Universiteit Leiden
The Netherlands

Clinical aspects of the relation between diabetes mellitus and kidney disease: From hyperfiltration to dialysis

Schroijen, M.A.

Citation

Schroijen, M. A. (2020, December 3). *Clinical aspects of the relation between diabetes mellitus and kidney disease: From hyperfiltration to dialysis*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/138243

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/138243

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/138243 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Schroijen, M.A.
Title: Clinical aspects of the relation between diabetes mellitus and kidney disease: From hyperfiltration to dialysis
Issue date: 2020-12-03

CHAPTER 8

Nederlandse samenvatting
List of publications
Dankwoord
Curriculum vitae

Nederlandse samenvatting

Ongeveer 20-40 % van de patiënten met Diabetes Mellitus (DM) ontwikkelen chronische nierschade (CKD, Chronic Kidney Disease)[1-3]. Chronische nierschade wordt ingedeeld in 5 categorieën waarbij categorie 1 milde nierschade betreft en categorie 5 eind stadium nierfalen (ESRD, End stage Renal Disease) dit houdt in dat nierfunctie vervangende therapie, dialyse, noodzakelijk is[4]. Binnen de dialysepopulatie hebben patiënten met diabetes mellitus (DM) het hoogste mortaliteitsrisico[5-8]. Daarnaast is in patiënten met DM en chronische nierziekte de kwaliteit van leven sterk verminderd[9, 10]. Er is meer onderzoek nodig in deze kwetsbare populatie met DM en CKD naar het verbeteren van de kwaliteit van leven, het verbeteren van de overleving en indien nierschade optreedt het voorkomen van verdere progressie van nierschade. Om de overleving te verbeteren, is het essentieel om meer kennis te verkrijgen over welke patiënten het hoogste mortaliteitsrisico hebben en welke risicofactoren en co-morbide aandoeningen bijdragen aan dit verhoogde mortaliteitsrisico. Toekomstige interventiestudies moeten uitwijzen of een intensievere behandeling van risicofactoren en /of co-morbide aandoeningen de overleving van patiënten met DM en ESRD zal verbeteren. In dit proefschrift is het onderzoek gericht op verschillende aspecten van overleving bij dialysepatiënten met DM. Verder hebben we de associatie tussen verschillende maten van glucosemetabolisme en hun verband met de nierfunctie beoordeeld in een groep Nederlandse volwassenen van middelbare leeftijd.

In **hoofdstuk 2** hebben we verschillende maten van glucosemetabolisme en hun verband met de nierfunctie onderzocht in Nederlandse volwassenen van middelbare leeftijd. Data werden verkregen uit de NEO (Nederlandse Epidemiologie en Obesitas) studie, een prospectieve cohort studie, opgezet om de verschillende mechanismen die leiden tot obesitas gerelateerde ziekten te onderzoeken. Het merendeel van deelnemers in deze studie had overgewicht of obesitas. Van de totale deelnemers (N = 6338) werden 54,6% deelnemers geclassificeerd als normoglycemisch (referentie), 34,8% als pre-diabetes, 6,9% als diabetes mellitus en 3,8% als nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus. Gediagnosticeerde en nieuw gediagnosticeerde DM was geassocieerd met een hogere eGFR, respectievelijk + 2,1 ml / min / 1,73 m2 (95% BI -0,19, 4,4) en + 2,7 ml / min / 1,73 m2 (95% BI -0,3, 5,7). De toename van eGFR bij patiënten met (nieuw) gediagnosticeerde DM reflecteert hyperfiltratie. Deze

glomerulaire hyperfiltratie in patiënten met DM is een uiting van vroege nierschade en kan bijdragen aan de progressie van nefropathie en nierfunctie achteruitgang[11-13].

Daarnaast toonden we aan dat de prevalentie van micro-albuminurie toeneemt bij gestoord glucosemetabolisme. De prevalentie was het laagst bij normoglykemie (1,4%), en nam toe bij gestoord glucose metabolisme: pre-DM (3,5%), gediagnosticeerde DM (6,2%) tot niet-gediagnosticeerde DM (8,3%). In vergelijking met andere studies[14, 15] vonden we een relatief laag voorkomen van chronische nierziekte in deze Nederlandse populatie, mogelijk een uiting van goede metabole controle. Dit werd weerspiegeld door een klein aantal patiënten met het gebruik van insuline en een lage prevalentie van DM-gerelateerde complicaties. Daarnaast toonden we aan dat zowel nuchtere als postprandiale glucose en HOMA-B, maar niet insuline-resistentie, geassocieerd waren met glomerulaire hyperfiltratie. Dit houdt in dat insuline resistentie niet geassocieerd is met een initiële toename in filtratie, (eGFR, een toename in eGFR wordt hyperfiltratie genoemd), maar geassocieerd is met een daling in nierfunctie.

