

EPIDEMIOLOGIE EN PATHOFYSIOLOGIE VAN DIABETISCHE NEFROPATHIE

B.H.R. WOLFFENBUTTEL ¹

¹ Internist-endocrinoloog, Afd. Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en Rijksuniversiteit Groningen

Overgenomen uit Nederlands Tijdschrift voor Diabetologie 2008 - 1; p.3-11

1. Inleiding

Type 1 diabetes is een aandoening van de jeugdige leeftijd. De aandoening wordt gekarakteriseerd door een absoluut onvermogen van de alveesklier om insuline te produceren. Directe aanvang van behandeling met insuline is noodzakelijk, zodra de diagnose wordt gesteld.

Type 2 diabetes mellitus is altijd beschouwd als een aandoening van de oudere leeftijd. De ziekte wordt gekenmerkt door een sterke familiale aanleg. Pathofysiologisch gezien is type 2 diabetes een veel ingewikkelder aandoening. Er is sprake van stoornissen in de insuline secretie, ongevoeligheid van doelwitweefsels (spier!) voor insuline, en onvoldoende onderdrukking van de glucose productie van de lever door insuline. Type 2 diabetes moet niet worden gezien als een aparte ziekte-entiteit, maar onderdeel is van een complex aan risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Dit complex omvat stoornissen als overgewicht, toegenomen heup-taille omvang, glucose intolerantie, insuline resistentie en hyperinsulinemie, stoornissen in de vetstofwisseling, en te hoge bloeddruk.

Incidentie en prevalentie van diabetes

De prevalenties van type 1 en van type 2 diabetes nemen snel toe. Type 2 diabetes is verantwoordelijk voor meer dan 90% van de gevallen. Deze aandoening heeft inmiddels epidemische vormen aangenomen. Naar schatting zijn er meer dan 180 miljoen mensen met diabetes wereldwijd, en dit aantal zal in het jaar 2030 zijn toegenomen tot meer dan 360 miljoen. De stijging van type 2 diabetes is vooral te wijten aan toegenomen welvaart met meer overgewicht, minder lichaamsbeweging en een langere levensverwachting.

De prevalentie van diabetes verschilt sterk van land tot land. Eén en ander is afhankelijk van de graad van industrialisatie en van de aanwezigheid van bepaalde etnische groepen. In veel ontwikkelingslanden lag tot voor kort de prevalentie lager dan 2%, in de meeste West-Europese landen tussen 2 en 5%, in de VS tussen 8 en 11% en in Mexico en eilanden in de Stille Oceaan zelfs hoger dan 15%. Binnen de VS varieert de prevalentie van 2 tot 4% bij blanken, 4 tot 6% bij zwarten, 10-15% bij mensen van Spaanse afkomst en tot 50% bij Pima indianen. In diverse ontwikkelingslanden zien we thans met het toenemen van de levensstandaard een duidelijke toename van het aantal mensen met type 2 diabetes.

Momenteel komt type 2 diabetes in Nederland en

België bij ongeveer 3,5% van de bevolking voor. Dit is nog steeds een onderschatting, aangezien lang niet alle gevallen van type 2 diabetes bekend zijn. Waar type 1 diabetes onmiddellijk symptomen geeft van polyurie en polydipsie, die meestal leiden tot een snelle diagnose, is type 2 diabetes immers een sluimerende aandoening waar men jaren mee kan rondlopen voor deze wordt ontdekt. Rond 1990 toonde populatieonderzoek in onder andere Hoorn aan dat de helft van de mensen met type 2 diabetes niet bekend waren. Door verbeterde 'case-finding' in de huisartsenpraktijk nemen we thans aan dat dit percentage nu kleiner is. In de Hoorn studie had in de leeftijdsgroep van 50-75-jarigen 8% diabetes, en deze prevalentie liep op tot ruim 20% bij mensen ouder dan 80 jaar. De incidentie van diabetes in Nederland is op grond van deze getallen berekend op 65.000 per jaar. Met de huidige levensverwachting mag men dus aannemen dat de kans om in Nederland in de loop van het leven type 2 diabetes te ontwikkelen groter dan 1 op 5 is!

