



Orgaanschade bij DM

- Microvasculair
 - Retinopathie, nefropathie
- Macrovasculair
 - Hartinfarct, perifeer vaatlijden, CVA
- Neurologisch
 - Neuropathie: perifeer, autonoom
 - Cerebraal



Neuropathie

- Sensorisch
 - Gevoelszenuwen
- Motorisch
- Gemengd
- Autonoom/vegetatief
 - Cardiaal
 - Tractus digestivus
 - Tractus urogenitalis



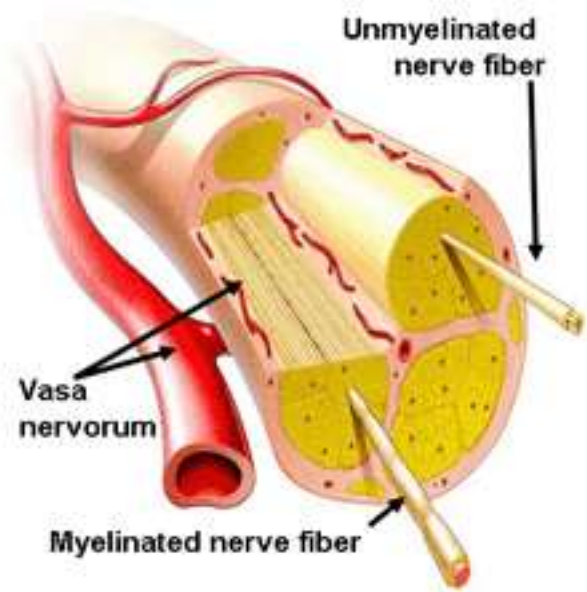
Schade aan de zenuwen

- Gestoorde vascularisatie
 - Ischemie
 - Stofwisselingsstoornissen
- Glycolysering

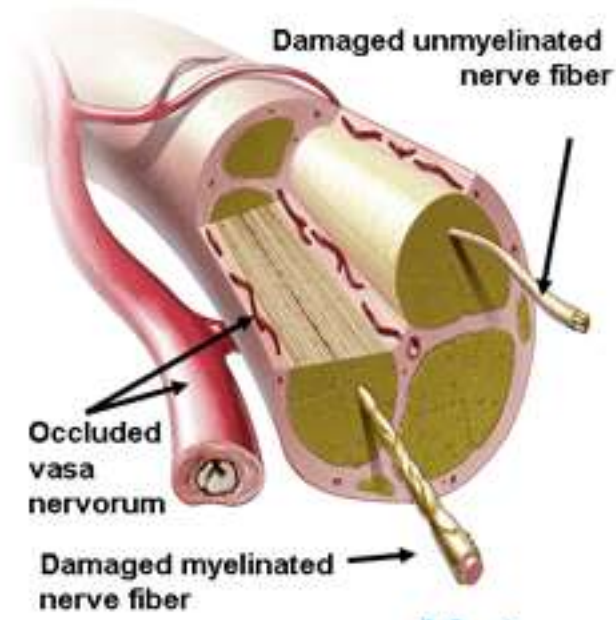
Orgaanschade bij DM

Diabetic Peripheral Neuropathy

Healthy Nerves and Blood Vessels



Nerves and Blood Vessels Damaged by DPN



Vinik AI. *Diabetic Microvascular Complications Today*. 2006;3:23-26.



Sensomotorische neuropathie

- Vooral gevoelsveranderingen
- Minder motorisch/kracht
- Langste zenuwen eerste aangedaan
- Rusteloze benen, vooral in de nacht

- DM: 70% van de patienten polyneuropathie



- Microvasculair
 - Retinopathie, nefropathie
- Macrovasculair
 - Hartinfarct, perifereer vaatlijden, CVA
- Neurologisch
 - Neuropathie: perifereer, autonoom
 - Cerebraal



En dan nu ...

De nieren



Orgaanschade: nieren

- Nierfunctieverlies
- Proteinurie
- Progressie hart- en vaatziekten



De nieren





De piskijker van de Gouden Eeuw





Waar gaan we het over hebben?

