwer CDA, Mauer M, et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;41:233-6.
- Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? *Diabetologia* 1996;39:1638-45.
- Hasslacher Ch, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.
- Pugh JA, Medina R, Ramirez M. Comparison of the course to end-stage renal disease of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36:1094-8.
- Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus; *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1097-1102.
- Ritz E, Keller C, Bergis K, Strojek K. Pathogenesis and course of renal disease in IDDM/NIDDM. Differences and similarities. *Am J Hypertens* 1997;10:202S-7S.
- Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998;41:745-59.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
- Raine AEG. Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 1993;36:1099-1104.
- Renine 1998 Registratie Nierfunctieovergang Nederland. Statistisch verslag; 30.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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.
- UK 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.
- Rutten GEHM. Cardiovasculair risicomanagement volgens de nieuwe NHG-standaard diabetes mellitus type 2. In: Bilo HJG, Verhoeven S, Hoorntje JCA, redactie. Cardiovasculaire afwijkingen bij type 2 diabetes mellitus. De Weezenland series nr. 20. 1998;119-32.
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hyperactive population. *N Engl J Med* 1998;339: 1957-63.
- American Diabetes Association: Diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1996;19:(Suppl 1): S103-S6.
- 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. *Diabetic Med* 1996;13:120-4.

Vervolg literatuur op pag. 394.