Ook het aantal nieuwe gevallen van type 1 diabetes neemt duidelijk toe. De oorzaken hiervoor zijn nog niet bekend. De voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie van type 1 diabetes varieert in Europa aanzienlijk, van 5 per 100.000 kinderen per jaar in de leeftijd van 0-14 jaar in delen van Rusland en Griekenland tot meer dan 30 per 100.000 in Finland en -merkwaardigerwijs-

Sardinië. De incidentie in Nederland ligt rond 10-20 per 100.000 kinderen per jaar. De grote verschillen tussen populaties met dezelfde etnische en culturele achtergrond, en de stijging gedurende de afgelopen jaren wijzen op een grote rol van omgevingsfactoren. De hoge incidentie op een geïsoleerd eiland als Sardinië is hiermee echter niet verklaard. Welke factoren exact een rol spelen bij het ontstaan van type 1 diabetes is nog steeds niet duidelijk.

Diabetesgerelateerde complicaties

Diabetes mellitus kan op langere termijn gepaard gaan met complicaties in de vorm van beschadigingen van diverse organen. Dit geldt voor alle typen van diabetes, zowel type 1 als type 2 diabetes. Complicaties treden vooral op in die cellen en weefsels, die voor de opname van glucose niet direct afhankelijk zijn van insuline, zoals zenuwcellen en bloedvatcellen. Dit heeft tot gevolg dat een te hoge bloedglucose spiegel direct leidt tot een stijging van de glucosespiegel in deze weefsels. Deze overmaat aan glucose leidt op een aantal manieren tot orgaanschade: glucose kan zich hechten aan allerlei eiwitten, waardoor onoplosbare en schadelijke 'versuikeringsproducten' (advanced glycation end products, AGE's) ontstaan.

Het is bekend dat glucose een snelle, reversibele interactie aangaat met de vrije aminogroepen van eiwitten, met name de -aminogroep van lysineresiduen. Hieruit vormt zich via het tussenproduct de Schiff-base; vervolgens, in een trager evenwicht, het zogenaamde

Amadori-product. Een zeer bekend glyceringsproduct is het HbA1c, het geglyceerd hemoglobine. Bepaling hiervan wordt in de dagelijkse praktijk gebruikt om de gemiddelde glucosespiegel over de laatste 5-6 weken te schatten. Geglyceerde aminogroepen kunnen met nabijge (geglyceerde) aminogroepen verdere biochemische veranderingen ondergaan, hetgeen leidt tot vorming van de irreversibele glyceringsproducten.

Glucoxidatie is een ander mechanisme via hetwelk irreversibele glyceringsproducten kunnen worden gevormd. Tijdens deze glucoxidatie worden reactieve tussenproducten (radicalen) gevormd. De plaats van deze radicalen (onder andere reactieve zuurstofspecies) in de pathogenese van de langetermijnschade van diabetes mellitus is nog onduidelijk. Zuurstof en overgangsmetalen, die beide een rol spelen bij de vorming van zuurstofradicalen, versnellen AGE-vorming en collageen cross-linking.

De vrij trage vorming van AGE's is vooral van belang voor langlevende structuureiwitten zoals collageen en elastine. Op deze eiwitten kunnen AGE's zich ophopen. Glycering van naburige aminen kan leiden tot de vorming van cross-links en andere structuur- en functieveranderingen. Vorming van irreversibele glyceringsproducten op collageen in de wand van bloedvaten kan leiden tot de binding van circulerende eiwitten zoals fibrinogeen, lipoproteïnen, albumine en immunoglobulinen. Omgekeerd kunnen geglyceerde circulerende eiwitten binden aan collageen. Deze reacties zullen ook plaatsvinden nadat de glucosespiegel normaal is geworden. Dit verschijnsel

Tabel 1 - Complicaties bij diabetes mellitus.

1. Aandoeningen van de grote slagaderen
 - kransslagadervernauwing, leidend tot hartinfarct
 - vernauwing van de slagaders naar het hoofd en de hersenen, leidend tot beroerte
 - vernauwing van de slagaders naar de benen
2. Aantasting van de kleine bloedvatjes en haarvaten ('micro-angiopathie')
 - aandoeningen van het netvlies ('retinopathie')
 - aantasting van de nieren ('nefropathie')
3. Aantasting van het zenuwstelsel en de zenuwen ('neuropathie')
 - klachten van gevoelsstoornissen aan de benen
 - aandoeningen van de zenuwen naar inwendige organen:
 - het hart: duizeligheid bij overeind komen
 - de maag: gestoorde lediging van de maag
 - de blaas: blaasledigingsstoornissen, urineweginfecties
 - de geslachtsorganen: impotentie
4. Aantasting van bind- en steunweefsels
 - verstijving van bindweefsel: stijve handen, gewrichtsverstijving