Nierfunctie

Nierschade

Klinische implicaties

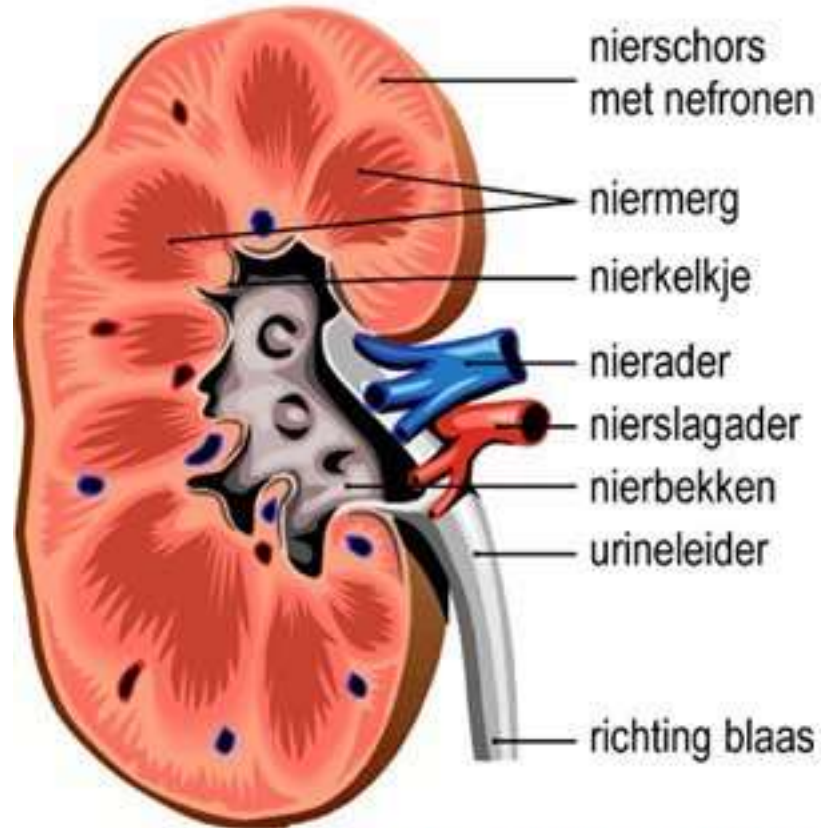


Prima la fisiologica

e poi

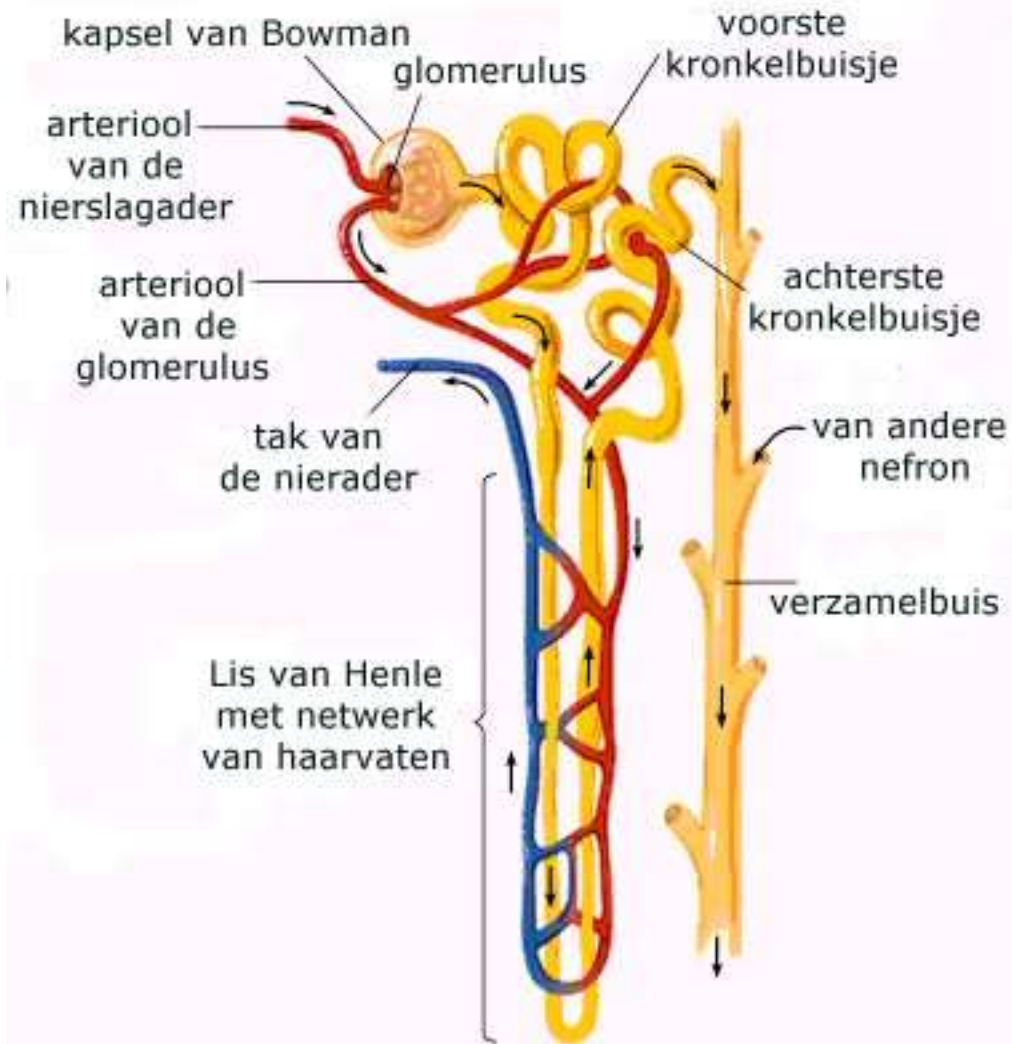
La fisiopatologica

De nier

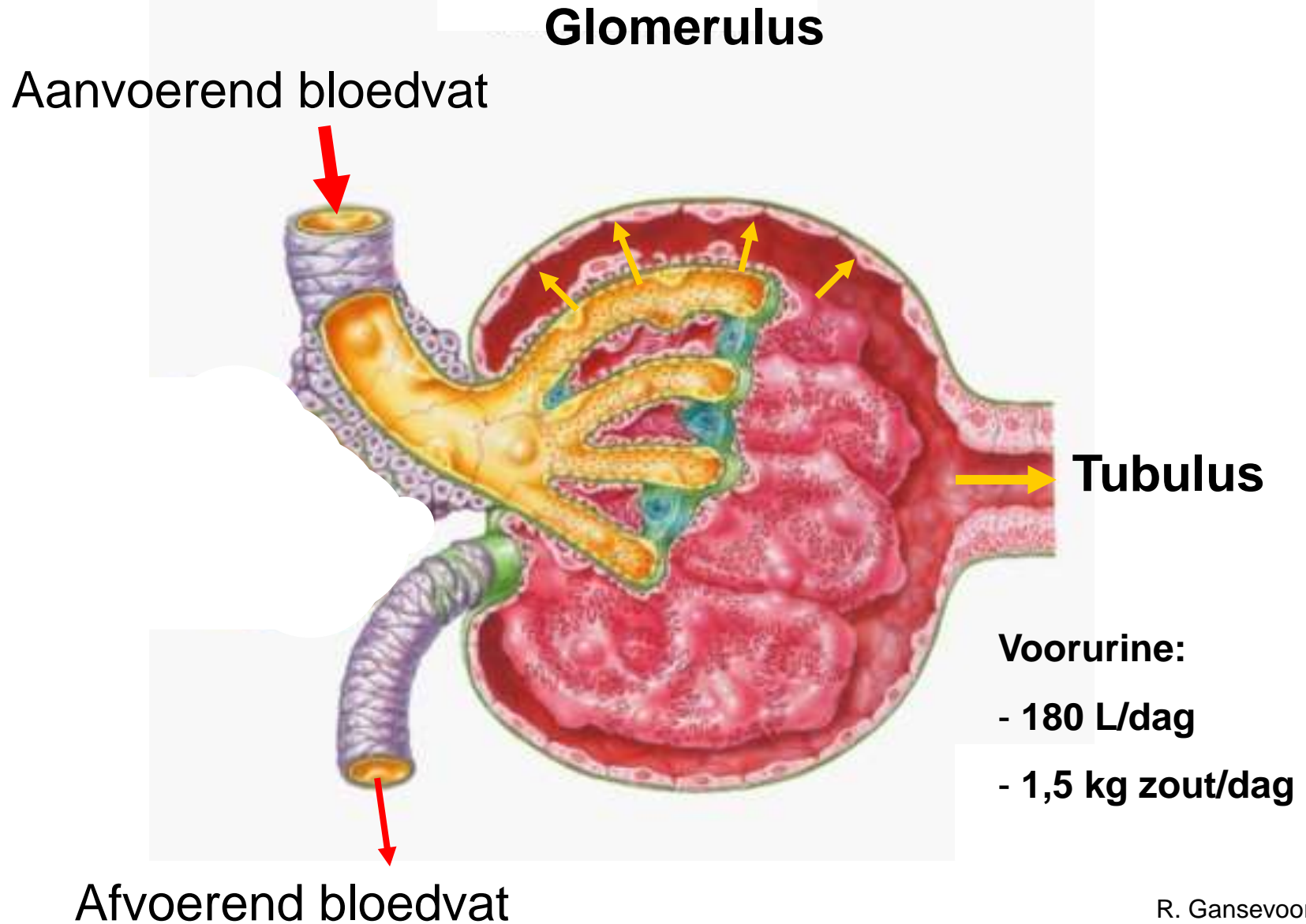


Doorsnede van de nier

Anatomie: nefron, niereenheidje

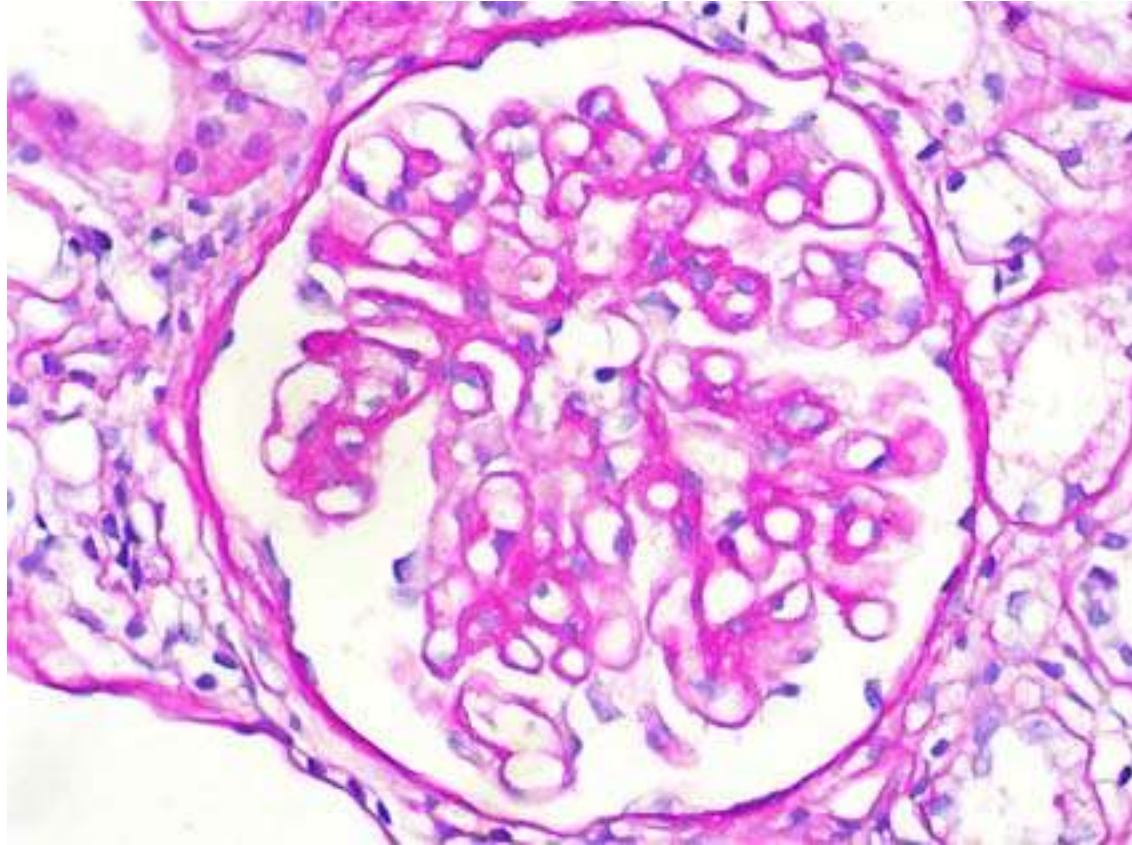


Anatomie: de glomerulus





Gewone glomerulus



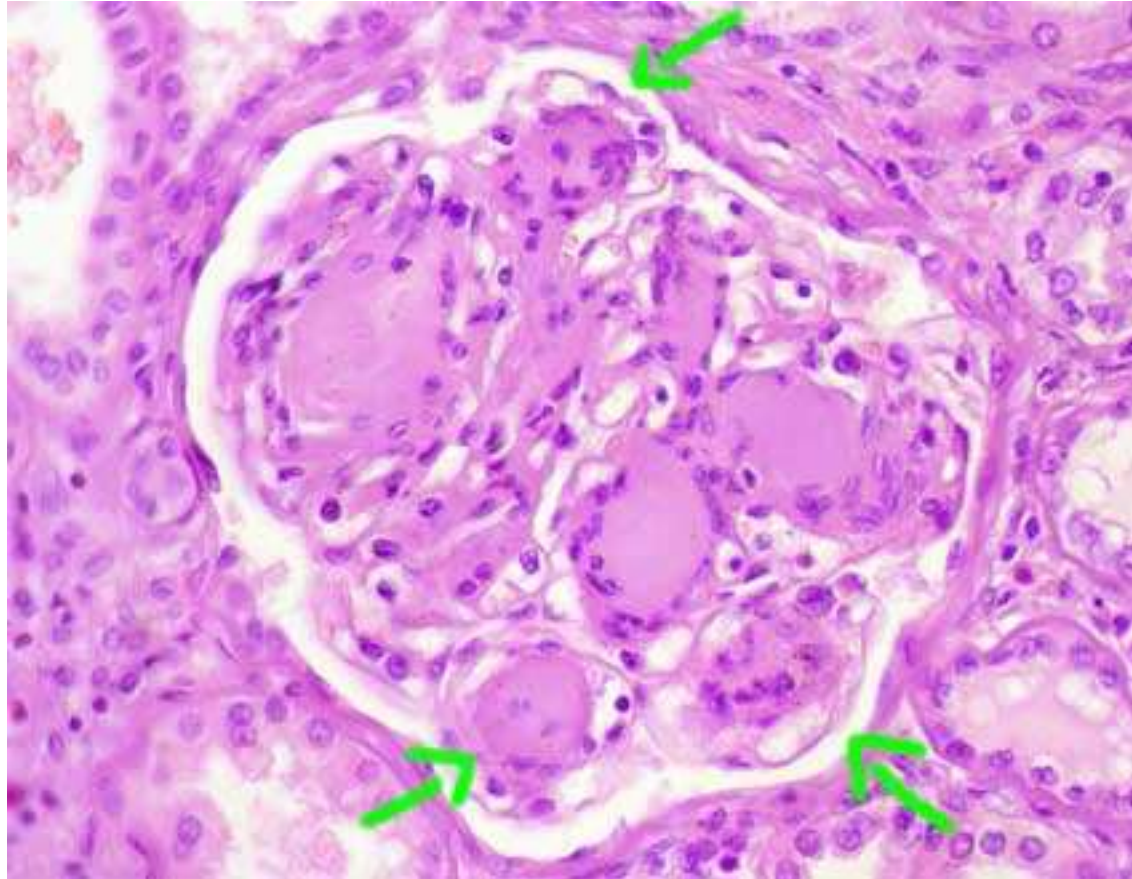


Diabetische nefropathie

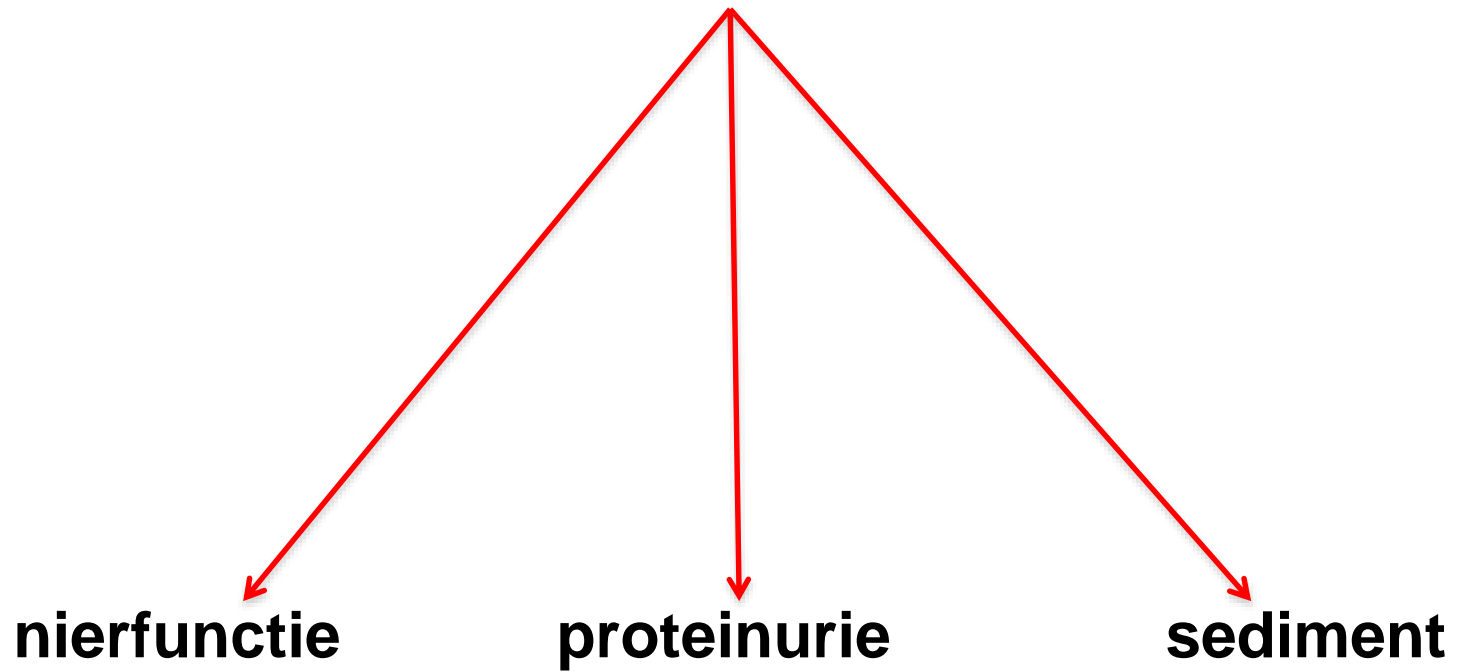
- Proces niet helemaal opgehelderd
- Glycolysering eiwitten
- Neerslaan eiwitten
- Kimmelstiel-Wilson laesies
- Verdikking van de basaalmembraan



Diabetische nefropathie



Nieren: het trias van de moderne piskijker





Nierfunctie

Wat is dat eigenlijk, nierfunctie?



Nierfunctie: wat bedoelen we daar mee?

- In de wandelgang: kreatinine
 - **Verwijderen van afvalstoffen**
- Water- en zouthuishouding
- Hormoonproductie: erythropoietine, vitamine D
- Handhaven van het zuur- base-evenwicht



Verwijderen van afvalstoffen: klaring

Verwijderen cq klaren van afvalstoffen

Definitie klaring

Hoeveelheid bloed die per tijdseenheid volledig van een bepaalde stof wordt gezuiverd

Uitgedrukt in mL/min



Klaring door de nier

Renale klaring wordt bepaald door som van glomerulaire filtratie, tubulaire uitscheiding en tubulaire terugresorptie

“Nierfunctie” = Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

Om deze te bepalen moet gebruik worden gemaakt van een stof die volledig gefiltreerd wordt, maar waar niertubulus niets mee doet.

Bestaat zo een stof?



Wat is de ideale klaringsparameter?

Kreatinine?

Ureum?

NEEN!

Ideale stof bestaat niet!



Niets is ideaal in het leven

Lang leve

kreatinine en ureum!!

Kreatinine 140: zoek de verschillen





Wat bepaalt serum concentratie kreatinine ?

Kreatinine is afbraakproduct van kreatinefosfaat uit spierweefsel

Waarde serumkreatinine daardoor afhankelijk van:

- ❖ “Nierfunctie”
- ❖ Spiermassa
- ❖ Hoeveelheid “spier” in voeding



Kreatinineklaring

Klaring van kreatinine:

Uitscheiding van kreatinine in een 24 uurs urine, gedeeld door serumkreatinine

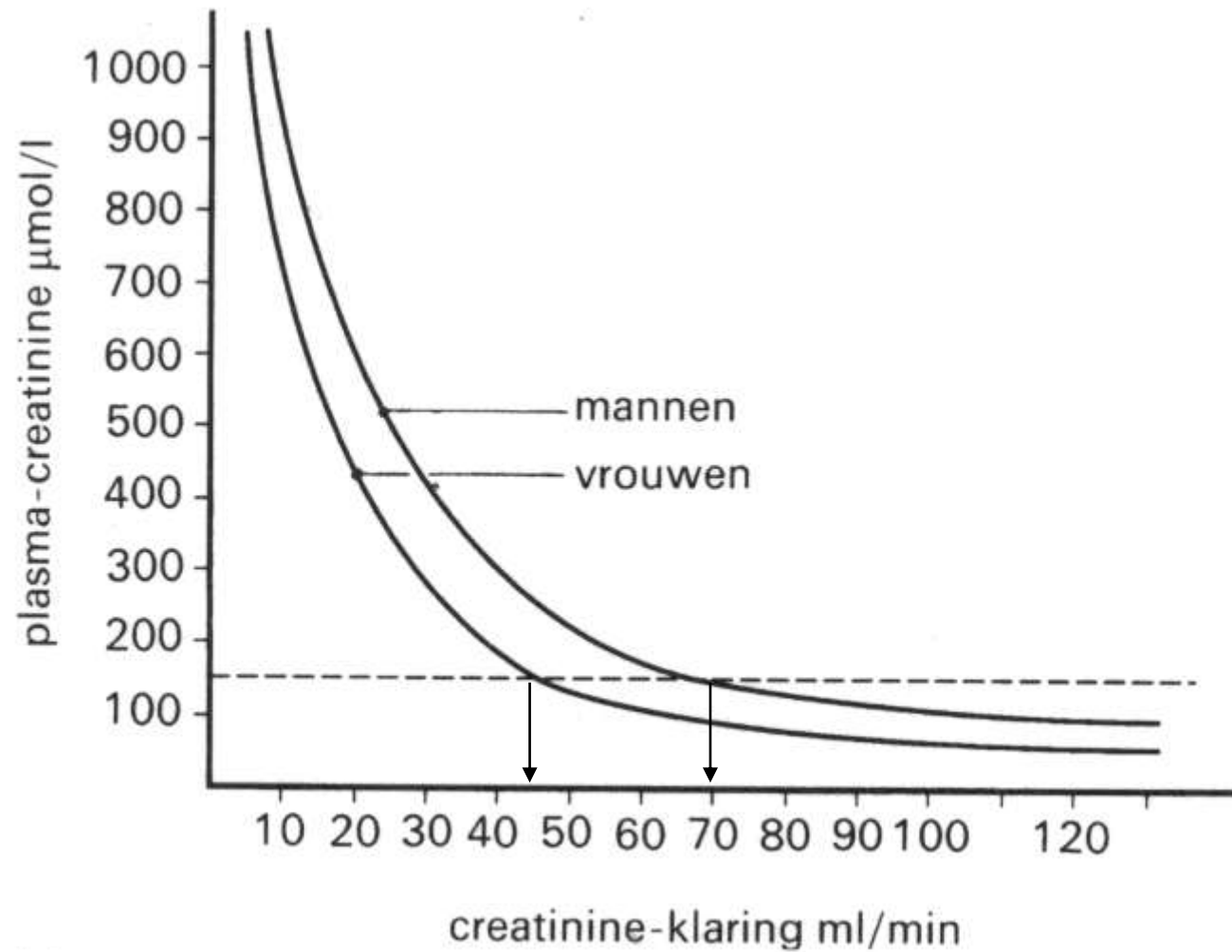
In formule: $(U \times V) / P$

- U = concentratie van kreatinine in 24 uurs urine
- V = volume 24 uurs urine
- P = concentratie van kreatinine in plasma

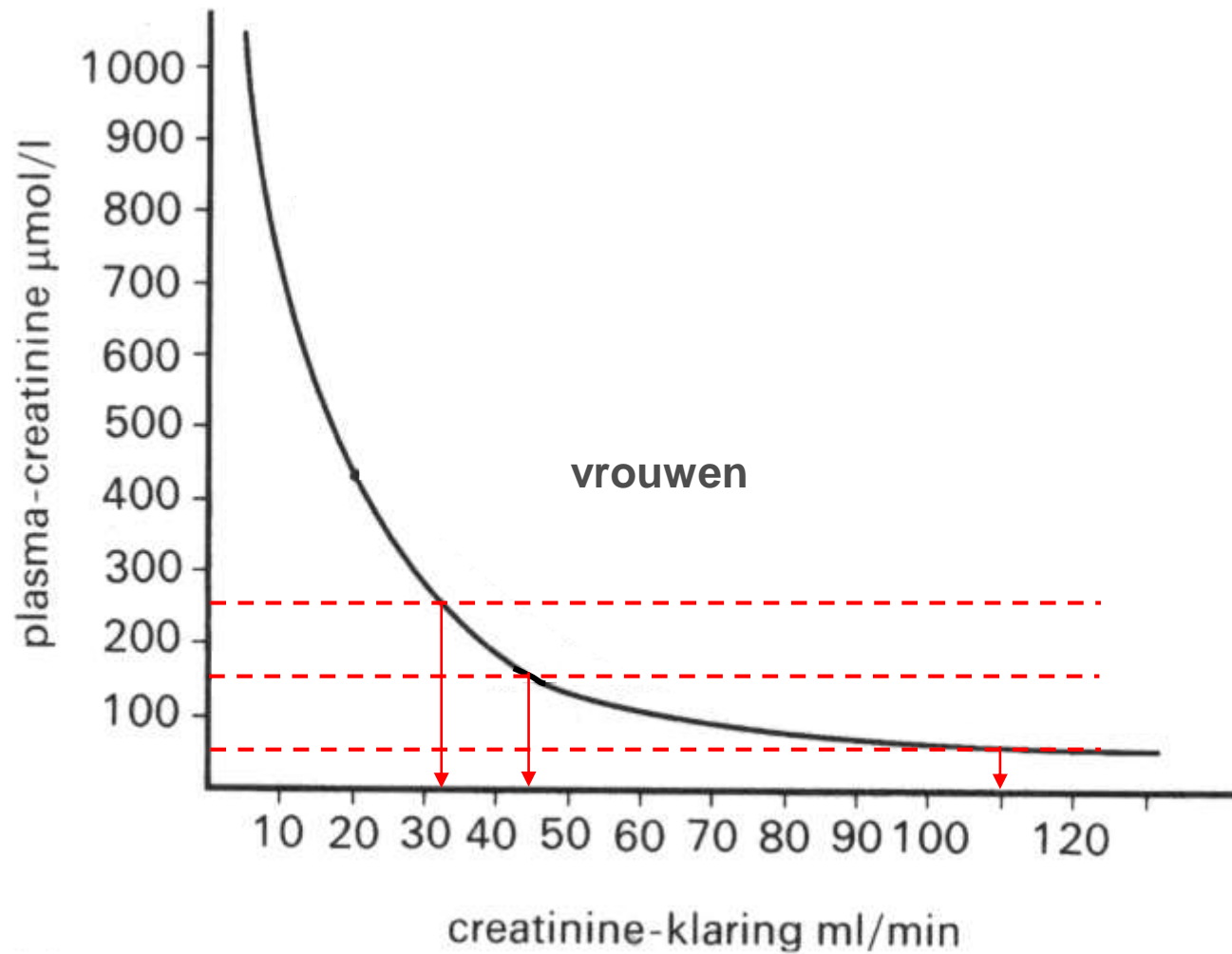
Normaalwaarde 100-120 mL/min, echter afhankelijk van leeftijd (bij ouderen lager)



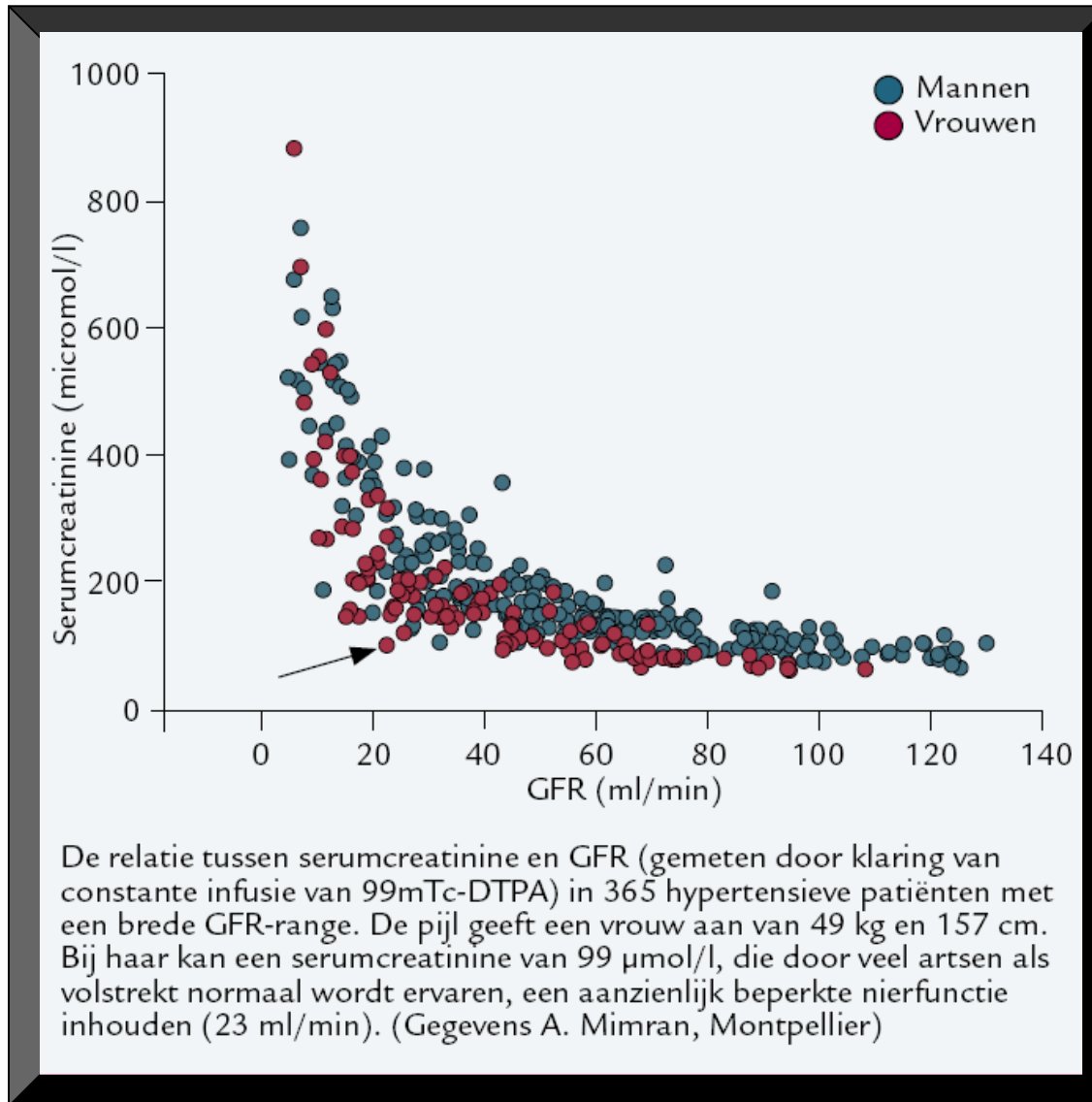
Kreatinine discrimineert



Verband creatininewaarde en -klaring



Verband creatininewaarde en GFR: spreiding





Nee, dan het ureum?!

