

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

W.J.C. DE GRAUW
G.E.H.M. RUTTEN

De Grauw WJC, Rutten GEHM. Micro-albuminurie bij diabetes mellitus type 2: een risico-indicator van belang? *Huisarts Wet* 2000;43(3):125-7.

Uit diverse onderzoeken is gebleken dat micro-albuminurie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, en het optreden van proteïnurie. Op grond hiervan is screening op micro-albuminurie opgenomen in diverse internationale consensusrichtlijnen. Het is evenwel de vraag of dit terecht is. Er is immers geen bewijs dat behandeling van micro-albuminurie leidt tot verbetering van klinische eindpunten, zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, of nierfunctieverlies. Zo zijn er geen studies waaruit blijkt dat het verhoogde cardiovasculaire risico van type-2-diabetes met diabetes mellitus type 2 niet synoniem met een beginnende of dreigende nefropathie (macro-albuminurie) en nierfunctieverlies. De wijze waarop micro-albuminurie bij type-2-diabetes leidt tot nierinsufficiëntie, is nog onduidelijk. Er is in dit verband slechts één onderzoek beschikbaar, dat is uitgevoerd in een kleine groep normotensieve patiënten <50 jaar. Hieruit blijkt dat een achteruitgang in nierfunctie kan worden voorkomen door langdurige behandeling met een ACE-remmer. Tot slot moet bij het meten van microalbuminurie rekening worden gehouden met een aanzienlijke biologische variatie en met factoren die de uitslag kunnen verstoren. Op grond van deze overwegingen wordt in de herziene NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2 aanbevolen screening op microalbuminurie alleen uit te voeren bij patiënten <50 jaar.

W.J.C. de Grauw, huisarts, afdeling Huisartsgeneeskunde 229, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen; prof.dr. G.E.H.M. Rutten, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Utrecht.
Correspondentie: W.J.C. de Grauw.

Inleiding

Volgens *Elte* zou in diverse onderzoeken zijn gebleken dat micro-albuminurie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, en voor het optreden van proteïnurie.¹ De gevonden verbanden betekenen echter niet dat er ook een causale relatie is, en zijn op zichzelf onvoldoende argument om over te gaan tot screening.^{2,3} Daarvoor dient er in elk geval een geaccepteerde therapie te bestaan die leidt tot een verbetering van klinische eindpunten. Anders geformuleerd: er dienen aanwijzingen te zijn dat een behandeling van micro-albuminurie leidt tot reductie van cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit, dan wel een vermindering van nierfunctieverlies. Daarbij moeten ook de eventuele invloed van zo'n behandeling op de kwaliteit van leven en de kosteneffectiviteit worden meegewogen.

In deze bijdrage – die kan worden beschouwd als aanvulling op noot 23 bij de herziene NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2⁴ – zullen wij duidelijk maken waarom screening op micro-albuminurie 'slechts' wordt aanbevolen bij patiënten jonger dan 50 jaar.

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Micro-albuminurie heeft een duidelijke relatie met het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, en de totale mortaliteit, ook na correctie voor andere bekende cardiovasculaire risicofactoren.⁵ Waarschijnlijk is micro-albuminurie een indicator van endotheeldisfunctie en daarmee een algemene indicator voor vaat schade.⁶ Er is echter geen onderzoek waaruit blijkt dat het verhoogde cardiovasculaire risico van type-2-diabetes met micro-albuminurie kan worden teruggedrongen door behandeling van de micro-albuminurie. Wel zijn er interventiestudies waaruit blijkt dat een strikte behandeling van de bloeddruk en dyslipidemie leiden tot een significante en relevante re-

ductie van de cardiovasculaire mortaliteit.^{7,8} In deze onderzoeken werd echter geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder micro-albuminurie. Daarmee is er vooralsnog geen enkel argument om de bloeddruk en dyslipidemie van patiënten met micro-albuminurie strenger te behandelen. Omgekeerd is er ook geen enkel argument om de teugels in dit opzicht te laten vieren bij patiënten zonder micro-albuminurie.