In **hoofdstuk drie** hebben we de overleving vergeleken van dialysepatiënten met DM als oorzaak van nierfalen versus dialysepatiënten die DM hadden als co-morbiditeit, maar door een andere oorzaak dan DM, nierfalen hebben ontwikkeld. De overleving in deze twee groepen werd vergeleken met de overleving van dialysepatiënten zonder diabetes mellitus. Onze hypothese was dat bij patiënten met diabetische nefropathie, orgaanschade, zoals retinopathie, neuropathie en cardiovasculaire complicaties vaker voorkomen. En daarnaast dat de ernst van de complicaties meer uitgesproken is in patiënten met diabetes als primaire nierziekte in vergelijking met patiënten met diabetes als co-morbiditeit. Daarom veronderstelden wij dat patiënten met diabetes als primaire nierziekte een slechtere overleving hebben in vergelijking met patiënten met diabetes als co-morbiditeit.

Gegevens voor dit onderzoek werd verzameld uit de Nederlandse coöperatieve studie naar het uitvoeren van dialyse (NECOSAD, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis), een multicenter, prospectief cohortonderzoek waarin nieuwe patiënten met eindstadium nierziekte (ESRD) werden gevolgd tot transplantatie of overlijden. Vijftien procent van de patiënten had diabetes als primaire nierziekte (N = 281); 6% had diabetes als co-morbiditeit (N = 107) en 79% had geen diabetes mellitus (N = 1465). Tijdens de follow-up overleed 42% van de patiënten (N = 787). In vergelijking met patiënten zonder DM was de kans op overlijden verhoogd voor zowel

patiënten met diabetes als primaire nierziekte als voor patiënten met diabetes als co-morbiditeit. De mortaliteit was niet hoger in patiënten met diabetes als primaire nierziekte in vergelijking met patiënten met diabetes als co-morbiditeit (HR 1,06; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,79, 1,43). Dit resultaat was tegenstrijdig met onze primaire hypothese. Mogelijke verklaring kan zijn de kleine steekproefgrootte. Een andere verklaring kan zijn dat een combinatie van twee ernstige ziekten (DM en ESRD) beiden bijdragen aan een verminderde overleving en de overleving niet verder wordt beïnvloed door het subtype DM; DM als co-morbiditeit of als primaire nierziekte.

Om onze hypothese in ander, groter, cohort te toetsen, hebben we een nieuwe studie uitgevoerd met behulp van een groter, internationaal Europees cohort van dialysepatiënten. Gegevens werden verkregen uit het register van de European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). In dit register waren gegevens over co-morbiditeit beschikbaar, waaronder gegevens uit 7 verschillende Europese landen. De resultaten worden beschreven in **hoofdstuk 4**. In deze studie hadden 3.624 patiënten (24%) diabetes als primaire oorzaak van hun nierziekte en hadden 1.193 (11%) diabetes als co-morbiditeit, terwijl de meerderheid geen diabetes had (n =10.602). Tijdens de follow-up overleden 7.584 (49%) patiënten. In beide groepen patiënten met DM was de mortaliteit hoger in vergelijking met patiënten zonder DM. De mortaliteit was hoger in patiënten met diabetes als primaire nierziekte in vergelijking met patiënten met diabetes als co-morbiditeit, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, land en maligniteit (HR 1,20, 95% BI 1,10, 1,30). De effectschatter van deze studie in de ERA-EDTA database (1,20), is compatibel met het betrouwbaarheidsinterval van de studie in NECOSAD. Dit suggereert dat, in overeenstemming met onze hypothese, in patiënten met diabetes als primaire nierziekte, complicaties meer uitgesproken zijn en daarom een slechtere overleving hebben dan patiënten met diabetes als co-morbiditeit.

In **hoofdstuk 5** hebben we een statistisch model ontwikkeld dat de 1-jaars mortaliteit voorspeld in dialysepatiënten met DM op basis van gegevens uit de NECOSAD database. In totaal waren 394 patiënten beschikbaar voor statistische analyse; 82 (21%) patiënten overleden binnen een jaar na aanvang (gedefinieerd als 3 maanden na start van dialyse). Het uiteindelijke model bevatte zeven voorspellers; leeftijd, roken, geschiedenis van macrovasculaire complicaties, duur van diabetes mellitus, Karnofsky-schaal, serum albumine en hemoglobine. Voordat het model in de klinische praktijk wordt geïmplementeerd, bijvoorbeeld om patiënten te informeren over

hun prognose, is externe validatie noodzakelijk. Dat wil zeggen dat het model eerst getest moet worden in een andere patiëntenpopulatie waarbij geverifiëerd wordt of de resultaten in een andere populatie in overeenstemming zijn met de resultaten die wij beschreven hebben in de studie. We concludeerden op basis van diverse statistische analyses dat de interne validatie (validatie binnen de eigen studie) goed was. De discriminatie van het model, weergegeven door de c-statistiek, was 0.810, dat wil zeggen dat de voorspelling van het model in 0.810 van de gevallen overeen komt met de daadwerkelijke uitkomst.