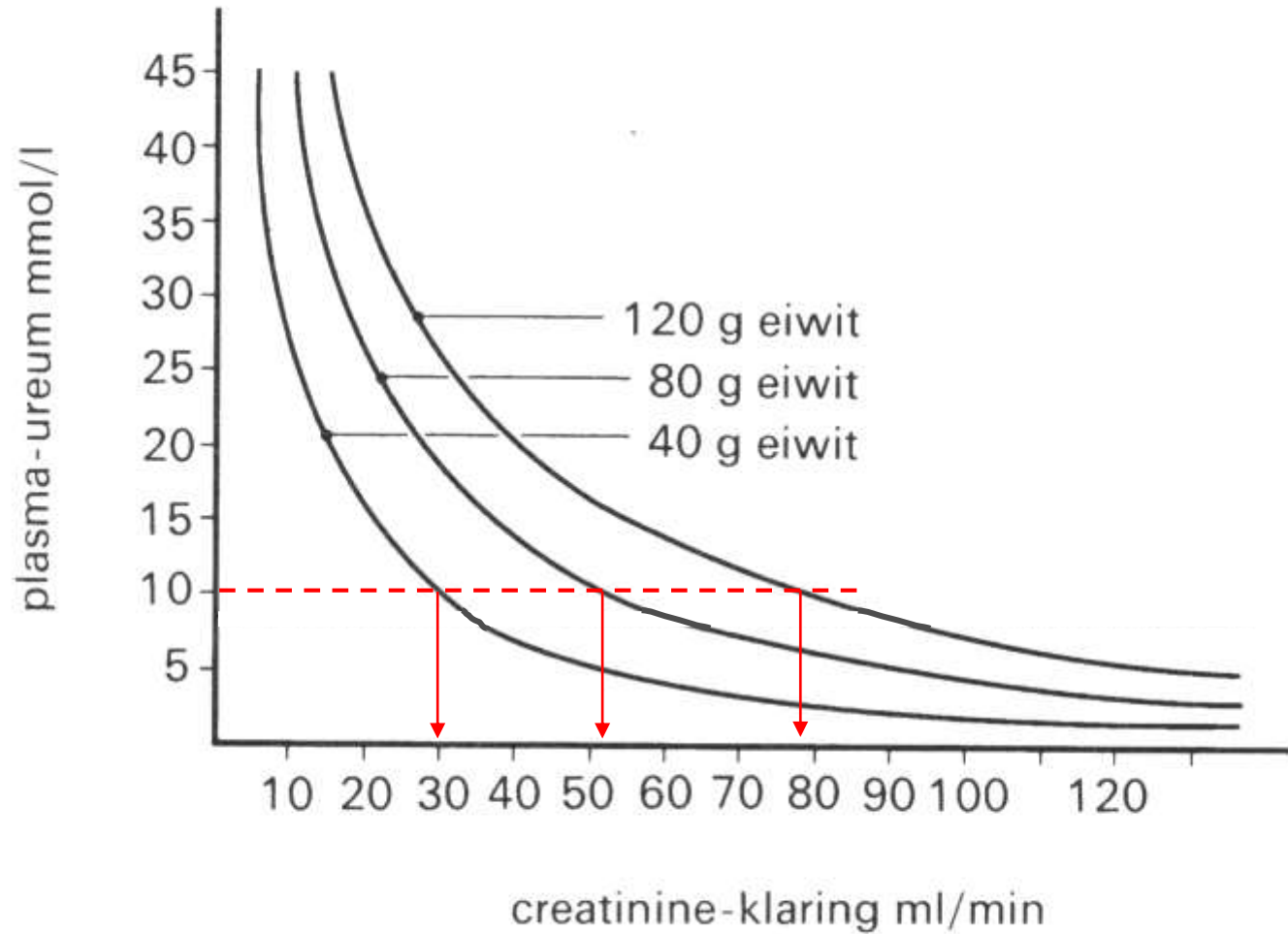
Ureum is afbraakproduct eiwit

Waarde serum ureum daardoor afhankelijk van:

- ❖ “Nierfunctie”
- ❖ Sterk afhankelijk van eiwitinname met voeding

Waarde van bepalen van ureum als maat nierfunctie daardoor beperkt

Verband ureumwaarde en -klaring





Kommer en kwel? Blijf nadenken!

❖ **Indirecte maat: serumkreatinine**

- Let op spiermassa !

❖ **Indirecte maat: ureum**

- Let op eiwitname !!
- Wisselt van dag tot dag !!!!

❖ **Directere, dus betere maat: kreatinineklaring**

- Omslachtig voor patiënt en sterk afhankelijk van kwaliteit 24 uurs urineverzameling



Schatting van de GFR: eGFR

Cockroft – Gault formule:

Man $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} / (0.81 \times \text{sCreatinine})$

Vrouw $0.85 \times \text{man}$

MDRD formule:

Man $186 \times (\text{sCreatinine}/88.5)^{-1.154} \times \text{leeftijd in jr}^{-0.203}$

Vrouw $0.74 \times \text{man}$



Beperkingen van schattingsformules

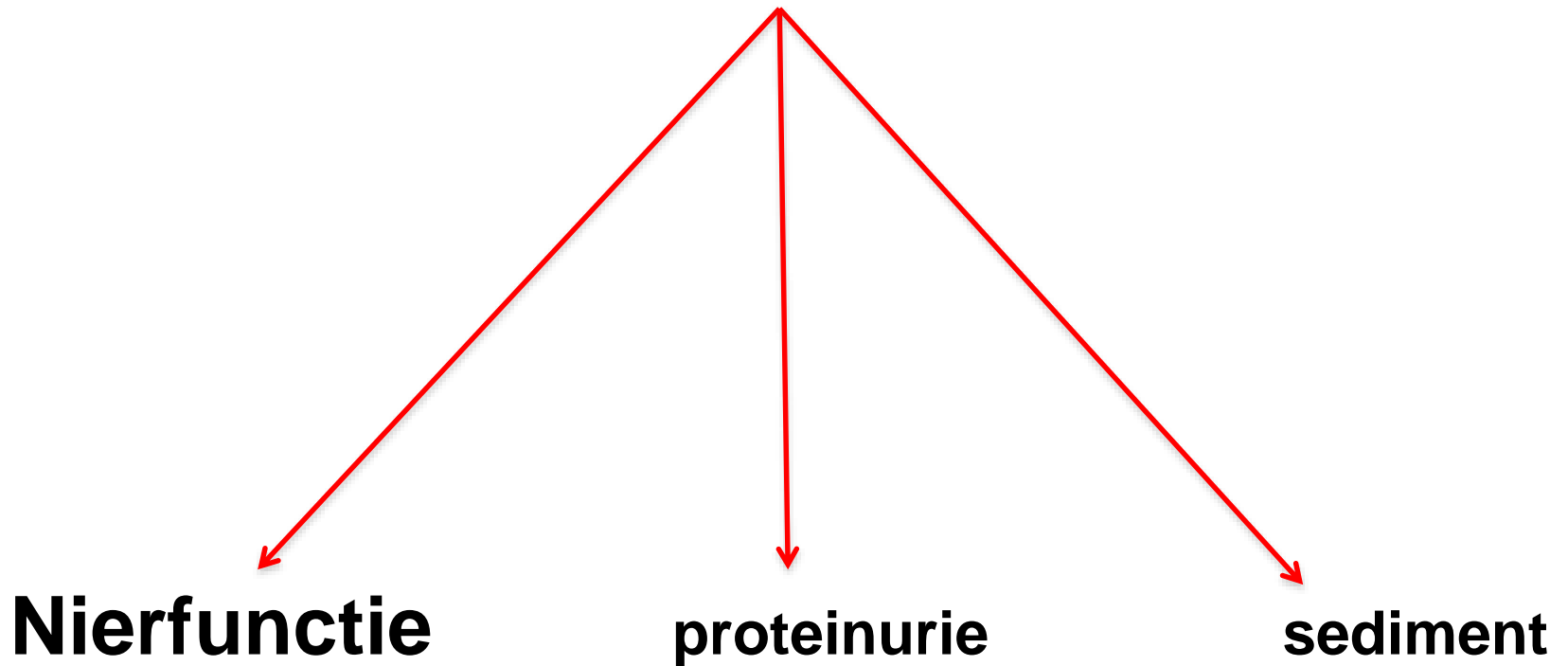
	Cockroft	MDRD
Eenheid	mL/min	mL/min*1.73m ²
Schatting van	creat klaring	echte GFR
Vergt stabiele nierfunctie	ja	ja
Geschikt bij extremen in spiermassa	nee	nee
Vraagt om recent gewicht	ja	nee
Invloed obesitas	ja	beperkt
Invloed leeftijd	onderschatting	nee
Geschikt voor kinderen	nee	nee



Crux: het beloop van het kreatinine!

- Kreatinine is een momentopname
- MDRD terreur
- Beloop in maanden tot jaren is van belang

Nierschade, nierfunctieverlies en ESRD



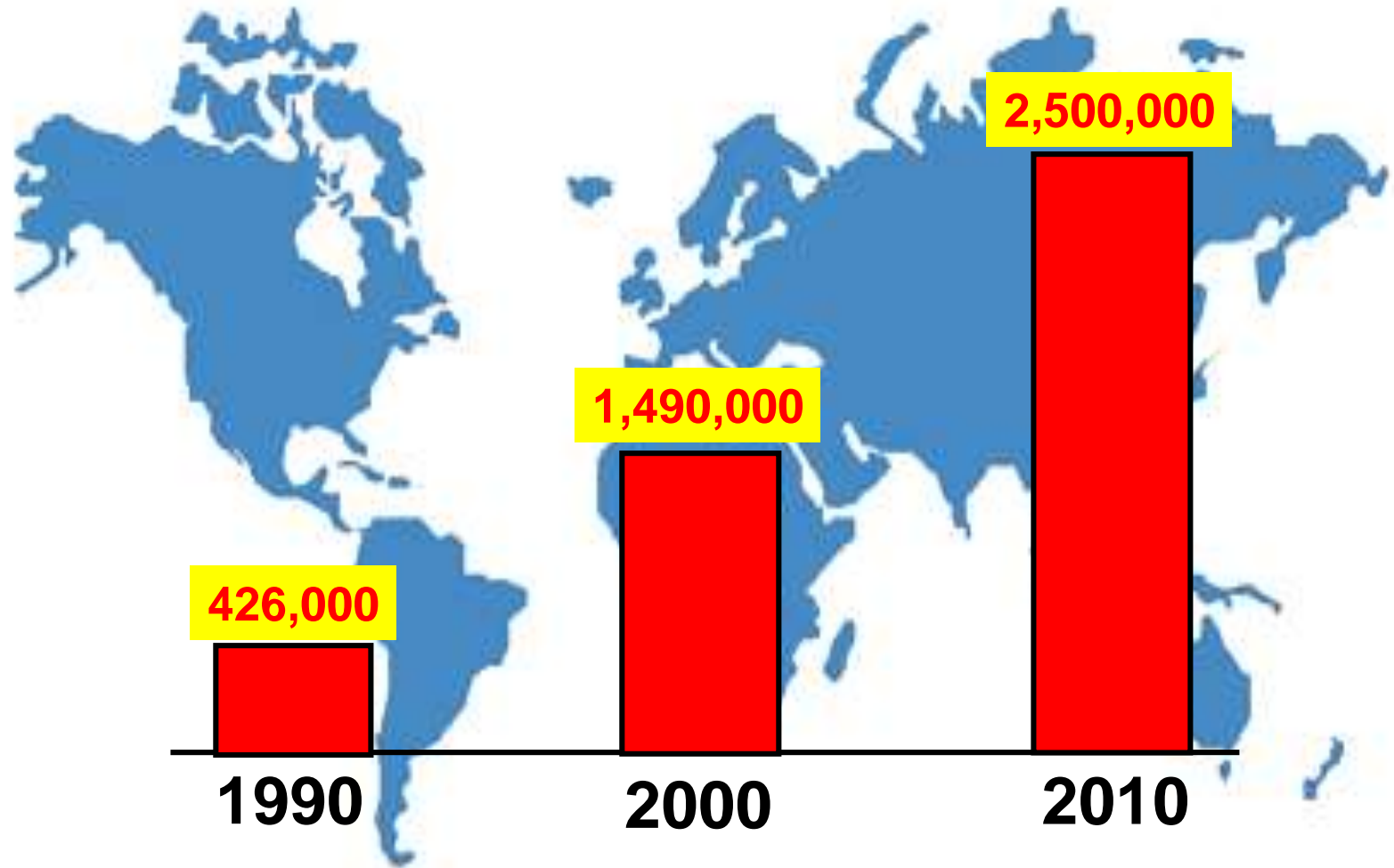


Nierfunctieverlies

- Een arsenaal aan renoprotectieve medicatie
- Goede gezondheidszorg en opsporing nierziekten
- Toch een forse toename van terminaal nierfalen
- Forse toename van nierfunctievervangende therapie
- Forse toename van de kosten gezondheidszorg



Incidentie van behandeld terminaal nierfalen





Incidentie van behandeld terminaal nierfalen

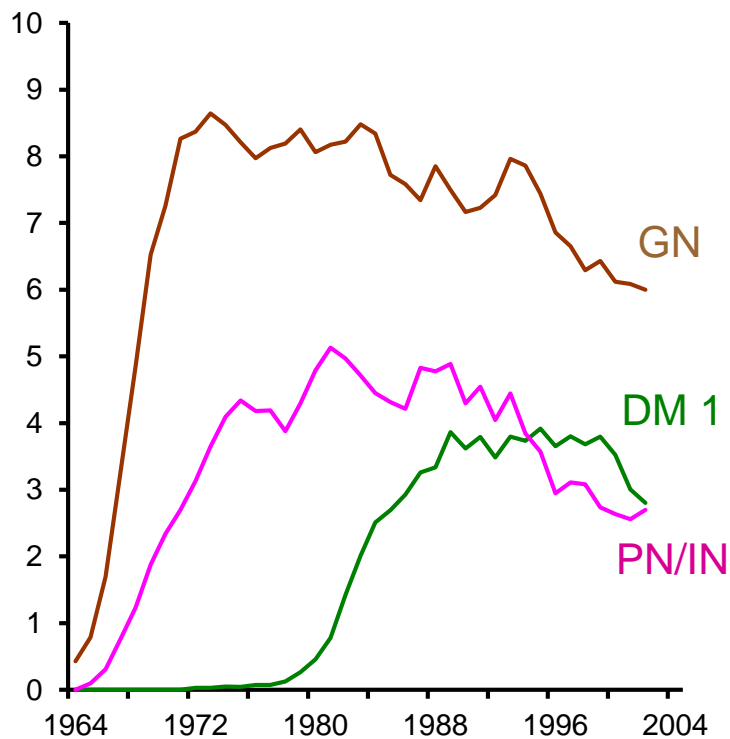
1. Vergrijzing en oudere patiënten komen tegenwoordig ook in aanmerking voor nierfunctievervangende behandeling
2. Patiënten met co-morbiditeit komen tegenwoordig ook in aanmerking voor nierfunctievervangende behandeling
3. Wet van de verleggende grens/indicatie
4. Wens van de patient en familie
5. Er zijn meer mensen op de wereld