Nierfunctieverlies

Micro-albuminurie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is niet synoniem met een beginnende of dreigende nefropathie (macro-albuminurie) en nierfunctieverlies. Uit diverse onderzoeken is bekend dat micro-albuminurie een sterk wisselend, individueel beloop vertoont.⁹⁻¹¹ Op zichzelf geeft het bestaan van micro-albuminurie een verhoogde kans op het ontwikkelen van een proteïnurie (albumineverlies >300 mg/24 uur), maar de relatie tussen het bestaan van micro-albuminurie en het optreden van nierfunctieverlies (uitgedrukt als achteruitgang van de glomerulaire filtratiesnelheid) is minder duidelijk. Deze sterk individueel bepaalde ontwikkeling wordt onder meer bepaald door de bloeddruk, glykemische instelling en duur van de diabetes.^{9,12}

Wij kennen slechts één onderzoek naar het effect van behandeling van de bloeddruk op nierfunctieverlies bij type-2-diabetes met micro-albuminurie; dat onderzoek werd uitgevoerd in een relatief kleine en jonge, normotensieve groep patiënten (49 enalapril, 45 placebo; gemiddelde leeftijd 44 jaar). Door behandeling met een ACE-remmer gedurende zeven jaar werd achteruitgang van de nierfunctie voorkomen.^{13,14} Deze uitkomst werd verwerkt in de herziene standaard: aanbevolen wordt patiënten <50 jaar te screenen op de aanwezigheid van micro-albuminurie.^{4,8}

Er zijn ook minder gunstige onderzoeksresultaten. *Sano et al.* onderzochten in een gerandomiseerd, prospectief onderzoek – 5 mg enalapril versus placebo – 62

normotensieve type-2-diabeten met micro-albuminurie. Na vier jaar follow-up was de albumine-uitscheiding in de interventiegroep weliswaar significant gedaald ten opzichte van de placebogroep, maar er was geen verschil in verandering van het serumcreatinine.¹⁵

In dit verband zijn ook de gegevens van de UKPDS interessant. Strikte behandeling van de bloeddruk leidde in negen jaar niet tot een significante reductie van de kans op een albumine-uitscheiding >50 mg/l, verminderde het optreden van macro-albuminurie niet, en maakte ook de kans op een verdubbeling van het serumcreatinine niet kleiner. Wat dit betreft waren er geen verschillen tussen de met captopril en de met atenolol behandelde groep.^{7,16}

Bepaling van micro-albuminurie

Gelet op de definitie van micro-albuminurie – een albumine-excretie van 30-300 mg/24 uur – zou de albumine-uitscheiding in 24-uurs urine gemeten moeten worden.¹⁷ Het verzamelen van 24-uurs urine is echter niet eenvoudig en mede daardoor een bron van fouten. Aangetoond is dat een albumineconcentratie >20mg/l in de eerste ochtendurine een sensitiviteit van 82-97 procent en een specificiteit van 74-97 procent heeft bij het voorspellen van een albumine-excretie van >30 mg/24 uur.¹⁸ Eerste ochtendurine kan daarmee gebruikt worden als screeningsinstrument. Indien in twee van drie ochtendurines een concentratie tussen 20 en 200 mg/l wordt gevonden, vereist een definitieve diagnose strikt genomen nog tweemaal een positieve bevinding in een urinemonster, verzameld gedurende een bepaald tijdsbestek (24 uur of nacht).¹⁷

Elte wijst er terecht op dat voor een goede beoordeling van de uitslag rekening moet worden gehouden met diverse omstandigheden.¹ Zo kunnen sedimentsafwijkingen en urineweginfectie leiden tot zowel fout-positieve als fout-negatieve uitslagen. In dit licht zijn de uitkomsten van een recente enquête onder 118 Neder-

landse laboratoria (respons 70,2%) van belang. Bij de bepaling van micro-albuminurie werd slechts in 4,3 procent van de gevallen een sediment gecontroleerd, in 10,6 procent van de gevallen een nitriet en in 11,7 procent van de gevallen een stick op leukocyten of erythrocyten.¹⁹ Het is daarmee toch wat ingewikkelder dan *Elte* stelt: 'Screening is goed mogelijk als toch het bloed geprikt wordt voor de glyHb-bepaling.' Wie zich geen rekenschap geeft van alle valkuilen rond de bepaling van micro-albuminurie, loopt het risico verkeerde conclusies uit verkeerde bepalingen te trekken.