In **hoofdstuk 6** hebben we de overleving na amputatie in dialysepatiënten met DM vergeleken met dialysepatiënten zonder DM. Gegevens uit de NECOSAD database werden verzameld. Bij aanvang van de studie hadden 24 van de 413 patiënten met DM (5,8%) een amputatie vergeleken met slechts 9 van de 1553 patiënten zonder DM (0,5%). Tijdens dialyse was het risico op amputatie duidelijk hoger in patiënten met DM: 50 van de 413 patiënten met DM hadden een nieuwe amputatie (12,1%), vergeleken met 20 van de 1553 patiënten zonder DM (1,2%). Het aantal amputaties/ 1000 persoonsjaren was ongeveer 10 keer hoger voor patiënten met DM in vergelijking met patiënten zonder DM. Amputatie verhoogde het risico op overlijden meer dan vier keer bij zowel patiënten zonder diabetes als bij patiënten met diabetes mellitus. Wij concludeerden dat de incidentie van amputatie bij dialysepatiënten met DM hoog is en gepaard gaat met een hoog risico op overlijden onafhankelijk van de aan - of afwezigheid van DM.

Toekomstige ontwikkelingen

Klinische implicaties

1. Sterfte in de dialysepopulatie met DM

De levensverwachting van de dialysepopulatie met DM blijft slecht, met een geschat risico op overlijden van 30-106 / 1000 patiënt jaren[16]. Een -, en vijf-jaars overleving zijn respectievelijk 87.8 % en 50.6 % gestratificeerd voor leeftijd en geslacht[17]. Een centrale hypothese van dit proefschrift was dat het risico op overlijden verschilt in patiënten waarvan DM de oorzaak was van nierfalen versus diabetes als co-morbiditeit en een andere oorzaak van nierfalen (niet DM gerelateerd). Het idee was dat patiënten met diabetes als primaire nierziekte mogelijk meer en ernstigere

complicaties hebben en daarom een slechtere overleving hebben in vergelijking met patiënten met diabetes als een co-morbiditeit. In een groot multicenteronderzoek hebben we inderdaad aangetoond dat de mortaliteit hoger was bij patiënten met diabetes als primaire nierziekte dan bij patiënten met diabetes als co-morbiditeit[8].

Wanneer de mortaliteit van dialysepatiënten met type 1 DM wordt vergeleken met type 2 DM, wordt de hoogste mortaliteit beschreven in patiënten met DM type 1 [18, 19]. In vergelijking met patiënten zonder DM is de gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor overlijden 1,64 bij type 1 DM en 1,13 bij type 2 DM [18]. Bij het starten van dialyse hebben patiënten met type 1 DM vaak een langer duur van DM en mogelijk ernstigere complicaties en /of overige aandoeningen in vergelijking met DM type 2. Ook bij patiënten met diabetes als primaire nierziekte veronderstellen we dat complicaties en overige aandoeningen ernstiger zijn in vergelijking met patiënten met diabetes als co-morbiditeit. Alhoewel we in onze studie geen verschil vonden in complicaties tussen patiënten met DM als primaire nierziekte en co-morbiditeit, moet wel rekening gehouden worden met het feit dat patiënten met DM als primaire nierziekte ongeveer 5 jaar jonger waren. Dit roept de vraag op of patiënten met diabetes als primaire nierziekte vaak een onderliggende DM-type 1 hebben. Dit is een belangrijke overweging, aangezien de meeste grote, op registratie gebaseerde onderzoeken met ESRD-patiënten geen onderscheid maken tussen de twee diabetes-subtypen. Daarom werd een aanvullende analyse uitgevoerd waarin we de patiënten met diabetes als primaire nierziekte hebben gedifferentieerd naar type 1 en type 2 diabetes (zie hoofdstuk 4) en een hogere mortaliteit aantoonden in patiënten met DM type 1 (HR 1,45, 95% BI 1,30, 1,61) [4]. Bovendien was de mortaliteit in patiënten met type 1 of type 2 diabetes als primaire nierziekte hoger in vergelijking met patiënten met diabetes (type 1 of 2) als co-morbiditeit, met HR's van respectievelijk van 1,62 (95% BI 1,44, 1,82) en 1,12 (95 % CI 1,03, 1,22). Dit suggereert dat verschillen in het onderliggende subtype DM (type 1 of type 2) niet volledig het verschil in mortaliteit kunnen verklaren tussen patiënten met diabetes als primaire nierziekte en patiënten met diabetes als co-morbiditeit.