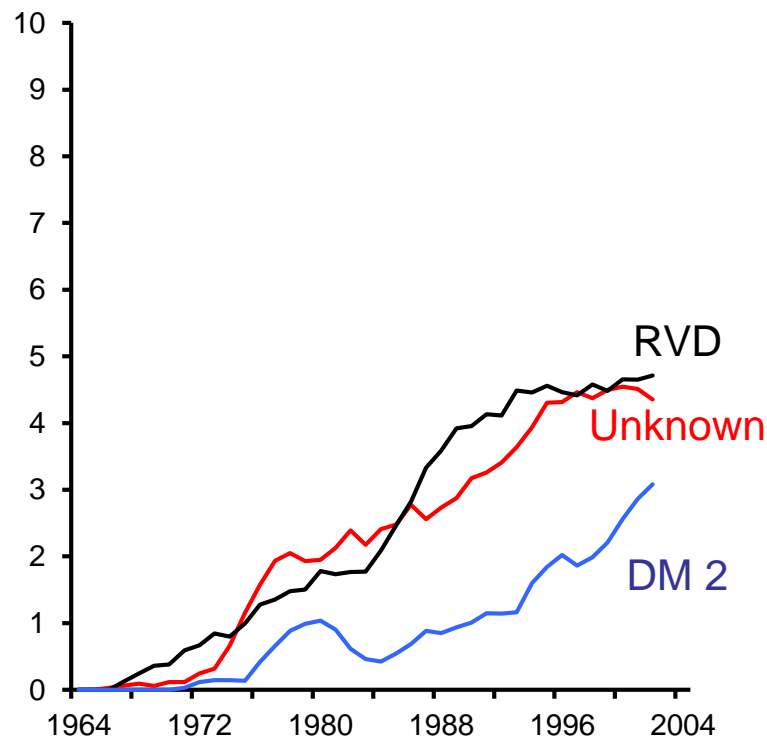
Oorzaken van terminaal nierfalen

De bevolking < 65 jaar

Gecorrigeerde incidentie (pmp)



Gecorrigeerde incidentie (pmp)

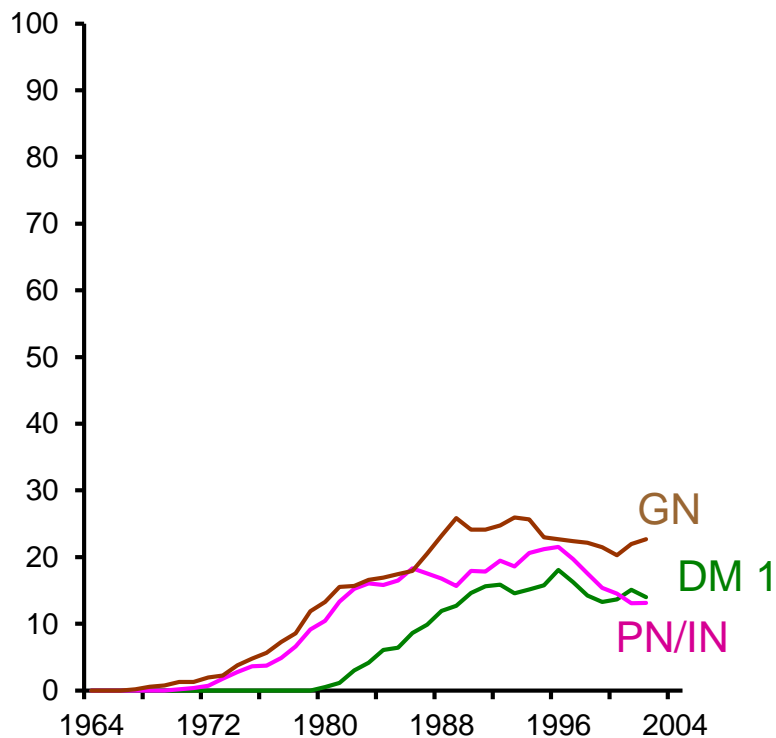




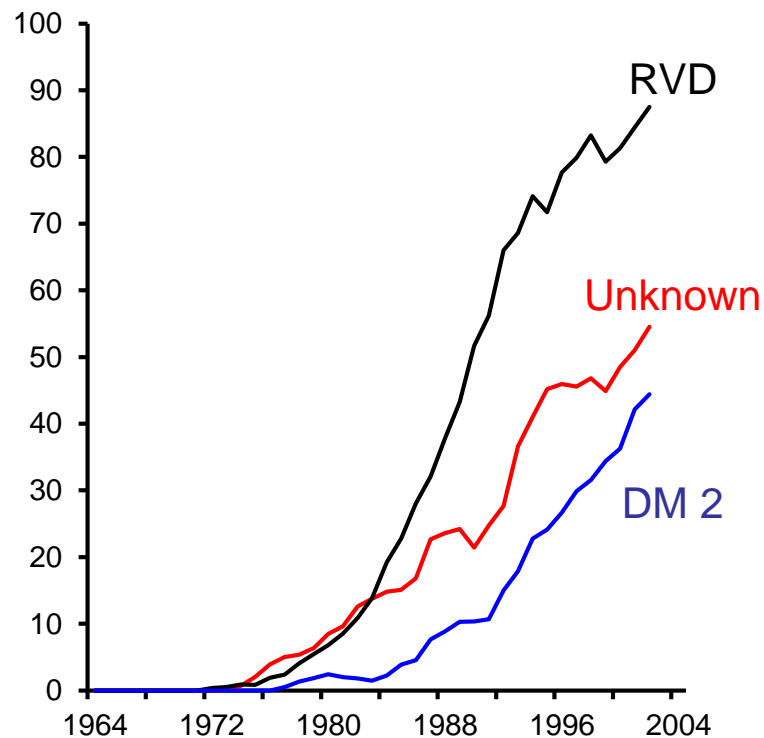
Oorzaken van terminaal nierfalen

De bevolking > 65 jaar

Gecorrigeerde incidentie (pmp)



Gecorrigeerde incidentie (pmp)





Renoprotectie: arsenaal aan medicatie

Renoprotectie: ACE-I, ARB

Betere bloeddrukregulatie

Betere diabeteszorg

Enz

Toch terminaal nierfalen?

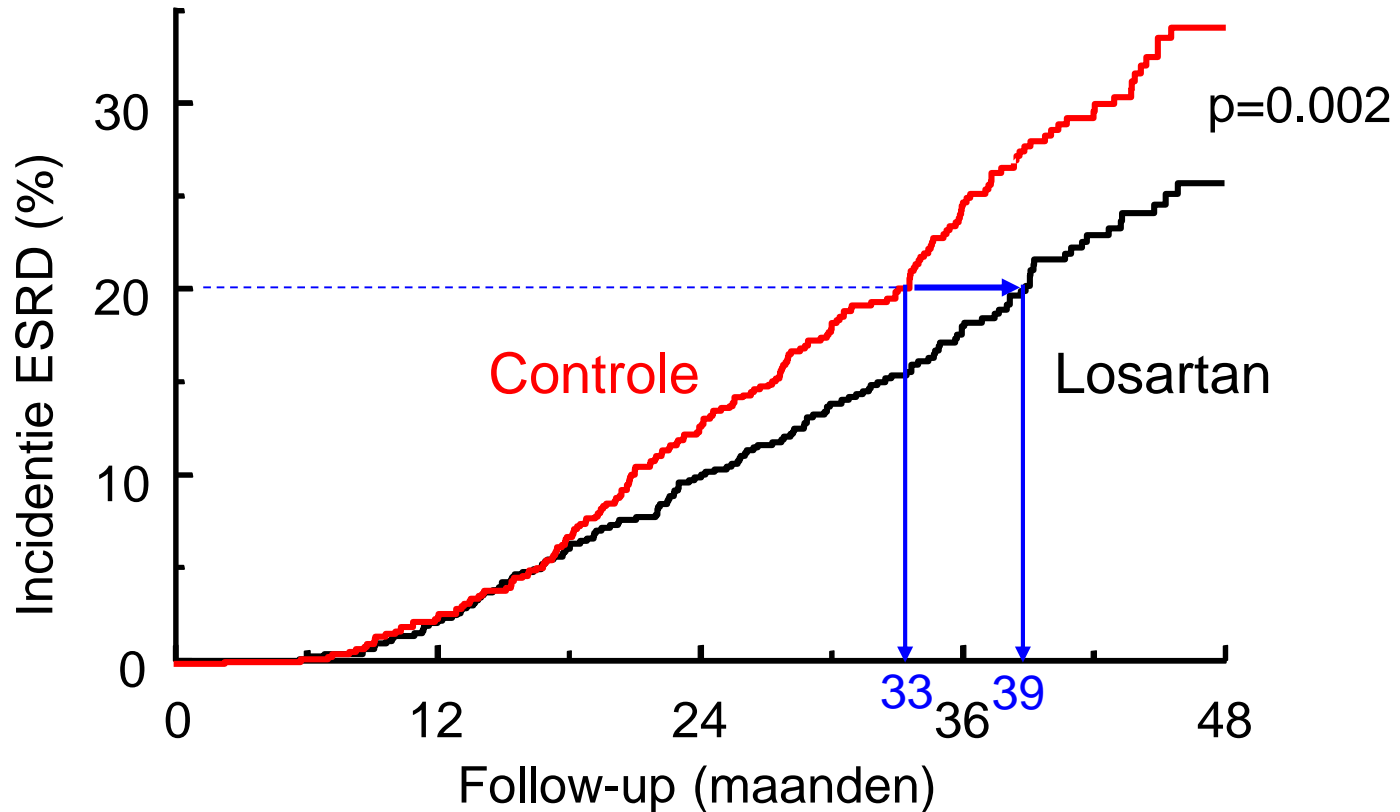
Doen we het dan niet goed?



We doen het heel goed! Maar ...

Uitstel is geen afstel

Renoprotectie vertraagd nierfunctieverlies!