Beschouwing

Er is geen bewijs dat behandeling van micro-albuminurie cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit voorkomt. In hoeverre strikte behandeling van de bloeddruk nierinsufficiëntie kan voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en micro-albuminurie, staat ter discussie.

Deze constatering laat onverlet dat de werkgroep die de herziene NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2 heeft opgesteld, zich bewust was van de implicaties van een eenmaal opgetreden nierinsufficiëntie. Weliswaar ontwikkelt slechts 3-8 procent van de patiënten met een type-2-diabetes een terminale nierinsufficiëntie, maar de belasting voor de patiënt is groot en de kosten van dialyse zijn hoog. In Nederland vormen patiënten met diabetes mellitus circa 13 procent van alle dialysepatiënten en ten minste de helft van hen bestaat uit patiënten met diabetes mellitus type 2. De werkgroep adviseert daarom bij alle patiënten met diabetes mellitus type 2 de klaring te bewaken op basis van het serumcreatinine.

Elte merkt terecht op dat een deel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 waarschijnlijk niet toekomt aan het ontwikkelen van een nierinsufficiëntie, doordat zij voortijdig overlijden aan cardiovasculaire morbiditeit. De herziene standaard doet voorstellen om deze voortijdige cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit aan te pakken. Deze aanpak leidt mogelijk

op termijn tot een betere levensverwachting. Als gevolg hiervan zouden meer patiënten de kans lopen een nierinsufficiëntie te ontwikkelen.

Conclusie

Op basis van de thans beschikbare gegevens wordt in de herziene NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2 geadviseerd om alle jonge diabetes-2-patiënten (<50 jaar) te screenen op micro-albuminurie, en hen bij een positieve uitslag te behandelen met een ACE remmer, ook in geval van normotensie. Mogelijk dat in de komende jaren duidelijker wordt welke andere patiënten gebaat zijn bij een vroege opsporing van micro-albuminurie om cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit dan wel nierinsufficiëntie te voorkomen. Voorlopig is uitvoering van de huidige richtlijnen, ook zonder de bepaling van micro-albuminurie bij alle patiënten, een hele uitdaging.

Literatuur

- 1 Elte JWF. Micro-albuminurie: ook bij diabetes mellitus type 2 een risico-indicator van belang. Huisarts Wet 1999;42:386-390.
- 2 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening. Geneva: World Health Organisation, 1968.
- 3 De Grauw WJC, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJM, et al. Screening for microalbuminuria in type 2 diabetic patients: the evaluation of a dipstick test in general practice. Diabetic Med 1995;12:657-63.
- 4 Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2 (eerste herziening). Huisarts Wet 1999;42:67-84.
- 5 Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1997;157:1413-8.
- 6 Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet; 1992;340: 319-23.
- 7 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-2.
- 8 Pyörälä K, Pederson T, Kleshus J. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997;20: 614-20.