In registraties van patiënten met ESRD wordt vaak geen onderscheid gemaakt in het subtype DM en tevens wordt vaak de primaire oorzaak van ESRD (diabetes als primaire nierziekte of als comorbiditeit) niet genoteerd, terwijl er een belangrijk verschil in mortaliteit is tussen de diverse subgroepen[16]. Om een betere registratie en evaluatie van klinische resultaten te verkrijgen van gegevens uit deze

registers, adviseren wij het subtype diabetes en de primaire oorzaak van nierfalen (nauwkeuriger) te registreren.

2. Naar gepersonaliseerde zorg voor patiënten met DM en ESRD

Artsen houden impliciet rekening met de prognose van patiënten bij het formuleren van behandeldoelen. In patiënten met DM en een relatief goede levensverwachting kunnen de behandeldoelen voor metabole controle en bloeddruk strenger zijn om verdere complicaties te voorkomen; dit kan anders zijn bij patiënten met een slechtere levensverwachting[20]. Bijvoorbeeld patiënten die op een wachtlijst staan voor nier (pancreas) transplantatie hebben een betere overleving in vergelijking met patiënten die niet op een wachtlijst staan[21]. Deze patiënten kunnen daarom baat hebben bij een striktere glucose controle om verdere complicaties tijdens de pre-transplantatieperiode te voorkomen. Deze verbeterde glucose controle moet echter worden afgewogen tegen het verhoogde risico op (ernstige) hypoglykemie. Bovendien hebben patiënten met ESRD en DM vaak ernstige complicaties en overige aandoeningen zoals diabetische cardiomyopathie, depressie en cognitieve stoornissen[9]. Daarom moet de behandeling van patiënten met DM niet alleen gericht zijn op de nierfunctie en glucose controle, maar ook op preventie, vroege detectie en effectieve behandeling van alle complicaties en overige aandoeningen. Dit benadrukt de behoefte aan geïndividualiseerde behandeldoelen in patiënten met DM, waarbij zorgverleners samen met hun patiënten persoonlijke behandeldoelen opstellen op basis van de voorkeuren van de patiënt, overige aandoeningen en levensverwachting. Om de behandeldoelen te prioriteren, stellen wij voor om eerst de levensverwachting van de patiënt goed in kaart te brengen. Ten tweede, evalueer de voorkeuren van patiënten en maak persoonlijke behandeldoelen. Ten derde, voorkom verdere ernstige complicaties zoals diabetische voet en blindheid door verwijzing naar een gespecialiseerd team voor diabetische voetzorg en de oogarts.

3. Optimalisatie van pre-dialysezorg

Voorafgaand aan het initiëren van dialyse, vinden bij voorkeur ruim op tijd, herhaalde gedeelde besluitvormingsgesprekken plaats tussen zorgverleners, patiënten en hun families over de potentiële voor- en nadelen van dialyse waarbij rekening gehouden wordt met de unieke persoonlijke doelen en prioriteiten van elke patiënt. Een model dat de 1-jaars mortaliteit in dialyse patiënten met DM voorspelt, kan een

nuttig hulpmiddel zijn in deze gedeelde besluitvorming. In onze studie hebben we aangetoond dat het mogelijk is om een dergelijk voorspelmodel te maken, in dit geval voor (chronische) patiënten met DM, met specifieke diabetes gerelateerde patiëntkenmerken[22]. Dit voorspelmodel bevat parameters die gemakkelijk te verkrijgen zijn (bijvoorbeeld leeftijd, roken, Karnofsky-schaal) en daarom toepasbaar is in de klinische praktijk. Het is belangrijk om te weten dat voor sommige patiënten het geschatte risico op overlijden kan oplopen tot 70%.

Er is aangetoond dat de zorg van de nefroloog, wat standaard zou moeten zijn, gedurende meer dan een jaar voorafgaand aan het starten van dialyse vaker voorkomt bij patiënten met diabetes als comorbiditeit in vergelijking met patiënten met diabetes als primaire nierziekte (respectievelijk 53,5% en 46,4%)[23], alhoewel beide percentages relatief laag zijn. Late verwijzing van patiënten met een chronische nierziekte naar een nefroloog is geassocieerd met verminderde overleving[24-26]. Dit benadrukt de relevantie aan vroege en optimale pre-dialysezorg bij patiënten met diabetes als primaire nierziekte. Aangezien veel patiënten met diabetes als primaire nierziekte worden behandeld door endocrinologen en niet door nefrologen, zou een nauwere samenwerking de behandeling voor dialyse patiënten met DM verder kunnen optimaliseren. Verder was een hogere gemiddelde HbA1C waarde (≥64 mmol/ mol) gedurende het jaar voorafgaand aan start van dialyse geassocieerd met een hogere mortaliteit op 1 jaar na start van dialyse (HR's 1,19 [95% BI 1,07-1,32] in vergelijking met de referentiegroep HbA1C (<64 mmol/ mol). Dit suggereert dat een betere glucose controle voor start dialyse de overleving na start dialyse, zou kunnen verbeteren[27].