N=	762	715	610	347	42
N=	751	714	625	375	69

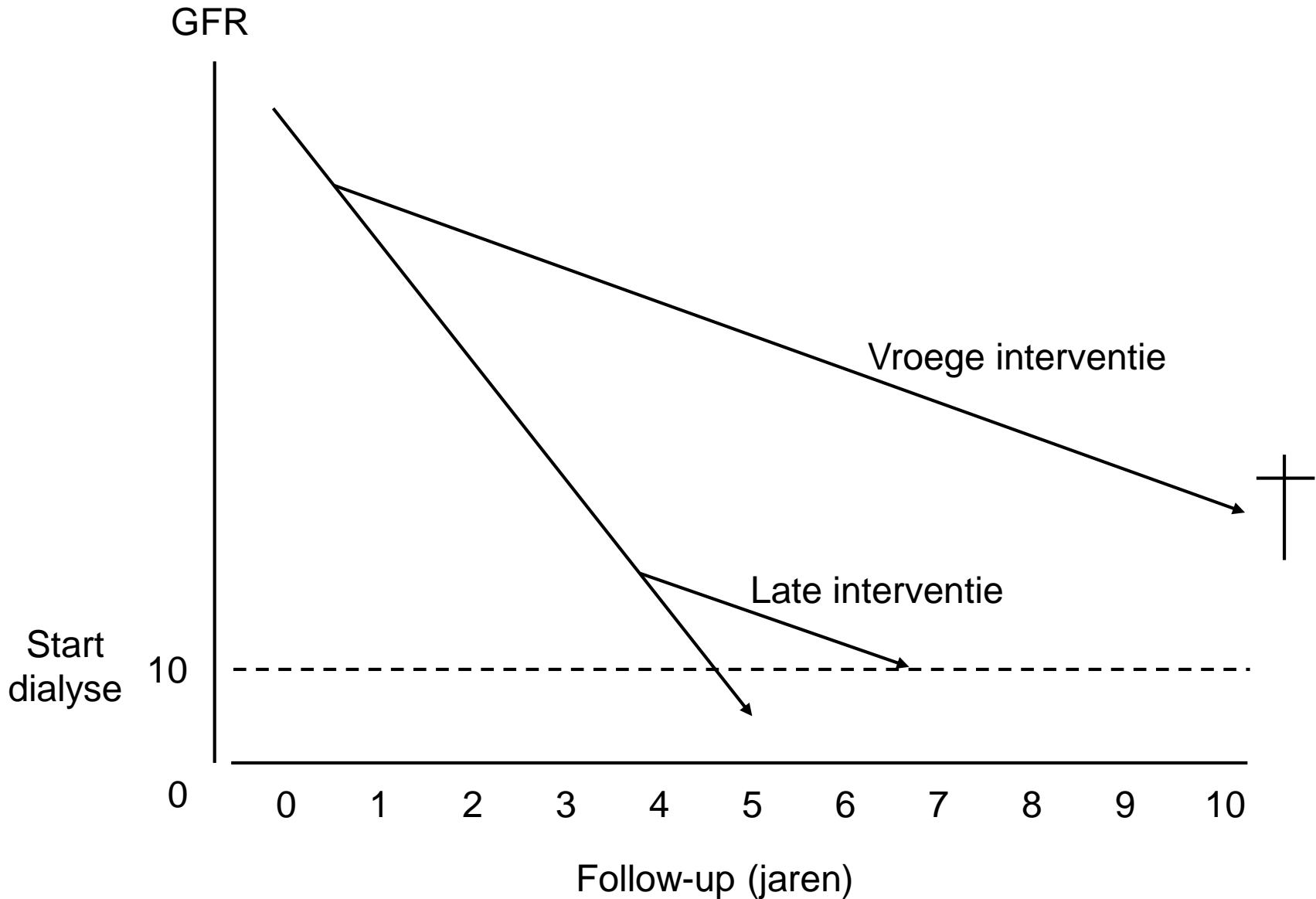


Renoprotectie: ACE-i, ARB

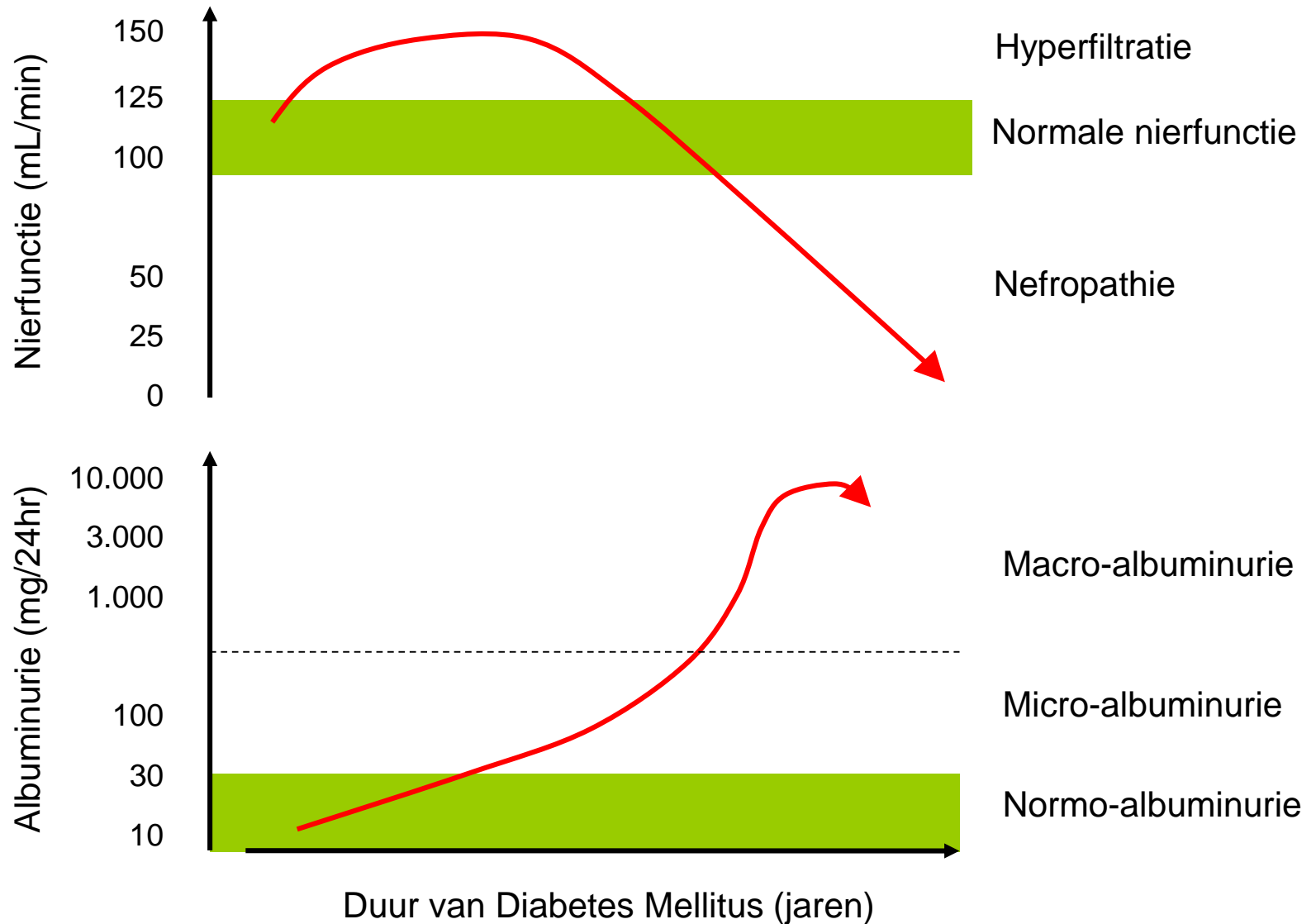
Vertraging nierfunctieverlies

Bescherming CV events

Renoprotectieve therapie vroeg starten

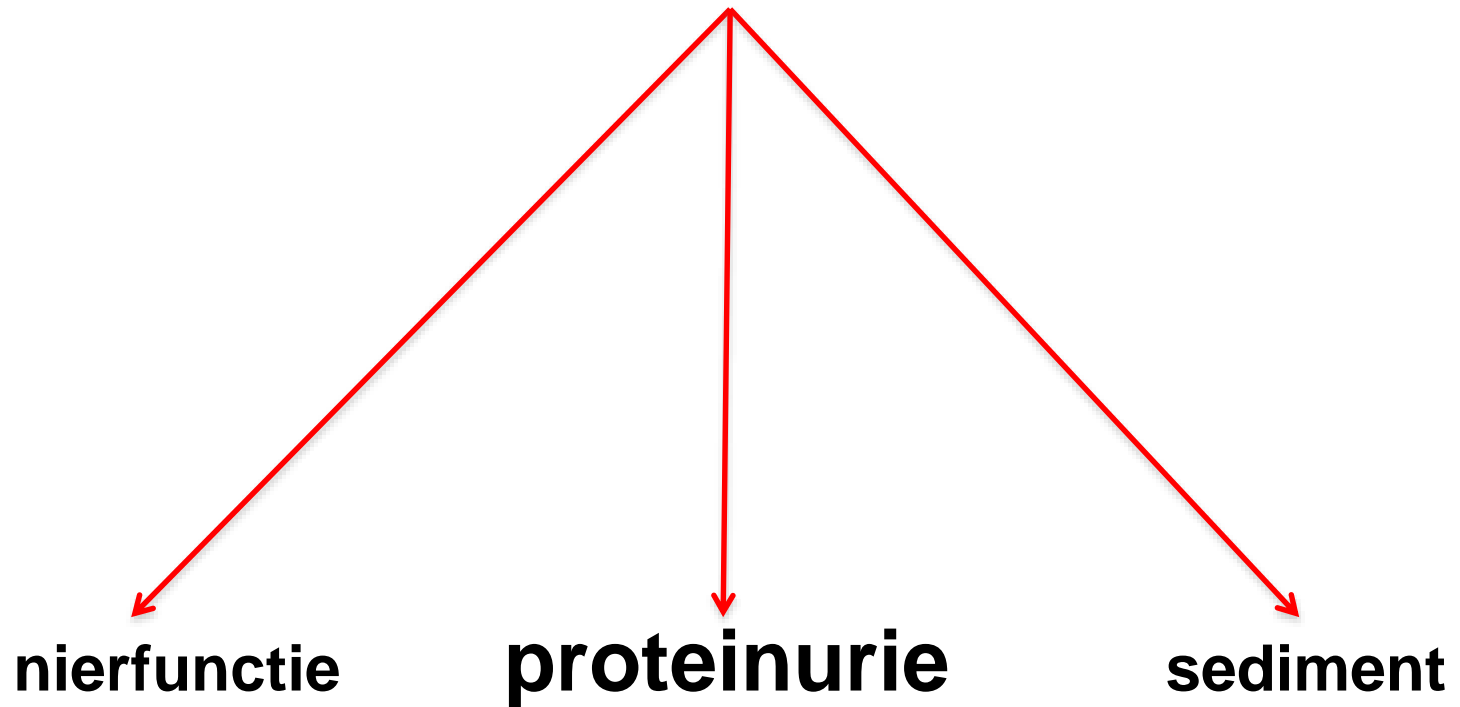


Hoe kunnen we een vroeg stadium vinden?





Nierschade: proteinurie





Albuminurie / proteïnurie

Bepaling met dipstick: meet albumine kwalitatief (negatief, 1+, 2+ etc), alleen in hogere range (>200 mg/L), bovendien onnauwkeurig

Bepaling via laboratorium: meet albumine kwantitatief, ook in lage range en nauwkeurig

Nota bene:

- ❖ Eén keer meten is niet weten: de uitslag moet bij herhaling positief zijn
- ❖ Meten in (eerste) ochtendurine, mid-stream
- ❖ Urineweginfectie kan uitslag verstoren, dus dipstick moet negatief zijn voor leukocyten en bacteriën



Definities albuminurie klassen

	Portie		24hr urine
	UAC (mg/L)	ACR (mg/mmol)	UAE (mg/24hr)
Normaal	< 20	M < 2.5 F < 3.5	< 30
Micro-albuminurie	20 - 200	M 2.5-25 F 3.5-35	30 – 300
Macro-albuminurie (ofwel proteïnurie)	> 200	M > 25 F > 35	> 300

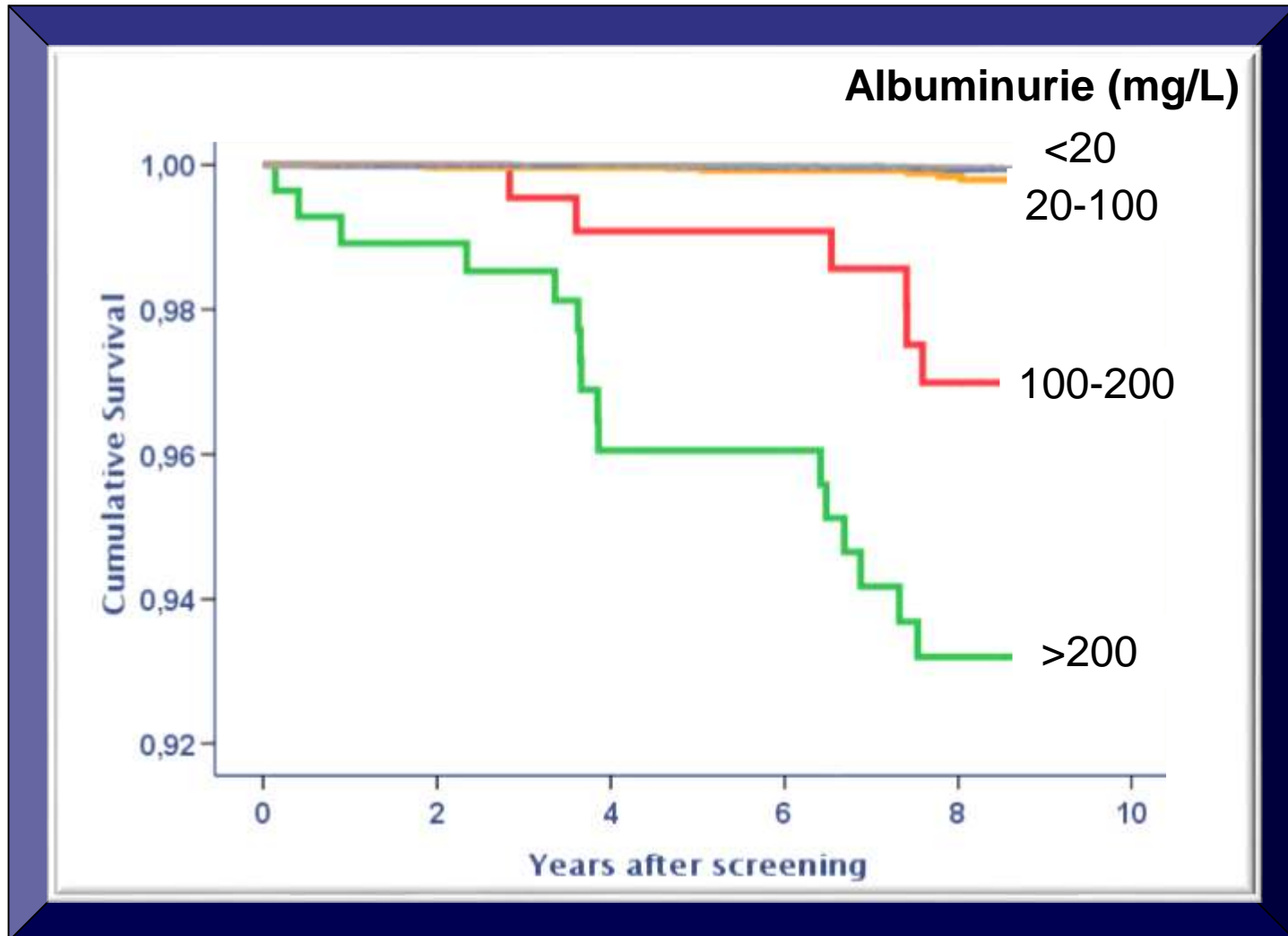
UAC, urine albumine concentratie
ACR, albumine / creatinine ratio
UAE, urine albumine excretie



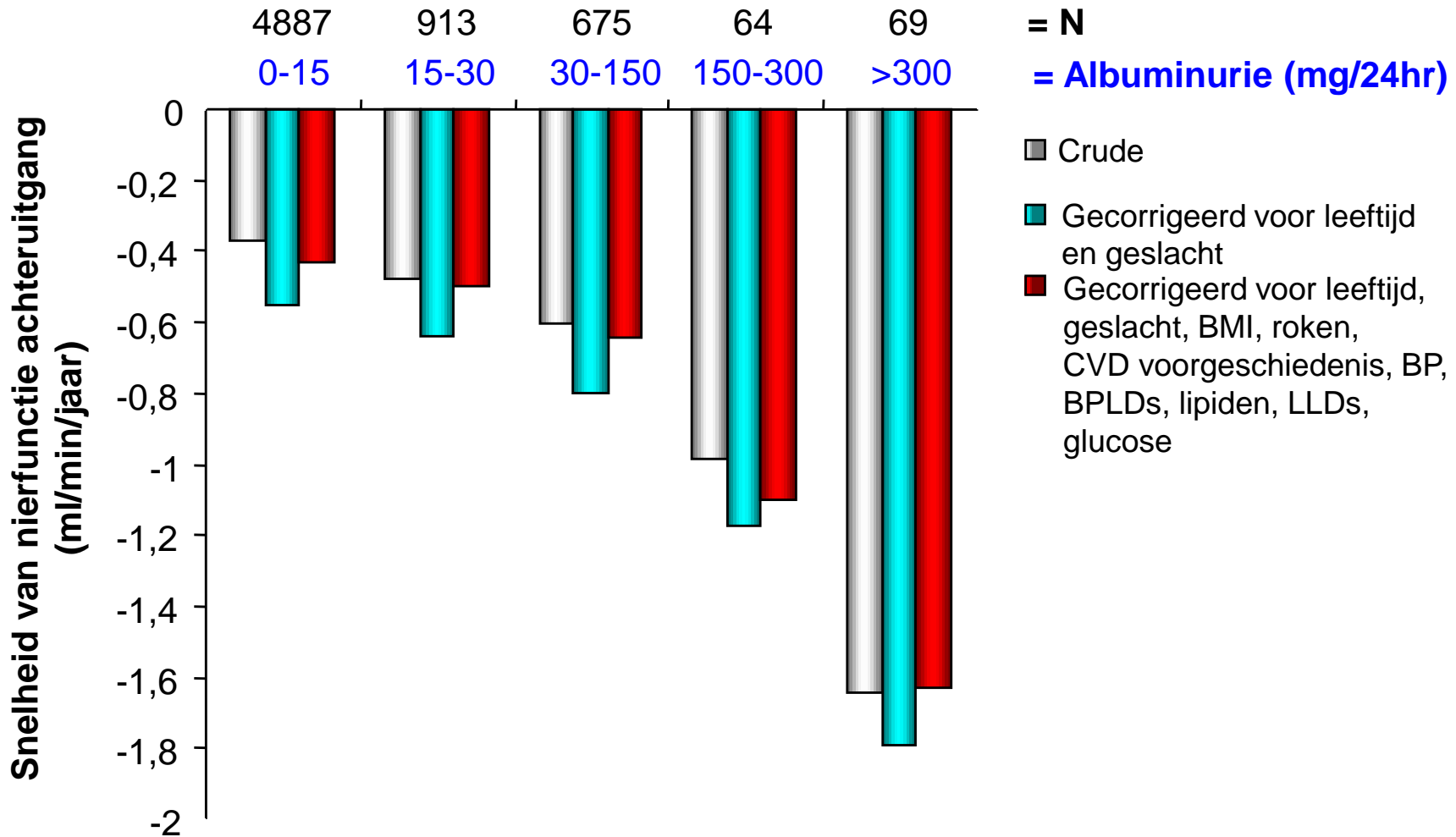
Waarom bepalen albuminurie van belang ?

- ❖ Teken van nierschade: nier laat groot- moleculaire stoffen door, hetgeen abnormaal is
- ❖ Micro-albuminurie / proteïnurie gaat vaak aan nierfunctie achteruitgang vooraf (vooral bij DM)
- ❖ Mate van albuminurie / proteïnurie voorspelt snelheid van nierfunctieachteruitgang in toekomst
- ❖ Mate van albuminurie / proteïnurie voorspelt risico op cardiovasculaire events
- ❖ Proteinurie accelereert nierfunctieverlies

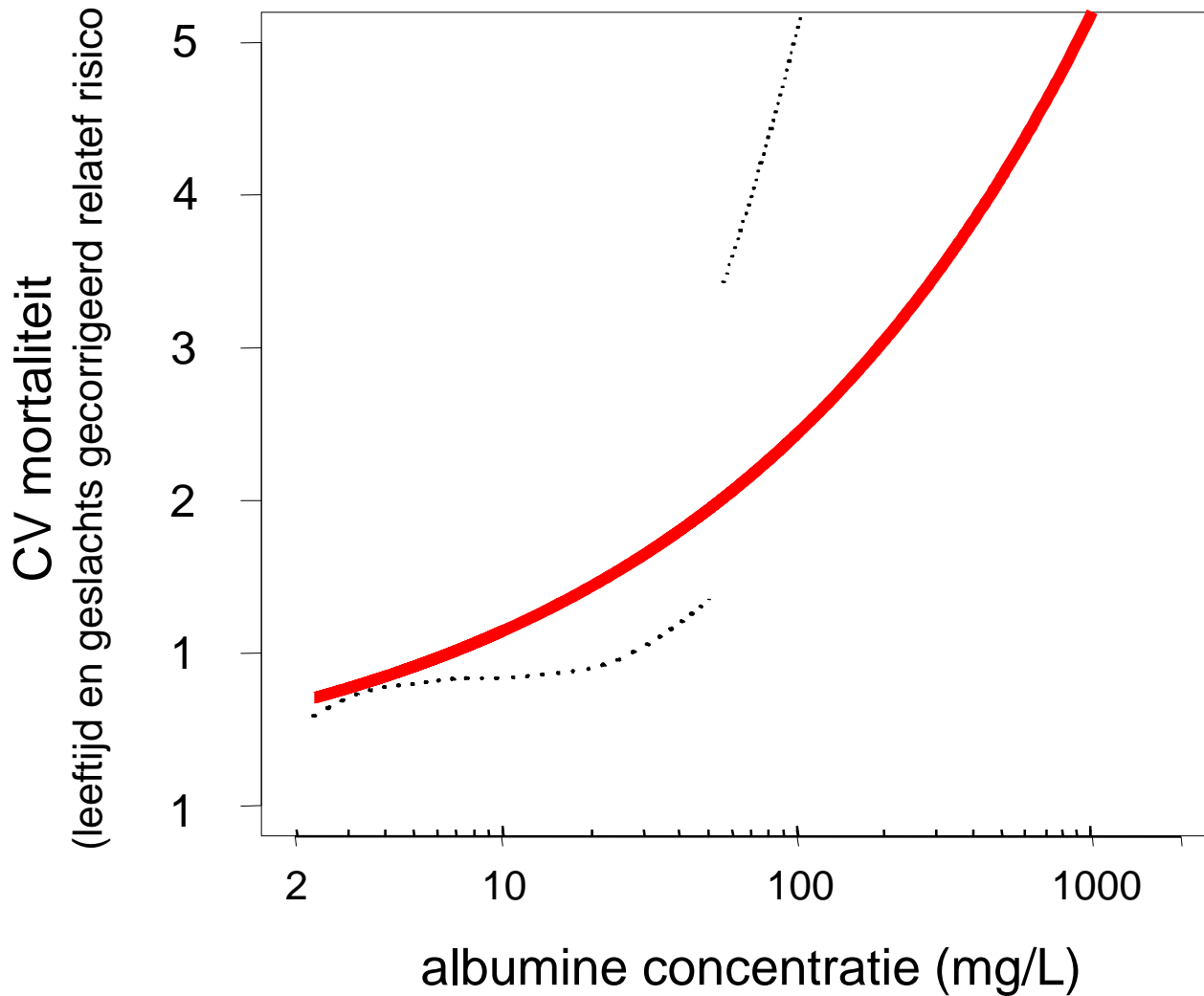
Incidentie dialyse per albuminurie klasse