- 9 Alzaid AA. Micro-albuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diabetes Care* 1996;19: 79-89.
- 10 Niskanen L, Uustipa M, Sarlund H, et al. Micro-albuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologica* 1990; 33:237-43.
- 11 Schmitz A, Veath M, Mogensen CE. Systolic bloodpressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM. *Diabetologica* 1994;37: 1251-7.
- 12 Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG, et al. Microalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1994;11:636-45.
- 13 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 diabetes patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
- 14 Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
- 15 Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. Effects of long-term enalapril on persistent micro-albuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomised study. *Diabetic Med* 1996;13:120-4.
- 16 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317: 713-20.
- 17 Viberti GC, Mogensen CE, Passa P, et al. St. Vincent declaration, 1994: guidelines for the prevention of diabetic renal failure. In: Mogensen CE, editor. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Second edition. Boston, etc.: Kluwer, 1994.
- 18 Marshall SM. Screening for microalbuminuria: wick measurement. *Diabetic Med* 1991;8:706-11.
- 19 Bosgoed B. Het screenen van patiënten met diabetes mellitus type 2 op micro-albuminurie: een laboratorium onderzoek. Verslag wetenschappelijke stage. Nijmegen: Vakgroep Huisarts-, Sociale en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1998.

Naschrift

Micro-albuminurie bij diabetes mellitus type 2: een risico-indicator van belang? Volgens *De Grauw & Rutten* is het antwoord bij mensen <50 jaar bevestigend, en bij ouderen niet. Deze gegevens zijn 'evidence based', omdat in het onderzoek van Ravid *et al.* slechts patiënten tot 50 jaar waren opgenomen.^{1,2} Bij een dergelijke redenering zouden type-1-diabeten >39 jaar dus niet met een intensief insulineschema moeten worden behandeld, omdat in de DCCT slechts patiënten ≤39 jaar werden onderzocht.³

Inderdaad is het natuurlijk beloop van nefropathie beter beschreven bij type-1-dan bij type-2-diabeten. Met name het volledig beloop van micro-albuminurie via macro-albuminurie naar nierinsufficiëntie is in geen enkel onderzoek beschreven. Wél zijn echter overgangen van micro-naar macro-albuminurie⁴⁻⁶ en van macro-albuminurie naar nierinsufficiëntie⁷ beschreven. In combinatie kunnen deze uitkomsten slechts betekenen dat als er bij type 2 diabetes eenmaal afwijkingen zijn, het beloop niet anders is dan bij type-1-diabetes.^{8,9} Daarom moet de aanwezigheid van micro-albuminurie bij alle diabeten worden onderzocht.^{10,11} Met name vroege interventie in het stadium van micro-albuminurie zou toekomstige problemen kunnen voorkomen,¹⁰ al is dit niet onomstotelijk bewezen.

Screening van de creatinineklaring via de serumcreatinine is een te grove maat.¹² Inderdaad kan een micro-albuminebepaling in de urine problematisch zijn, maar *De Grauw & Rutten* benadrukken de valkuilen hierbij wel erg sterk. Bekend is dat micro-albuminurie kan variëren.^{10,13} Daarom is een reeks bepalingen vereist.⁶ Bij aanwezigheid van micro-albuminurie is het zeker niet verkeerd om een urinesediment na te kijken; er zijn wel mindere redenen om dit te doen. Daarvoor is een 24-uurs urine of een getimede nachtelijke portie geen vereiste; een willekeurige portie is voldoende om een micro-albuminurie te bepalen, al of niet met een albumine/creatinine-ratio.⁶ Bij een normale uitslag behoeft uiteraard niet eens naar het sediment te worden gekeken.

Rest nog te vermelden dat het feit dat er in de UKPDS geen verschillen werden gevonden tussen de met captopril en met atenolol behandelde groep, slechts betekent dat in die groep met hypertensie de hypertensiebehandeling primair was, en dat de beïnvloeding daarvan belangrijker was dan een eventueel effect op de albumineuitscheiding.

Dr. J.W.F. Elte
Afdeling Interne Geneeskunde
St. Franciscus Gasthuis Rotterdam

Literatuur

- 1 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 2 diabetic patient. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
- 2 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.
- 3 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. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
- 4 Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
- 5 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.
- 6 Jerums G, Gilbert RE. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes. Significance and management. In: Marshall SM, Home PD, Rizza RA, editors. *Diabetes Ann 11*. Amsterdam: Elsevier Science 1998: 141-67.
- 7 Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, et al. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;111: 788-96.
- 8 Hasslacher Ch, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risk of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.

Vervolg op pag. 134.