Kennis lacunes en richting van toekomstig onderzoek

1. Hypoglykemie en verminderd gevoel van hypoglykemie (impaired awareness) in dialyse patiënten met DM

In een groot multicenter onderzoek hebben we aangetoond dat de mortaliteit hoger was in patiënten met diabetes als primaire nierziekte in vergelijking met patiënten met diabetes als co-morbiditeit[8]. Dit verschil in mortaliteit kan verklaard worden door verschillende factoren. Ten eerste door verschillen in prevalentie en ernst van complicaties tgv DM. Ten tweede kan er een verschil zijn in de zorg door een nefroloog (wel of niet tijdig gestart) voorafgaand aan start van dialyse, zoals hierboven besproken.

Daarnaast zou het kunnen worden verklaard door verschillen in prevalentie en /of gevolgen van (ernstige) hypoglykemie. Recidiverende hypoglykemieën verminderen de symptomatische en hormonale reacties op daaropvolgende hypoglykemieën, en dit kan gepaard gaan met een verminderd gevoel van hypoglykemie (impaired awareness of hypoglycemia, IAH)[28, 29]. Patiënten met ESRD kunnen nog kwetsbaarder zijn voor (gevolgen van) een hypoglykemie als gevolg van verminderde klaring van glucose verlagende medicatie en daarnaast overige aandoeningen zoals ondervoeding of neuropathie. Bovendien zijn complicaties ten gevolge van diabetes niet beperkt tot de nier, maar omvatten ze waarschijnlijk multisysteem complicaties, waaronder autonome neuropathie en verminderd gevoel van hypoglykemie en dit kan meer uitgesproken zijn bij patiënten met diabetes als primaire nierziekte in vergelijking met patiënten met diabetes als co-morbiditeit. De prevalentie van IAH in dialysepatiënten met DM is niet uitgebreid onderzocht. Bij patiënten met type 1 DM zonder ESRD induceert IAH een zesvoudig hoger risico op ernstige hypoglykemie, dat wordt gedefinieerd als episoden waarbij de hulp van anderen nodig was[30]. Dit draagt bij tot substantiële morbiditeit en mortaliteit[31].

Er is weinig onderzoek gedaan naar risicofactoren en de gevolgen van (ernstige) hypoglykemie bij patiënten met DM die dialysetherapie ondergaan. Ook ontbrak in onze studies informatie over (ernstige) hypoglykemie; dit is niet verwonderlijk omdat hypoglykemie vaak niet goed wordt geregistreerd. Eén studie toonde een relatie aan tussen de frequentie van hypoglykemie-gerelateerde ziekenhuisopnames en een hoger sterfterisico na start van dialyse, waarbij 3 of meer gebeurtenissen in de pre- dialyse periode was geassocieerd met een 2-maal hoger risico op overlijden na start dialyse[32]. Een ander cohortonderzoek toonde aan dat het optreden van hypoglykemie (gedefinieerd als een serum glucose waarde <2,8 mmol/ l) bij dialysepatiënten een levensbedreigende complicatie leek te zijn, aangezien 27% van de patiënten overleed binnen twee dagen na het begin van hypoglykemie[33]. In deze studie was de mortaliteit ook verhoogd in patiënten met een hypoglycemie zonder bekende diabetes mellitus, wat erop wijst dat hypoglykemie een symptoom is van ernstige ziekte.

2. Glucose streefwaarden in dialysepatiënten met DM

Indien hypoglykemie inderdaad geassocieerd is met een hogere mortaliteit in dialysepatiënten met DM, moeten mogelijk minder stringente glucose streefwaarden

worden overwogen. Helaas zijn de optimale glucose streefwaarden en tijd binnen deze glucose streefwaarden in dialysepatiënten met DM niet bekend. Een algemeen behandeldoel in patiënten met DM met co-morbiditeit is een HbA1c-niveau van <8,0% (64 mmol/ mol)[20, 34]. Geglyceerd hemoglobine (HbA1c) is de standaard marker om de mate van glucose controle te beoordelen en geeft globaal informatie over de gemiddelde glucosewaarden van de voorgaande 2 tot 3 maanden. HbA1c-waarden worden echter beïnvloed door factoren als bloedarmoede, verminderde overleving van erytrocyten of een toename van jonge erytrocyten tijdens de behandeling met erytropoëtine-stimulerende middelen (EPO). Dit betekent dat in dialysepatiënten de HbA1c-waarden geen optimale marker voor de mate van glucose controle is, en mogelijk een onnauwkeurige weerspiegeling van de mate van glucose controle op lange termijn[35, 36]. In patiënten zonder eindstadium nierfalen zijn HbA1c-waarden boven> 53 mmol/ mol (> 7%) duidelijk geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte[37, 38]. In dialysepatiënten met DM is het echter onduidelijk of HbA1c-waarden verband houden met mortaliteit. Sommige studies tonen een associatie aan tussen HbA1c-waarden en mortaliteit[39-43] en andere studies tonen geen verband aan tussen HbA1c-waarden en mortaliteit[44-46]. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het HbA1c als gemiddelde waarde een weerspiegeling van zowel te hoge als te lage glucosewaardes is.