Nierfunctieverandering per albuminurie klasse

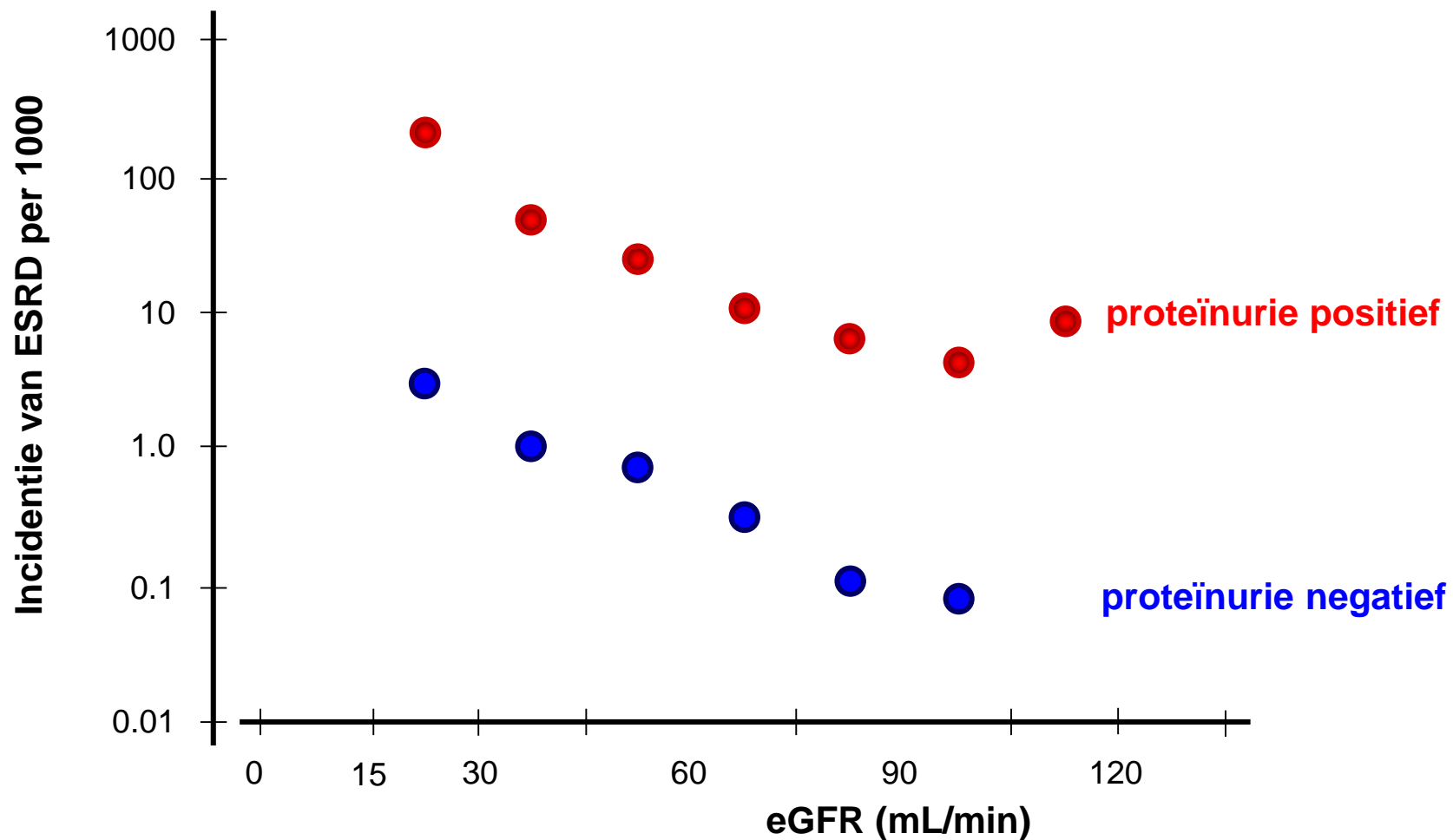


Albuminurie als voorspeller van CV events





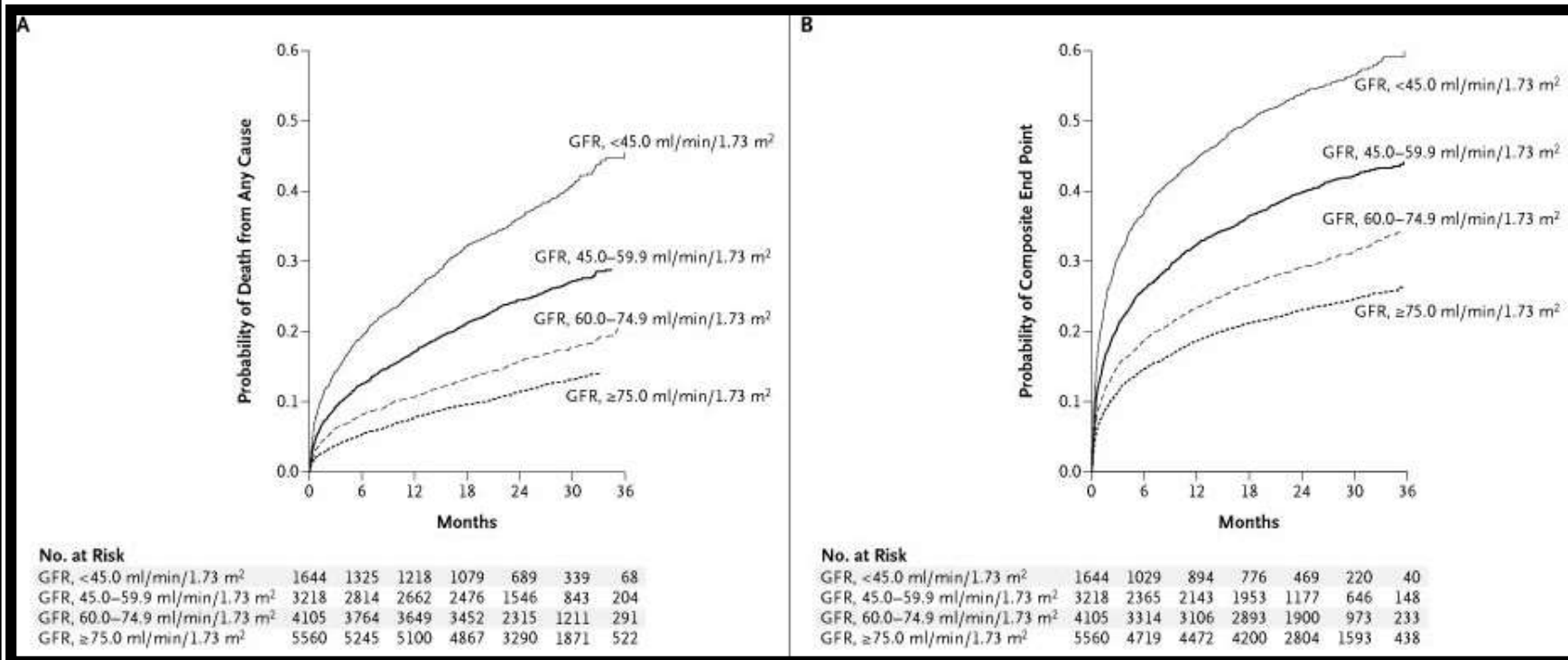
ESRD: proteïnurie als voorspeller





Nierfalen en overleving

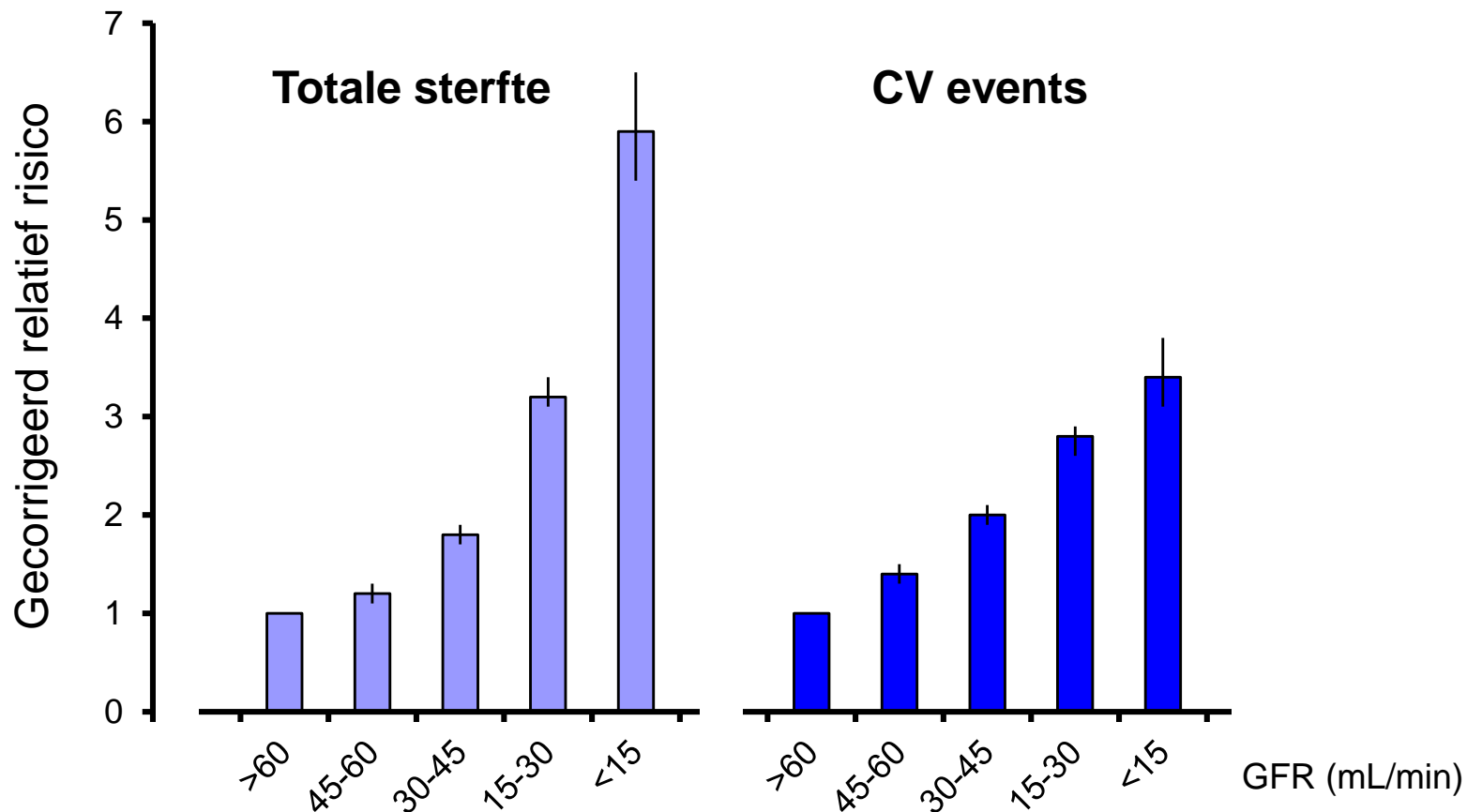
Nierfunctie en mortaliteit: post myocardinfarct





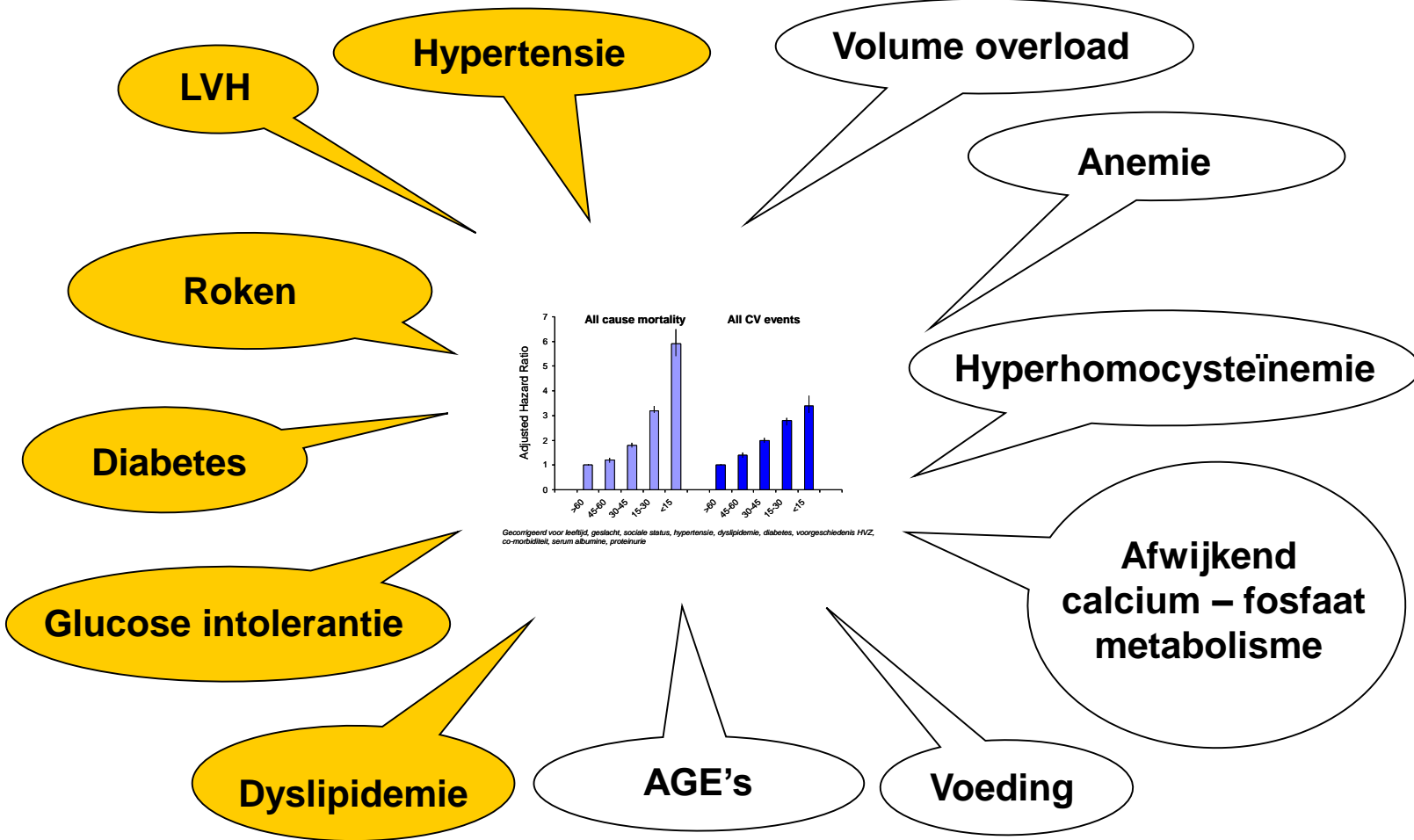
Nierfunctie en mortaliteit

Algemene bevolking



Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, sociale status, hypertensie, dyslipidemie, diabetes, voorgeschiedenis HVZ, overige co-morbiditeit (waaronder RRT), serum albumine en proteinurie

Waarom toegenomen CV events?