- kle injury-indications for the selective use of x-rays. *Injury* 1983;14:507-12.
- 8 Diehr P, Highley R, Dehkordi F, et al. Prediction of fracture in patients with acute musculoskeletal ankle trauma. *Med Decis Making* 1988;8:40-7.
 - 9 Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, et al. Decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. *JAMA* 1993;269:1127-32.
 - 10 Zeegers AVCM. Het supinatieletsel van de enkel [Dissertatie]. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1995.
 - 11 Evans GA, Hardcastle P, Frenyo AD. Acute rupture of the lateral ligament of the ankle, to suture or not to suture? *J Bone Joint Surg* 1984;66:209-12.
 - 12 Andersen K, Albers C, Madsen M, et al. Conservative treatment of severe ankle sprains. *Acta Orthop Scand* 1987;58:697-8.
 - 13 Korkala O, Rusanen M, Kytömaa J, et al. Treatment of lateral ligament injuries of the ankle. A prospective clinical study. *Acta Orthop Scand* 1986;57:579.
 - 14 Möller-Larsen F, Wethelund JO, Jurik AG, et al. Comparison of three different treatments for ruptured lateral ankle ligaments. *Acta Orthop Scand* 1988;59:564-6.
 - 15 Van Moppes FI, Van den Hoogenband CR. Diagnostic and therapeutic aspects of inversion trauma of the ankle joint [Dissertatie]. Maastricht: Universiteit Maastricht, 1982.
 - 16 Van Linge B. De verstuipte enkel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;15:660-2.
 - 17 Van den Bosch WJHM, Coumans RHM, Verkerk S, et al. NHG-Standaard Enkeldistorsie. In: Rutten GEHM, Thomas S, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts. Utrecht: Bunge, 1993.
 - 18 Lamberts H. Huisartsgeneeskundig handelen bij enkelklachten. *Huisarts Wet* 1991;34:35-9.
 - 19 Grol R, Claessens A, Van der Velden J, Heerdink H. Kwaliteit van zorg bij enkeldistorsie: invoering van een standaard. *Huisarts Wet* 1991;34:30-4.
 - 20 Peters P, Wijkkel D, Van der Meulen M, Adèr H. Diagnostiek en behandeling van enkelletsel. *Med Contact* 1998;53:1098-101.
 - 21 Stiell IG, McKnight RD, Greenberg GH, et al. Interobserver agreement in the examination of acute ankle injury patients. *Am J Emerg Med* 1992;10:14-7.
 - 22 Kannus P, Renström P. Treatment for acute tears of the lateral ligaments of the ankle. *J Bone Joint Surg* 1991;73A:305-12.
 - 23 Broström L. Sprained ankles III. Clinical observations in recent ligament ruptures. *Acta Chir Scand* 1965;130:305-12.
 - 24 Van der Ent FWC. Lateral ankle ligament injury [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1984.
 - 25 Muwanga CL, Hellier M, Quinton DN, et al. Grade III injuries of the lateral ligaments of the ankle: the incidence and a simple stress test. *Arch Emerg Med* 1986;3:247-51.
 - 26 Lassiter TE, Malone TR, Garrett WE. Injury to the lateral ligaments of the ankle. *Orthop Clin North Am* 1989;20:629-40.
 - 27 Prins JG. Diagnosis and treatment of injury to the lateral ligaments of the ankle. *Acta Chir Scand* 1978 (suppl):486.
 - 28 Nilsson S. Sprains of the lateral ankle ligaments. An epidemiological and clinical study with special reference to different forms of conservative treatment. Part I. *J Oslo City Hosp* 1982;32:3-29.
 - 29 Van Dijk CN, Lim LSL, Bossuyt PMM, Marti RK. Physical examination is sufficient for the diagnosis of sprained ankles. *J Bone Joint Surg* 1996;78:958-62.
 - 30 Dreisser RL, Rocke R, De Sahb R, et al. Flurbiprofen local action transcutaneous: clinical evaluation in the treatment of acute ankle sprains. *Eur J Rheum Inflam* 1994;14:9-13.
 - 31 Campbell J, Dunn T. Evaluation of topical ibuprofen cream in the treatment of acute ankle sprains. *J Acc Emerg Med* 1994;11:178-82.
 - 32 De Nies F, Lagrand WK, Patka P. Het effect van flurbiprofen bij acute enkeldistorsies. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:449-51.
 - 33 Dupont M, Beliveau P, Theriault G. The efficacy of anti-inflammatory medication in the treatment of acute sports injuries. *Am J Sports Med* 1987;16:656-9.
 - 34 Geven bepaalde NSAID's minder aanleiding tot gastro-intestinale bijwerkingen dan andere? *Geneesmiddelen Bulletin* 1994;28:85-6.
 - 35 Coté DJ, Prentice WE, Hooker DN, Shields EW. Comparison of three treatment procedures for minimizing ankle sprain swelling. *Phys Ther* 1988;68:1072-6.
 - 36 Michlovitz S, Smith W, Watkins M. Ice and high voltage pulsed stimulation in treatment of acute lateral ankle sprains. *J Sports Phys Ther* 1988;9:310-4.
 - 37 Sloan JP, Hain R, Pownall R. Clinical benefits of early cold therapy in accident and emergency following ankle sprain. *Arch Emergency Med* 1989;6:1-6.
 - 38 Wilkerson GB, Korn-Kingery HM. Treatment of the inversion ankle sprain: comparison of different modes of compression and cryotherapy. *J Orthop Sports Phys Ther* 1993;17:240-6.
 - 39 De Bie RA. Efficacy of 904nm lasertherapy in acute lateral ankle sprains. [Dissertatie]. Maastricht: Universiteit Maastricht, 1998.
 - 40 Korkala O, Rusanen M, Jokipii P, et al. A prospective study of the treatment of severe tears of the lateral ligament of the ankle. *Int Orthop* 1987;11:13-7.
 - 41 Broström L. Sprained ankles. V. Treatment and prognosis in recent ligament ruptures. *Acta Chir Scand* 1966;132:537-50.
 - 42 Cass JR, Morrey BF, Katoh Y, Chao EYS. Ankle instability: comparison of primary repair and delayed reconstruction after long-term follow-up study. *Clin Orthop Res* 1985;198:110-7.
 - 43 Kitaoka HB, Lee MD, Morrey BF, Cass JR. Acute repair and delayed reconstruction for lateral ankle instability: twenty-year follow-up study. *J Orthop Trauma* 1997;11:530-5.

Micro-albuminurie: ook bij diabetes mellitus type 2 een risico-indicator van belang

Vervolg van pag. 390

- 37 Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1576-81.
- 38 Prando R, Giusti R, Cheli V, et al. Is type 2 diabetes a different disease in obese and non-obese patients? *Diabetes Care* 1998;21:1680-5.
- 39 Giustina A, Perini P, Desenzani P, et al. Long-term treatment with the dual antithromboxane agent picotamide decreases microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1998;47:423-30.
- 40 Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Peterson O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The steno2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.