Fructosamine is een alternatief voor HbA1c als maat voor glucoregulatie. Echter fructosamine heeft een kortere halfwaardetijd in vergelijking met HbA1c en weerspiegelt dus de recente (1-3 weken) mate van glycemische controle. Het is voornamelijk afkomstig van een niet-enzymatische glycatie van albumine (~ 90%), evenals andere eiwitten[47]. Een nadeel van fructosamine is de interferentie van stoffen met een laag molecuulgewicht (d.w.z. ureum en urinezuur)[48]. Deze laagmoleculaire stoffen zijn verhoogd bij dialysepatiënten en verhogen de fructosamine concentraties. Voor albumine gecorrigeerde fructosamine-waarden bleken beter dan HbA1c te correleren met ziekenhuisopname en infectie in patiënten met DM die hemodialyseerden[49], maar de prognostische rol van fructosamine bij het voorspellen van mortaliteit bij hemodialysepatiënten is niet bekend.

Geglyceerd albumine (GA) is een ketoamine gevormd uit een niet-enzymatische oxidatie van albumine door glucose. GA is een andere alternatieve glycemische marker waarvan is aangetoond dat deze nauwkeuriger is voor de beoordeling van glycemische controle dan HbA1c in dialysepatiënten met DM[50-52]. Net als

fructosamine weerspiegelt GA de glycemische status van de voorgaande 2-3 weken. Proteïnurie in de nefrotische range (verlies van eiwit in de urine van 3 gram of meer per dag) verminderd echter GA-waarden onafhankelijk van de glycemische instelling[53]. Daarom is GA in patiënten met overte proteïnurie niet de ideale marker voor de beoordeling van de glycemische controle. Verhoogd geglyceerd albumine wordt geassocieerd met coronairstenose[54, 55]. Er ontbreken echter ook gegevens over de prognostische rol van GA bij het voorspellen van mortaliteit. Daarnaast worden fructosamine en geglyceerd albumine niet in elk laboratorium bepaald.

Momenteel kan met behulp van op sensor gebaseerde technologie, zoals de continue glucosemonitoring (CGM) of flash-glucosemonitoring (FGM), de meest accurate en betrouwbare informatie geven over de mate van glucose controle. Een kleine studie, waarin 15 patiënten gedurende 6 weken CGM gebruikten, toonde aan dat CGM-monitoring was geassocieerd met frequentere veranderingen in behandeling en daarnaast een betere glucosecontrole, zonder verhoogd risico op hypoglykemie [56]. Echter studies met een grotere steekproefomvang en langere follow-up duur zijn nodig in de dialyse populatie. Helaas zijn deze systemen kostbaar en tot nu toe slechts beschikbaar voor een minderheid van patiënten, namelijk voor patiënten die behandeld worden met insuline therapie middels basaal bolus schema. Wanneer deze systemen in de toekomst mogelijk goedkoper worden, kunnen meer patiënten er gebruik van maken. Een ander voordeel van CGM is een alarmfunctie tijdens vroege stadia van hypoglykemie die de frequentie van ernstige hypoglykemie in dialysepatiënten met DM zou kunnen verminderen. Bovendien ervaren de meeste patiënten een verbeterde kwaliteit van leven, maar sommige patiënten ervaren een verlies van kwaliteit van leven als gevolg van een hogere psychologische belasting van deze apparaten[57].

3. Perspectieven voor de toekomst

De voorspelling is dat in de komende jaren de prevalentie van patiënten met DM en ESRD verder toeneemt met een jaarlijkse stijging van 3.2 %[58]. Een Nederlandse studie rapporteerde een daling in het aantal patiënten met ESRD door type 1 DM, maar een stijging van ESRD door type 2 DM[59]. De stijging van patiënten met ESRD en type 2 DM zou verklaard kunnen worden door de toename van het totale aantal patiënten met DM2[60]. De daling van het aantal patiënten met ESRD en type 1DM zou onder andere verklaard kunnen worden door beter onderzoek van

proteïnurie en het vroeger starten van nierprotectieve medicatie. Er zijn veel vragen die nog moeten worden opgelost om de behandeling voor patiënten met ESRD en DM te optimaliseren. Hoe kunnen we complicaties voorkomen, sterfte verminderen en de kwaliteit van leven verbeteren, zoals het beter herkennen en ondersteunen bij depressieve klachten? Wat betreft de medicamenteuze behandeling hebben onderzoeken met SGLT2 (natrium glucose transporter 2) remmers zeer goede resultaten getoond in het voorkomen van nierfunctie achteruitgang in patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/ 1.73 m^2). Met deze middelen wordt het risico op dialyse/ en of verdubbeling van de eGFR met ongeveer 40 % verlaagd [61-65]. Het zou heel interessant zijn om te onderzoeken of deze middelen (bijvoorbeeld in een hogere dosering) ook effectief zijn in patiënten met een al slechtere nierfunctie (eGFR ≥ 15 en < 30 ml/min/ 1.73 m^2).