wordt aangeduid als 'hyperglycemisch geheugen'. De genoemde processen leiden tot vaatwandverdikking en -verstijving, één van de vroeg waarneembare effecten bij hyperglycemische schade. Daarnaast ontstaan ophopingen van tussenproducten als sorbitol in de cel, waardoor een groot aantal chemische processen in gang worden gezet, die tot de uiteindelijke beschadigingen leiden. Naast de aan hyperglycemie gerelateerde pathofysiologische processen spelen andere factoren zoals hypertensie, dyslipidemie, overgewicht en rookgedrag een belangrijke rol in het ontstaan en de progressie van complicaties.

Epidemiologie diabetische nefropathie

In het symposium Diabetes en Nierziekten is uitgebreid aandacht besteed aan één van de belangrijkste complicaties, de diabetische nefropathie: manifeste proteïnurie (eiwituitscheiding meer dan 500 mg/24u), gepaard gaande met een progressieve vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en stijging van de bloeddruk.

Door de sterke toename van diabetes mellitus wereldwijd, als gevolg van toegenomen levensverwachting van de algemene bevolking, toegenomen prevalentie van obesitas alsmede sedentaire leefstijl, wordt ook sterk hogere incidentie van diabetische nierschade waargenomen. Dit wordt met name ook gezien in landen in Zuid-Amerika en Azië. Met name in deze landen is dit een groot probleem, aangezien slechts een fractie van de patiënten met terminale nierinsufficiëntie behandeld kan worden met technieken als hemodialyse of niertransplantatie.

Veel informatie over de incidentie van eindstadium nierfalen kan worden gevonden op de website van

de US Renal Data system (www.usrds.org). Hier presenteert men duidelijke cijfers, waaruit blijkt dat met name diabetes de belangrijkste veroorzaker is van eindstadium nierfalen (tabel 2). Echter, zoals uit tabel 3 blijkt, lijkt het er op dat het aantal nieuwe gevallen van nierinsufficiëntie per miljoen inwoners door diabetes de laatste jaren, tenminste vanaf het jaar 2000, is gestabiliseerd. De prevalentie, het totaal aantal diabetes patiënten op nierfunctievervangende therapie, zal de komende jaren zeker nog toenemen, naar verwachting met zo'n 70% in het jaar 2015.¹ Dergelijke aantallen worden ook gerapporteerd uit registraties die worden bijgehouden in Europa.² Uit de jaarrapporten van de European Renal Association (<http://www.era-edta-reg.org>) kan men ook nauwkeurig de cijfers voor Nederland afleiden (tabel 4).

De toename van het aantal diabetes patiënten met eindstadium nierfalen kan door een combinatie van meerdere factoren worden verklaard. Allereerst zien we wereldwijd een duidelijke toename van het aantal mensen met diabetes. Veranderingen in leefstijl en toegenomen prevalentie van overgewicht spelen hierbij een rol. De toename is het grootst in de niet-blanke populaties, en juist in deze bevolkingsgroepen zien we relatief veel microvasculaire complicaties. Hierbij zien we ook dat de leeftijd, waarop type 2 diabetes manifest wordt, steeds lager is, zodat de patiënten voldoende levensduur hebben om complicaties te ontwikkelen. Daarnaast is de levensverwachting van patiënten met diabetische nefropathie duidelijk verbeterd als gevolg van intensieve behandeling van hart- en vaatziekten met hedendaagse medicamenten als ACE-remmers en statines.

Bovendien worden door ruimere indicatiestelling steeds meer patiënten geaccepteerd voor nierfunctie vervangende therapie.

Tabel 2 - Nieuwe gevallen van eindstadium nierfalen, onderverdeeld naar gerapporteerde oorzaak.

| | 1980 | 1985 | 1990 | 1995 | 2000 | 2005 |
|-----------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Diabetes | 2.679 | 8.701 | 18.148 | 29.315 | 42.406 | 46.851 |
| Hypertensie | 3.153 | 8.249 | 15.380 | 18.816 | 25.033 | 28.622 |
| Glomerulonefritis | 2.806 | 5.101 | 7.083 | 8.293 | 8.661 | 8.100 |
| Cystennieren | 770 | 1.225 | 1.579 | 1.932 | 2.189 | 2.495 |
| Andere urologische oorzaken | 481 | 1.178 | 1.315 | 2.060 | 2.744 | 2.158 |
| Andere oorzaken | 1.831 | 3.567 | 4.851 | 7.144 | 9.110 | 12.224 |
| Onbekende oorzaak | 1.604 | 1.563 | 1.950 | 2.510 | 3.822 | 4.590 |
| Missende gegevens | 4.656 | 958 | 562 | 308 | 540 | 1.872 |