Stadiëring nierschade/falen

K/DOQI Guidelines ter stratificatie van risico op nierfalen en CV eindpunten Am J Kidney Dis 2003

Stadium	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Microalbuminurie (>30 mg/d)	Geschatte prevalentie		Geschatte prevalentie NL ***
			USA*	USA**	
1	> 90	Noodzakelijk	1.7 %	1.8 %	1.3 %
2	60 - 89	Noodzakelijk	2.7 %	3.2 %	3.8 %
3	30 - 59	Niet noodzakelijk	5.4 %	7.7 %	5.3 %
4	15 - 29	Niet noodzakelijk	0.2 %	0.4 %	0.1 %
5	< 15 of dialyse	Niet noodzakelijk	0.2 %	0.2 %	0.1 %
Totaal			10.0 %	13.1%	10.6 %

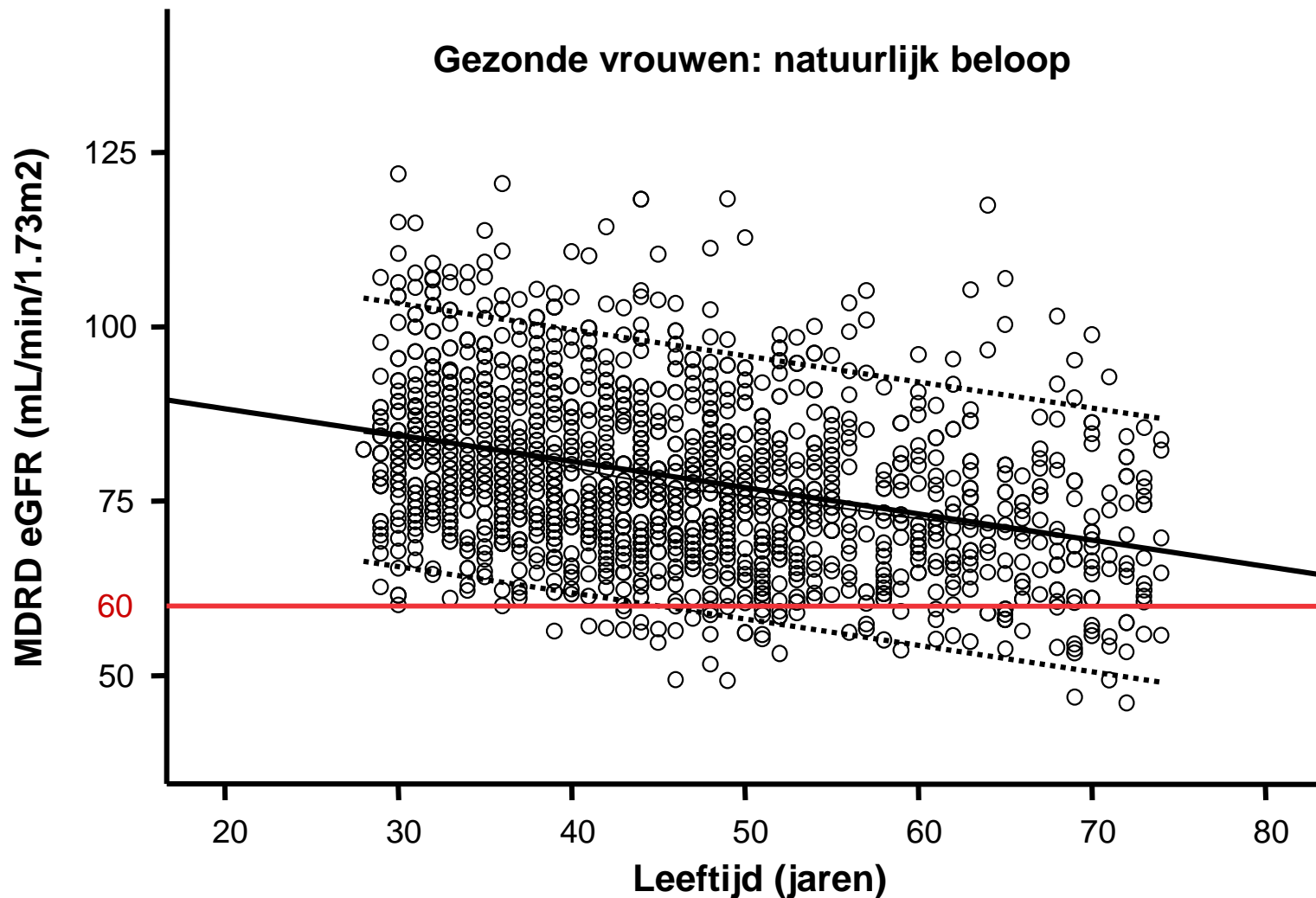
* Coresh et al, NHANES III, J Kidney Dis 2004

** Coresh et al, NHANES IV, ASN 2007

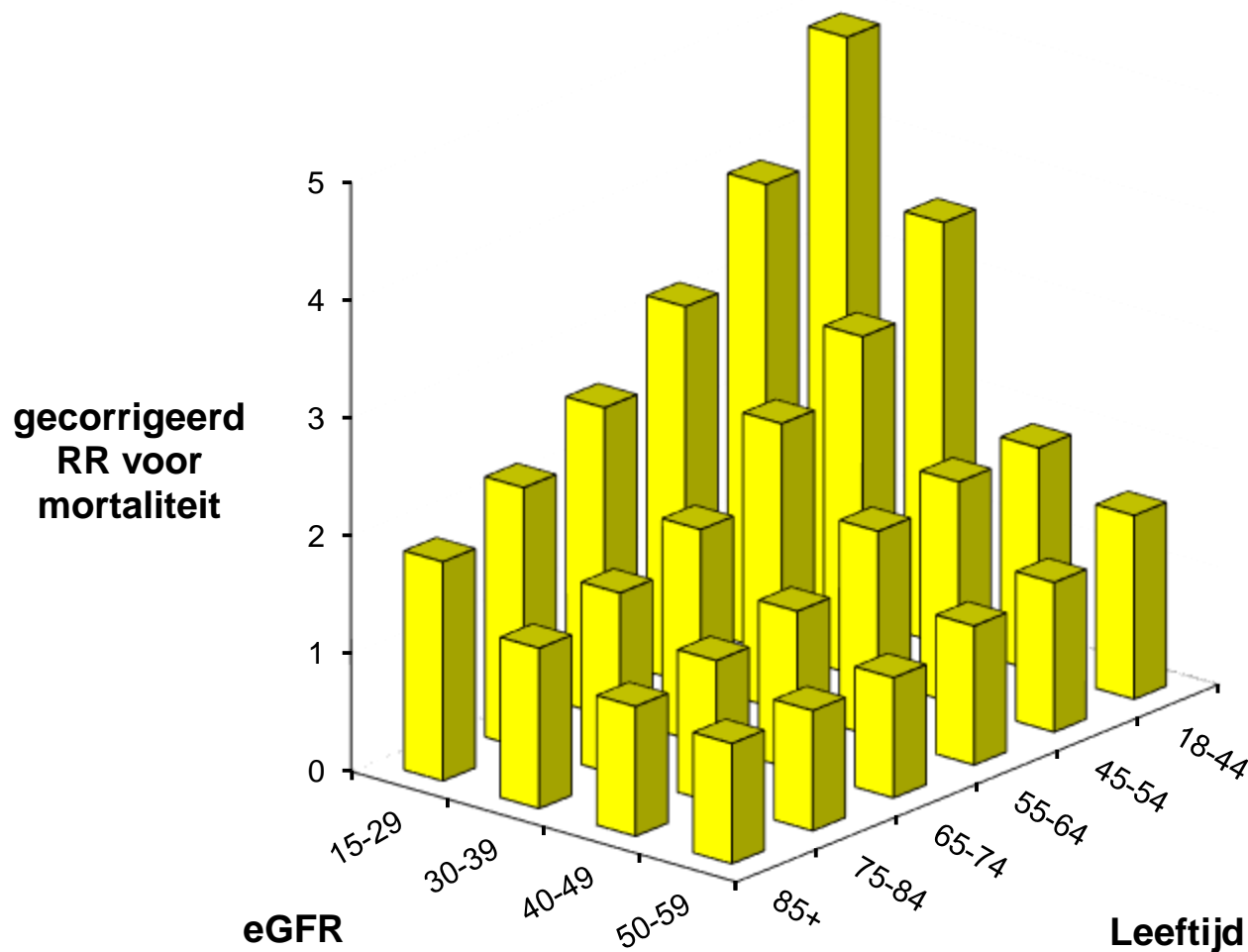
*** De Zeeuw et al, PREVEND, Kidney Int 2005



eGFR daalt bij veroudering



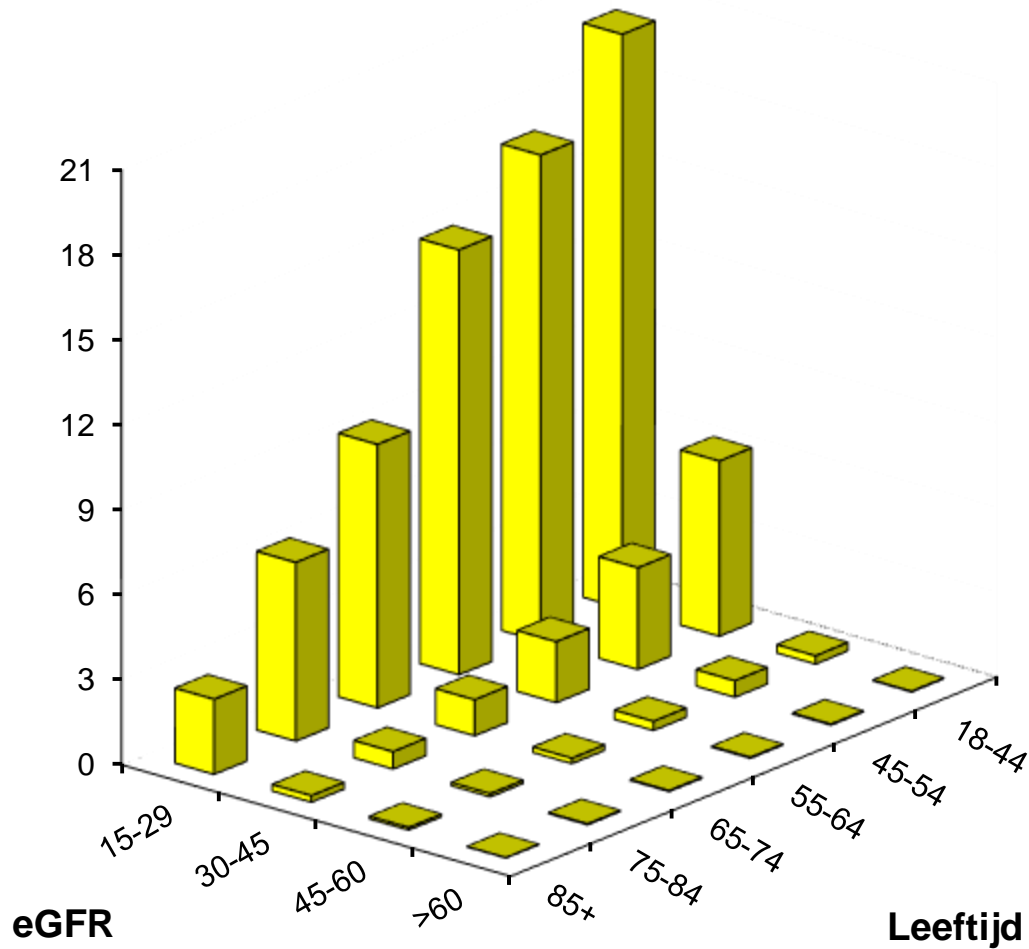
Leeftijd beïnvloedt uitkomst: CV mortaliteit



Dept. Veteran Affairs (n=2.583,911; follow-up 3.2 jr)

Leeftijd beïnvloedt uitkomst: ESRD

Incidentie
ESRD per 1000
persoons jaren





Consequenties

- Wat noemen we een afwijkende nierfunctie? Een eGFR tussen 45 en 60 mL/min is een spanningsveld.
- Beloop van de nierfunctie is van groot belang
- Beoordeling normaal / abnormaal deels leeftijdsafhankelijk
- Tevens belangrijk aandacht te schenken aan additionele tekenen van nierschade.
- De voorspellende waarde van een eGFR 45 – 60 voor morbiditeit en mortaliteit is namelijk beduidend groter wanneer er additionele tekenen van nierschade zijn



Metabole complicaties: anemie

Normochroom, normocytair, laag reticulocyten aantal

Oorzaken:

- Verminderde renale productie van erythropoëtine
- Gastro-intestinaal bloedverlies
- Verkorte levensduur van erythrocyten tgv uremie

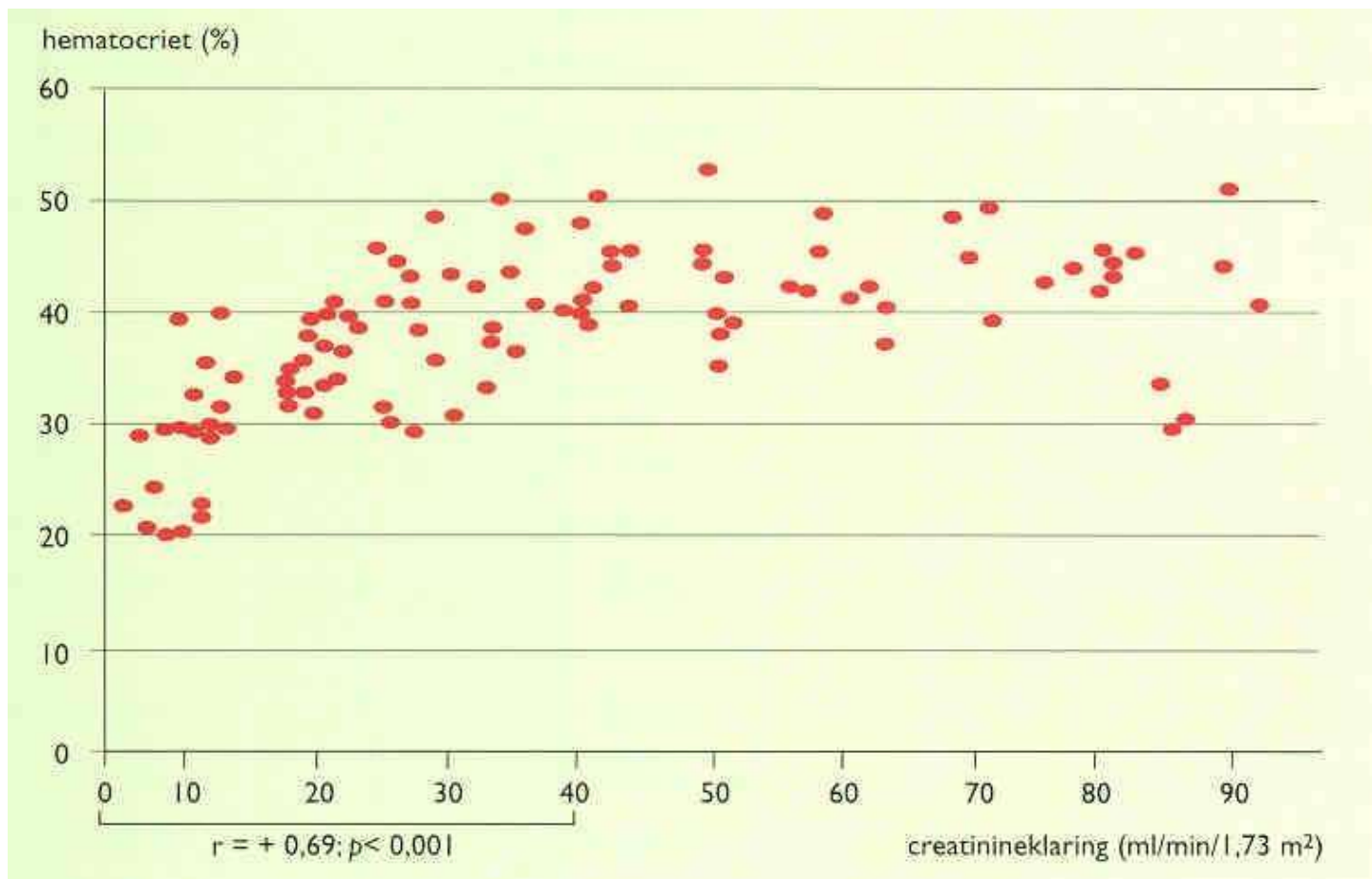
Behandeling:

Erythropoëse stimulerende middelen

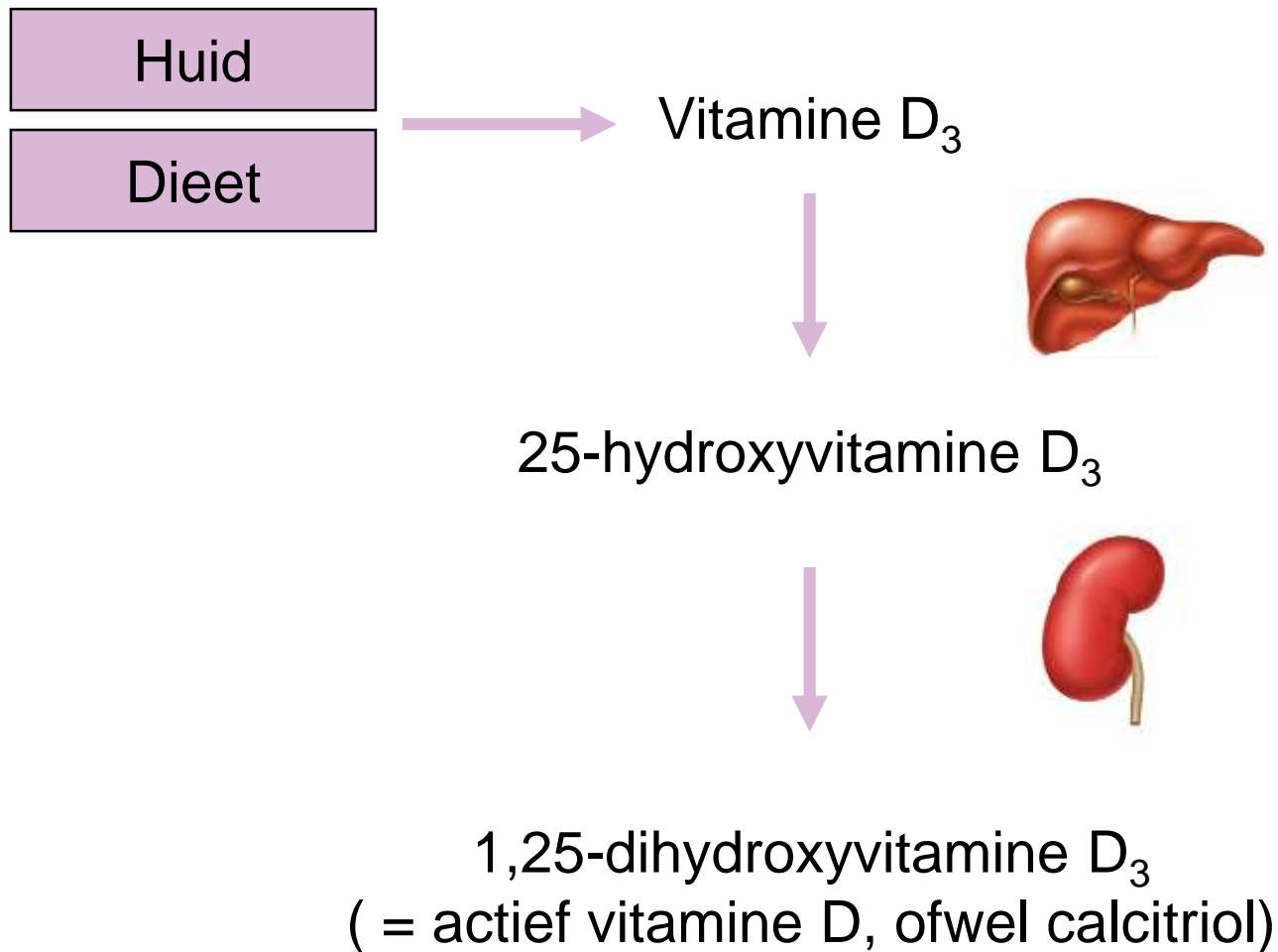
Ijzerpreparaten



Anemie bij nierinsufficiëntie

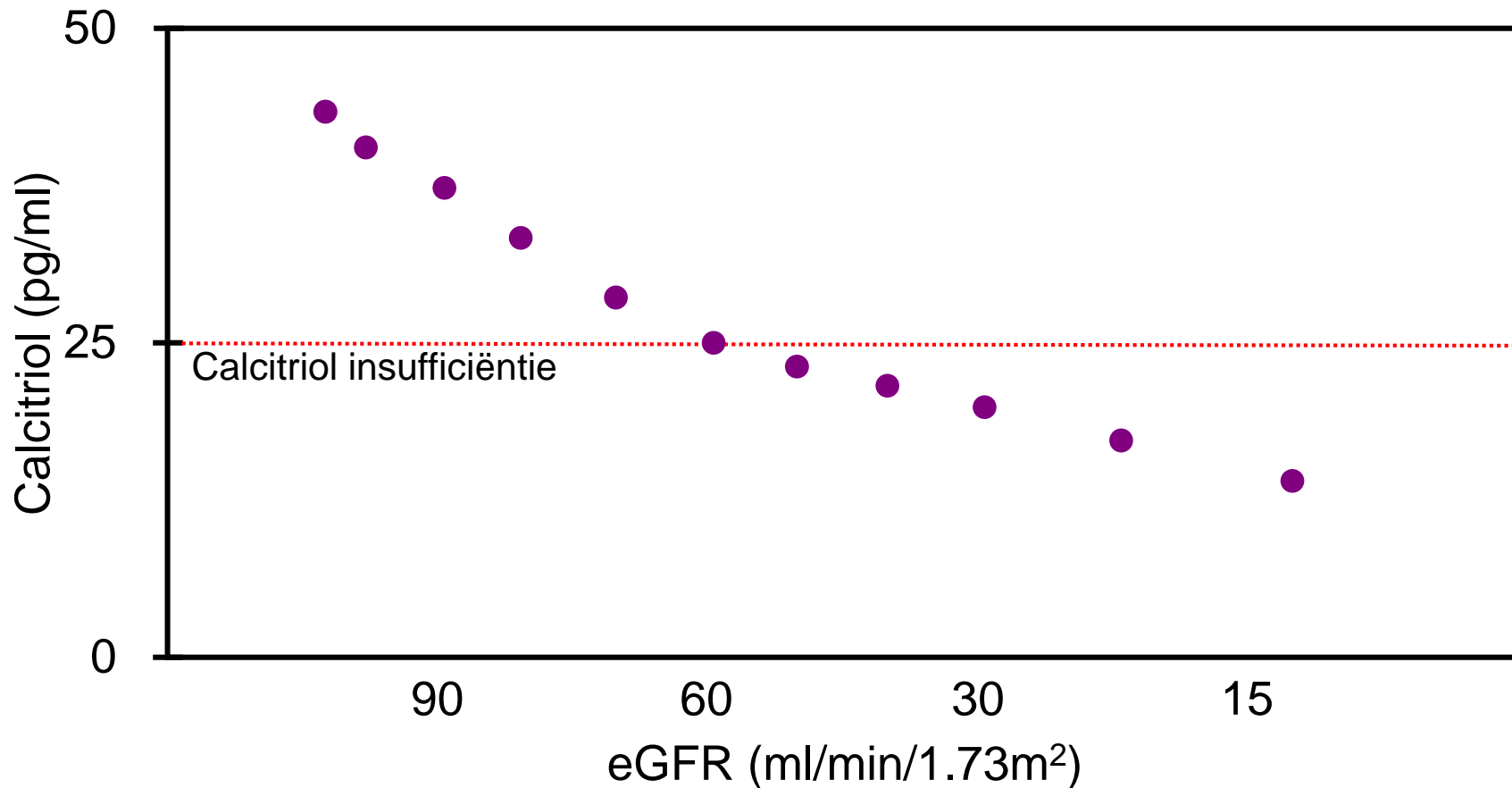


Metabole complicaties: Ca – P- VitD

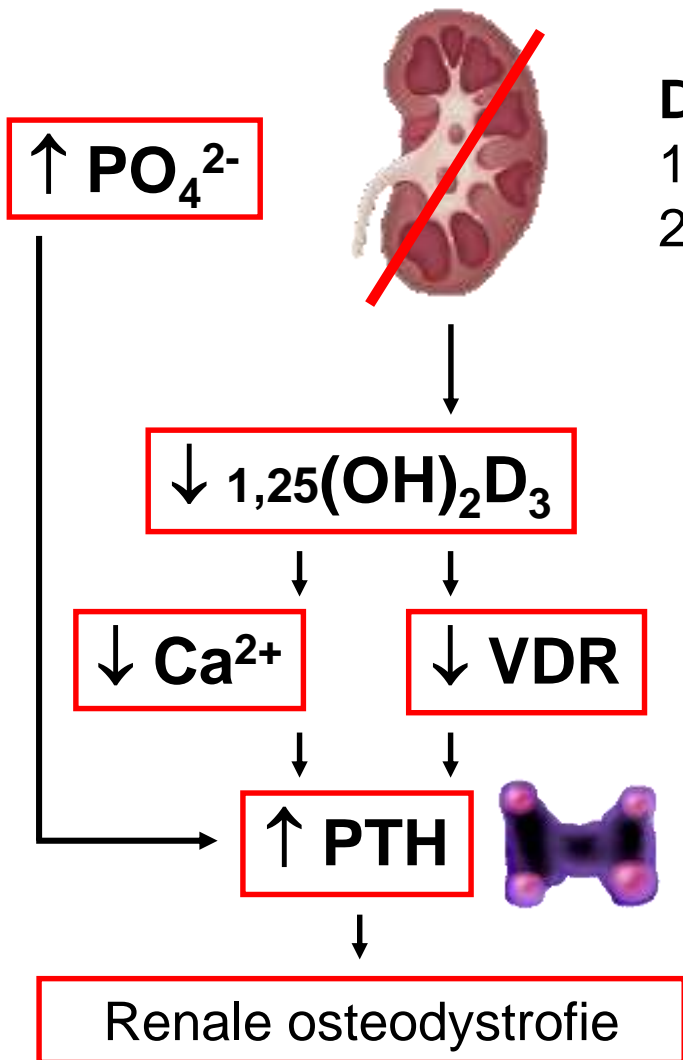


Afwijkingen calcium - fosfaat metabolisme

Nierfunctie versus serumconcentratie actief vitamine D



Afwijkingen calcium - fosfaat metabolisme



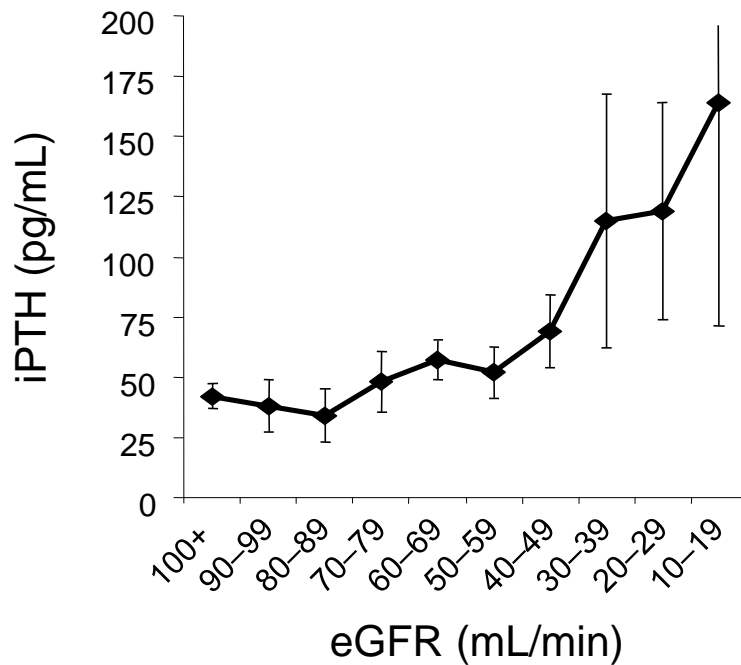
Doel van vitamine D bij nierinsufficiëntie:
1. Preventie secundaire hyperparathyreoïdie
2. Preventie van renale osteodystrofie



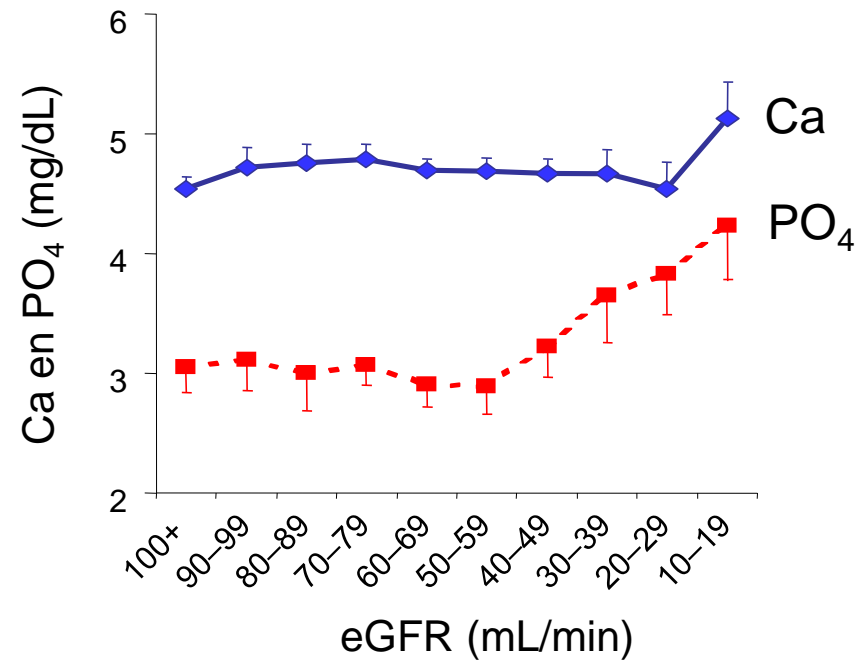
Fig. 1. Photo from 1971 (before clinical trials with active vitamin D) of a 21-year-old male haemodialysis patient with severe renal osteodystrophy and a height of 120 cm.

Afwijkingen calcium - fosfaat metabolisme

Bijschildklierhormoon



Calcium en fosfaat





Overige complicaties bij nierfalen

- ❖ Toename jicht, tgv verminderde urinezuur uitscheiding
- ❖ Metabole acidose, tgv onvoldoende uitscheiding zuren
- ❖ Elektrolytstoornissen
 - Hyperkaliëmie
 - Hyponatriëmie
- ❖ Overvulling
- ❖ Stollingsstoornis
- ❖ Etc
- ❖ Etc



Subjectieve klachten

Pas bij klaring < 15 mL/min, aspecifiek karakter:

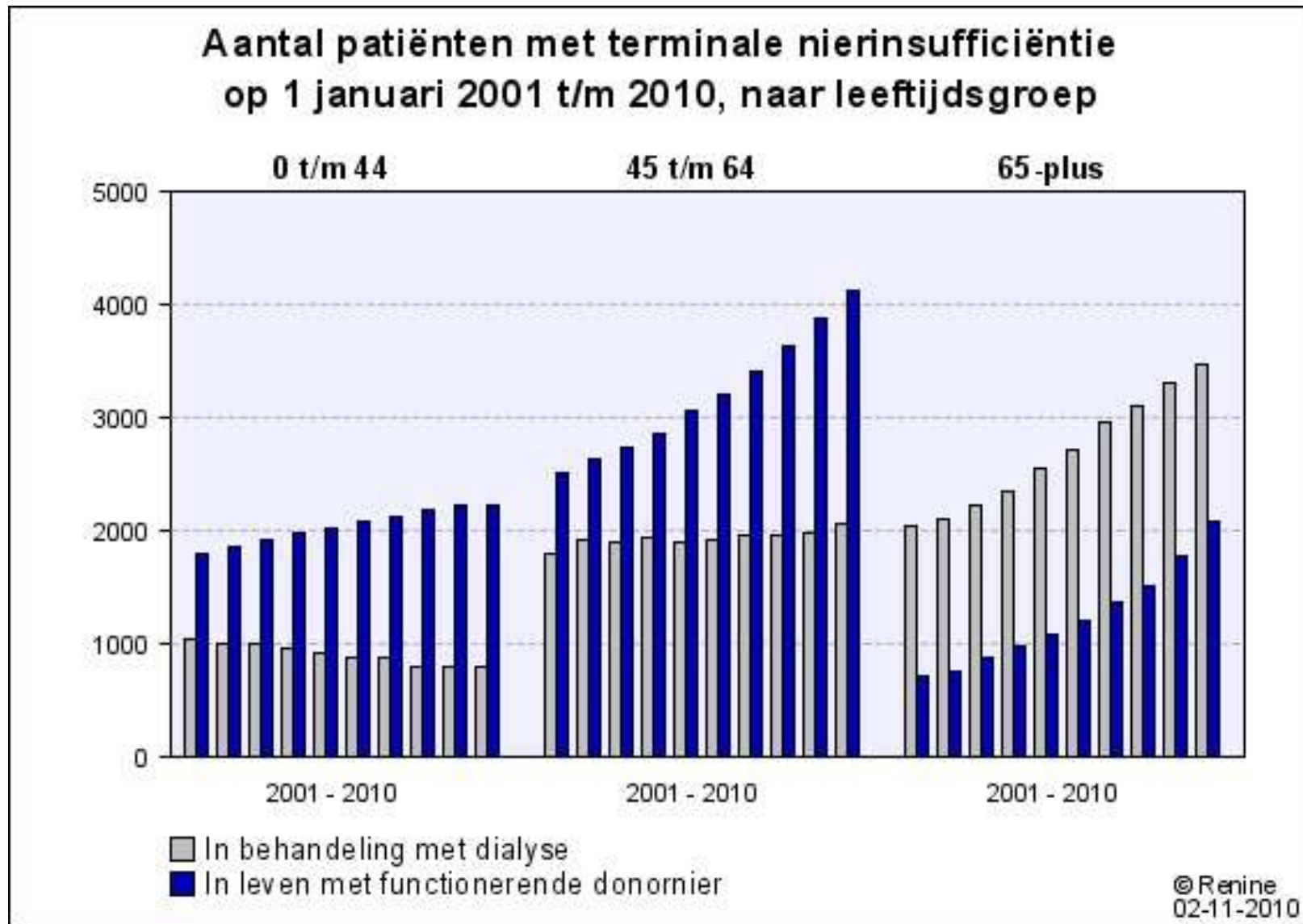
- moeheid, algemene malaise
- kouwelijk
- verminderde eetlust, afvallen
- jeuk
- verminderde libido, impotentie

Bij klaring chronisch < 10 mL/min:

- polyneuropathie, geheugen / concentratiestoornissen



ESRD en behandeling per leeftijdsgroep





Boodschappen voor mee naar huis

- Nierfunctieverlies geeft een verhoogde kans op vroegtijdig overlijden
- De oversterfte wordt vooral veroorzaakt door CV events, maar er zijn ook andere oorzaken.
- Hoe jonger de patient, des te groter de oversterfte.
- Hoe slechter de nierfunctie, des te groter de oversterfte
- Proteinurie is een marker voor CV oversterfte.
- Hoe ernstiger de proteinurie, des te groter is de oversterfte