Vanuit een klinisch perspectief adviseren we een nauwere samenwerking tussen nefrologen en endocrinologen om (pre-) dialysezorg te optimaliseren: in pre-dialysezorg om het traject te optimaliseren om dialysetherapie of transplantatie op tijd te initiëren; tijdens dialyse om de glucose controle te optimaliseren en te screenen op complicaties (bijvoorbeeld adequate voetcontrole) en daarmee verdere klinische complicaties zoals visusverlies en/of amputaties te voorkomen. Vanuit wetenschappelijk perspectief suggereren we dat toekomstig onderzoek zich zou kunnen richten op de impact en preventie van (ernstige) hypoglykemie in dialysepatiënten met DM. Verder raden we aan om een glucosesensor (continu of intermitterend) in te kunnen zetten in de behandeling van iedere dialyse patiënt met diabetes mellitus. Glucose sensormetingen worden niet beïnvloed door de levensduur van de erythrocyt, zoals de HbA1c waarde. Verder onderzoek is nodig naar het effect van glucoseregulatie, dit wordt met behulp van een sensor weergegeven middels een percentage van de tijd binnen het (doel)bereik, en de associatie met complicaties en sterfte risico's specifiek voor de dialyse populatie.

References

1. de Boer, I.H. and D.E.R. Group, Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care, 2014. 37(1): p. 24-30.
2. de Boer, I.H., et al., Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. JAMA, 2011. 305(24): p. 2532-9.
3. Afkarian, M., et al., Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. JAMA, 2016. 316(6): p. 602-10.
4. Levin, A. and P.E. Stevens, Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. Kidney Int, 2014. 85(1): p. 49-61.
5. Liem, Y.S., et al., Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. Kidney Int, 2007. 71(2): p. 153-8.
6. Vonesh, E.F., et al., The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. Kidney Int, 2004. 66(6): p. 2389-401.
7. Van Dijk, P.C., et al., Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). Kidney Int, 2005. 67(4): p. 1489-99.
8. Schroijen, M.A., et al., Survival in dialysis patients is different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. Diabetologia, 2013. 56(9): p. 1949-57.
9. Campbell, K.H., et al., Association between estimated GFR, health-related quality of life, and depression among older adults with diabetes: the Diabetes and Aging Study. Am J Kidney Dis, 2013. 62(3): p. 541-8.
10. Dukes, J.L., et al., Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. Clin Transplant, 2013. 27(5): p. E554-62.
11. Ruggenenti, P., et al., Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2012. 35(10): p. 2061-8.
12. Moriya, T., et al., Glomerular hyperfiltration and increased glomerular filtration surface are associated with renal function decline in normo- and microalbuminuric type 2 diabetes. Kidney Int, 2012. 81(5): p. 486-93.
13. Magee, G.M., et al., Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. Diabetologia, 2009. 52(4): p. 691-7.
14. Fox, C.S., et al., Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. Diabetes Care, 2005. 28(10): p. 2436-40.
15. Plantinga, L.C., et al., Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(4): p. 673-82.
16. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.
17. Kramer, A., et al., Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. Clin Kidney J, 2016. 9(3): p. 457-69.