Bron: www.usrds.org (benaderd op 12 januari 2008)

Andere trends

Oudere publicaties lieten zien dat bij patiënten met type 1 diabetes, de cumulatieve incidentie van diabetische nefropathie tussen de 25 en 40% bedroeg na 25 jaar diabetesduur. Klassieke publicaties als die van Borch-Johnsen lieten zien dat na het ontwikkelen van manifeste proteinurie de prognose van type 1 diabetes

patiënten slecht was, met een geleidelijke vermindering van de nierfunctie en een mediane overleving van tussen de 6 tot 7 jaar.³ Diabetische nefropathie lijkt echter bij patiënten met type 1 diabetes af te nemen. Bojestig et al. publiceerden in 1994 dat zij een duidelijke afname van de incidentie van diabetische nefropathie konden waarnemen.⁴ De 20-jaar cumulatieve incidentie daalde van 28% in de patiënten, die tussen 1961 en 1965 type

Tabel 3 - Nieuwe gevallen van eindstadium nierfalen als gevolg van diabetes mellitus in de Verenigde Staten.

| | 1980 | 1985 | 1990 | 1995 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>Leeftijdsgroep</i> | | | | | | | | | | |
| 20-29 | 5,2 | 12,3 | 14,9 | 13,5 | 12,6 | 12,1 | 10,4 | 10,5 | 10,4 | 10,3 |
| 30-39 | 16,1 | 30,2 | 37,6 | 40,6 | 41,9 | 40,0 | 40,8 | 41,1 | 43,4 | 42,3 |
| 40-49 | 18,8 | 50,1 | 81,6 | 100,3 | 106,5 | 104,2 | 104,9 | 104,5 | 104,6 | 106,5 |
| 50-59 | 30,6 | 101,0 | 195,9 | 277,3 | 324,1 | 325,8 | 314,8 | 314,9 | 309,6 | 305,5 |
| 60-64 | 36,8 | 141,3 | 298,1 | 465,7 | 560,7 | 589,0 | 559,6 | 555,0 | 545,5 | 545,4 |
| 65-69 | 33,9 | 144,5 | 332,2 | 515,0 | 706,5 | 734,2 | 703,8 | 715,0 | 707,5 | 676,5 |
| 70-79 | 18,5 | 99,8 | 257,3 | 479,9 | 728,4 | 753,3 | 761,7 | 768,0 | 762,0 | 766,3 |
| 80+ | x | 31,5 | 91,2 | 192,8 | 398,7 | 421,1 | 455,5 | 442,3 | 468,4 | 470,2 |
| <i>Geslacht</i> | | | | | | | | | | |
| mannen | 14,1 | 42,8 | 80,2 | 119,9 | 165,8 | 171,6 | 172,6 | 173,5 | 178,1 | 178,7 |
| vrouwen | 11,4 | 37,9 | 76,6 | 112,8 | 139,8 | 141,1 | 136,4 | 136,3 | 132,4 | 130,2 |
| <i>Ras</i> | | | | | | | | | | |
| Blanken | 10,2 | 29,4 | 57,0 | 82,9 | 115,2 | 117,2 | 115,4 | 116,2 | 117,6 | 116,9 |
| Afrikaanse Amerikanen | 33,5 | 117,5 | 236,9 | 360,2 | 432,8 | 452,1 | 451,1 | 447,8 | 432,7 | 432,9 |
| 'Native' Amerikanen | 58,1 | 181,8 | 329,7 | 443,9 | 474,4 | 430,3 | 411,4 | 396,7 | 397,7 | 349,5 |
| Aziatische origine | x | 47,6 | 88,2 | 158,3 | 182,1 | 183,0 | 174,8 | 170,5 | 172,9 | 169,9 |
| Hispanic | | | | | 358,9 | 319,4 | 320,7 | 321,8 | 314,9 | 303,4 |
| Non-Hispanic | | | | | 136,4 | 142,5 | 140,1 | 140,0 | 140,4 | 140,2 |
| Alle | 12,8 | 40,4 | 78,6 | 116,3 | 151,6 | 154,9 | 152,7 | 153,0 | 152,8 | 151,9 |

Bron: www.usrds.org (benaderd op 12 januari 2008)

Tabel 4 - Nieuwe gevallen van nierfunctievervangende therapie per miljoen inwoners in Nederland, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.

| Jaartal | Populatie | Totaal | Type 1 dm | Type 2 dm |
|---------|------------|--------|-----------|-----------|
| 1998 | 15.707.000 | 93,1 | 6,4 | 8,1 |
| 2002 | 16.148.000 | 107,7 | 5,2 | 13,1 |
| 2004 | 16.281.000 | 108,5 | 5,2 | 13,3 |
| 2005 | 16.320.000 | 106,7 | 5,6 | 11,3 |

Bron: <http://www.era-edta-reg.org>

1 diabetes kregen, tot slechts 6% bij patiënten bij wie de diabetes debuteerde tussen 1971 en 1975. Hovind et al. rapporteerden een vergelijkbare afname, van 31% in de patiënten met diabetes aanvang tussen 1965 en 1969, tot 13,7% in het meest recente cohort met diabetes aanvang tussen 1979 en 1984.⁵ De factoren die hieraan ten grondslag liggen zijn waarschijnlijk agressievere behandeling van hypertensie, verbeterde bloedglucose regulatie, en minder patiënten die roken.

Een Amerikaanse studie rapporteerde bovendien dat niet alleen het aantal mensen dat eindstadium nierfalen ontwikkelt, was afgenomen, maar ook dat de tijd die nodig was om eindstadium nierfalen te ontwikkelen was toegenomen.⁶ Dit suggereert dat naast de incidentie ook de progressie van nefropathie naar terminaal nierfalen wordt afgeremd. Dat wordt ondersteund in Europees onderzoek: de gemiddelde leeftijd van type 1 diabetes patiënten die startten met nierfunctievervangende therapie steeg van 49 jaar in het jaar 1991 tot 53 jaar in het jaar 2000.²

Bij patiënten met type 2 diabetes lopen de schattingen over cumulatieve incidentie van diabetische

nefropathie uiteen van minder dan 20% bij mensen van Europese afkomst tot 50% bij mensen van Afrikaanse of Indiase afkomst. Zo'n 20 jaar geleden beschreven Ballard et al. dat bij diagnose 8,2% van de personen met type 2 diabetes manifeste proteïnurie had, en de cumulatieve incidentie na 20 jaar 25% bedroeg.⁷

Er is maar zeer beperkte informatie beschikbaar over de veranderingen in incidentie van nefropathie bij personen met type 2 diabetes. In een elegante studie in Pima indianen werd vastgesteld dat de incidentie van proteïnurie over een observatieperiode van 36 jaar toenam, van 24,3 gevallen per 1000 persoonjaren in 1967-1978, tot 35,4 in 1979-1990 en 38,9 in 1991-2002. Echter, de incidentie van eindstadium nierfalen nam toe tussen 1967 en 1990, maar daalde in de jaren daarna.⁸ Ook in Europa werd waargenomen dat progressie van nefropathie naar terminaal nierfalen bij type 2 diabetes wordt afgeremd. De gemiddelde leeftijd van type 2 diabetes patiënten die startten met nierfunctievervangende therapie steeg van 64 jaar in het jaar 1991 tot 67 jaar in het jaar 2000.² Ook hier vermoed men dat de afname gerelateerd is aan verbeterde behandeling van verhoogde bloeddruk met behulp van medicamenten, die interfereren in het renine-angiotensine systeem, betere diabetesregulatie met behulp van zelfcontrole en frequente dagelijkse insuline toediening, en wellicht ook andere risicofactoren.

Klinisch verloop van diabetische nefropathie

Diabetische nefropathie verloopt in meerdere fasen. Initieel zien we vaak met een toename van niergrootte en niergewicht, verhoogde nierdoorstroming en glomerulaire hyperfiltratie. Morfologische afwijkingen zijn er dan nog nauwelijks. Men heeft wel gedacht dat deze veranderde renale hemo- en filtratiedynamiek veroorzaakt wordt door hormonale factoren als groeihormoon, glucagon, prostaglandines en veranderde gevoeligheid voor renale catecholamines, maar zekerheid bestaat hierover allerminst. Hyperglycemie, glucosurie en een onder invloed hiervan metabole veranderingen in de glomerulaire basaalmembranen en de extracellulaire matrix spelen waarschijnlijk een belangrijke rol. Een licht verhoogde bloeddruk versterkt de hemodynamische afwijkingen, met name een verhoging van de glomerulaire filtratiedruk. Langdurige diabetes mellitus leidt tot diffuse intracapillaire glomerulosclerose, toename van de mesangiale matrix en verdikking van de basaalmembranen van glomerulaire capillaren (GBM). De door Kimmelstiel en Wilson reeds in 1936 beschreven nodulaire glomerulosclerose is weliswaar pathognomonisch voor diabetisch nierlijden, doch dit histologische beeld ziet men bij circa de helft van de patiënten met diabetische nefropathie.