18. Villar, E., S.H. Chang, and S.P. McDonald, Incidences, treatments, outcomes, and sex effect on survival in patients with end-stage renal disease by diabetes status in Australia and New Zealand (1991 2005). Diabetes Care, 2007. 30(12): p. 3070-6.
19. Giorda, C.B., et al., Ten-year comparative analysis of incidence, prognosis, and associated factors for dialysis and renal transplantation in type 1 and type 2 diabetes versus non-diabetes. Acta Diabetol, 2018. 55(7): p. 733-740.
20. Davies, M.J., et al., Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2018. 41(12): p. 2669-2701.
21. Wolfe, R.A., et al., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med, 1999. 341(23): p. 1725-30.
22. van Diepen, M., et al., Predicting mortality in patients with diabetes starting dialysis. PLoS One, 2014. 9(3): p. e89744.
23. USRDS (2010) Annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes.
24. Bradbury, B.D., et al., Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin J Am Soc Nephrol, 2007. 2(1): p. 89-99.
25. McClellan, W.M., et al., Treatment center and geographic variability in pre-ESRD care associate with increased mortality. J Am Soc Nephrol, 2009. 20(5): p. 1078-85.
26. Mendelssohn, D.C., et al., Suboptimal initiation of dialysis with and without early referral to a nephrologist. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26(9): p. 2959-65.
27. Rhee, C.M., et al., Association of Glycemic Status During Progression of Chronic Kidney Disease With Early Dialysis Mortality in Patients With Diabetes. Diabetes Care, 2017. 40(8): p. 1050-1057.
28. Heller, S.R. and P.E. Cryer, Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. Diabetes, 1991. 40(2): p. 223-6.
29. Geddes, J., et al., Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Diabet Med, 2008. 25(4): p. 501-4.
30. Pedersen-Bjergaard, U., et al., Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. Diabetes Metab Res Rev, 2004. 20(6): p. 479-86.
31. Hanefeld, M., B.M. Frier, and F. Pistrosch, Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? Diabetes Care, 2016. 39 Suppl 2: p. S205-9.
32. Rhee, C.M., et al., Hypoglycemia-Related Hospitalizations and Mortality Among Patients With Diabetes Transitioning to Dialysis. Am J Kidney Dis, 2018. 72(5): p. 701-710.
33. Cho, A., et al., Prevalence and prognosis of hypoglycaemia in patients receiving maintenance dialysis. Intern Med J, 2016. 46(12): p. 1380-1385.
34. Ramirez, S.P., et al., Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Diabetes Care, 2012. 35(12): p. 2527-32.

35. Nakao, T., et al., Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Intern Med, 1998. 37(10): p. 826-30.
36. Okada, T., et al., Influence of darbepoetin-alpha therapy on HbA(1c) values in hemodialysis patients. Clin Nephrol, 2009. 72(3): p. 244-6.
37. Lind, M., et al., Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med, 2014. 371(21): p. 1972-82.
38. Tancredi, M., et al., Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2015. 373(18): p. 1720-32.
39. Drechsler, C., et al., Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. Circulation, 2009. 120(24): p. 2421-8.
40. Wu, M.S., et al., Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 1997. 12(10): p. 2105-10.
41. Oomichi, T., et al., Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. Diabetes Care, 2006. 29(7): p. 1496-500.
42. Morioka, T., et al., Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. Diabetes Care, 2001. 24(5): p. 909-13.
43. Ishimura, E., et al., Glycemic control and survival of diabetic hemodialysis patients--importance of lower hemoglobin A1C levels. Diabetes Res Clin Pract, 2009. 83(3): p. 320-6.
44. Okada, T., et al., Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. Intern Med, 2007. 46(12): p. 807-14.
45. Shurraw, S., et al., Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. Am J Kidney Dis, 2010. 55(5): p. 875-84.
46. Williams, M.E., et al., Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. Kidney Int, 2006. 70(8): p. 1503-9.
47. Zheng, C.M., et al., Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. Clin Chim Acta, 2012. 413(19-20): p. 1555-61.
48. Goldstein, D.E., et al., Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care, 2004. 27(7): p. 1761-73.
49. Mittman, N., et al., Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients. Kidney Int Suppl, 2010(117): p. S41-5.
50. Chujo, K., et al., Indicators for blood glucose control in diabetics with end-stage chronic renal disease: GHb vs. glycated albumin (GA). J Med Invest, 2006. 53(3-4): p. 223-8.
51. Inaba, M., et al., Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. J Am Soc Nephrol, 2007. 18(3): p. 896-903.
52. Peacock, T.P., et al., Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney Int, 2008. 73(9): p. 1062-8.
53. Okada, T., et al., Influence of proteinuria on glycated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. Intern Med, 2011. 50(1): p. 23-9.

54. Lu, L., et al., Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Biochem, 2007. 40(11): p. 810-6.
55. Pu, L.J., et al., Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. Circ J, 2007. 71(7): p. 1067-73.
56. Joubert, M., et al., Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. Diabetes Res Clin Pract, 2015. 107(3): p. 348-54.
57. Polonsky, W.H. and D. Hessler, What are the quality of life-related benefits and losses associated with real-time continuous glucose monitoring? A survey of current users. Diabetes Technol Ther, 2013. 15(4): p. 295-301.
58. Kainz, A., et al., Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30 Suppl 4: p. iv113-8.
59. van Dijk, P.R., et al., Incidence of renal replacement therapy for diabetic nephropathy in the Netherlands: Dutch diabetes estimates (DUDE)-3. BMJ Open, 2015. 5(1): p. e005624.
60. https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie.
61. Perkovic, V., et al., Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med, 2019. 380(24): p. 2295-2306.
62. Wanner, C., et al., Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2016. 375(4): p. 323-34.
63. Wiviott, S.D., et al., Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2019. 380(4): p. 347-357.
64. Neal, B., et al., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2017. 377(7): p. 644-657.
65. Heerspink, H.J.L., et al., Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med, 2020.