In de basaalmembranen treden complexe biochemische veranderingen op. Naast niet-enzymatische glycering van de basaalmembranen-eiwitten treedt er ook een stapeling op van macromoleculen in het mesangium. Sommige auteurs hebben neerslag van geglyceerd albumine in de basaalmembranen aangetoond. Voorts treedt er een vermindering van de negatieve lading van de GBM op, door verminderde aanmaak van het in de GBM voorkomend heparansulfaat. Door deze ladingsverandering verslechtert de barrièrefunctie van de GBM, en kan eiwit, bijvoorbeeld albumine, door de basaalmembranen lekken. Bij cross-sectioneel onderzoek naar de mate van nierschade bij patiënten met diabetes kan men wisselende prevalenties van normo-, micro- en macroalbuminurie vinden. Dit is afhankelijk van de gemiddelde leeftijd van de onderzochte populatie en de geassocieerde risicofactoren. Tabel 6 geeft een serie Nederlandse gegevens weer, verkregen uit een steekproef onder patiënten met type 2 diabetes op de polikliniek van een groot ziekenhuis.⁹ Zoals duidelijk is, komt diabetische nefropathie niet alleen. vele patiënten hebben ook andere complicaties zoals retinopathie en neuropathie. In een cohort van 549 patiënten met type 2 diabetes rapporteerden Tarnow et al. een prevalentie van hypertensie (gedefinieerd als $\geq 140/90$ mm Hg) van 71% in de patiënten met normoalbuminurie, en van 90

en 93% in de groepen met respectievelijk micro- en macroalbuminurie.¹⁰

Het DEMAND onderzoek (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) werd uitgevoerd onder 32.208 patiënten met type 2 diabetes in 23 landen. Hierbij vond men een prevalentie van microalbuminurie van 39%, en 10% van macroalbuminurie. Microalbuminurie is een krachtige en onafhankelijke risicofactor voor

het ontstaan van diabetische nierschade, en in het onderzoek werd vastgesteld dat de prevalentie van microalbuminurie het hoogst was in patiënten van Aziatische en in Spaanse origine.¹¹

Er zijn relatief weinig publicaties over het beloop van diabetische nefropathie, en met name de snelheid waarin patiënten de stadia, zoals beschreven in tabel 5, doorlopen wanneer geen medicamenteuze interventies worden toegepast. In de UKPDS is het beloop van

Tabel 5 - Klinisch verloop van diabetische nefropathie.

| Stadium | Klinisch | Albuminurie (mg/24u) | Afwijkingen | Interventie/reversibel? |
|---------|--|----------------------|--------------------------------------|---|
| 1 | geen afw. | < 30 | GFR verhoogd, hyperfiltratie | goede metabole regulatie |
| 2 | microproteinurie bij stress / ontregeling | 30-150 | hypertrofie, GFR verhoogd | nauwgezette metabole regulatie |
| 3 | continue microproteinurie | 50-300 | GBM-verdikking, mesangiumhypertrofie | normoglycemie, ACE-remmers, eiwitbeperking?? |
| 4 | macroproteinurie leidend tot nefrotisch syndroom | > 300 | GFR verlaagd, glomerulosclerose | agressieve hypertensie behandeling |
| 5 | uremisch syndroom | > 300 | GFR sterk verlaagd | vroegtijdige nierfunctie- vervangende therapie |

Tabel 6 - Prevalentie van comorbiditeit en complicaties bij patiënten met type 2 diabetes, afhankelijk van de mate van albuminurie.

| | Mate van albuminurie | | | P |
|--|----------------------|--------------|--------------|---------|
| | Normo (n=75) | Micro (n=31) | Macro (n=18) | |
| Leeftijd (jaren) | 62 ± 11 | 69 ± 10 | 67 ± 9 | < 0,01 |
| Duur diabetes (jaren) | 5 (1-32) | 11 (1-28) | 12 (2-30) | < 0,01 |
| Body mass index (kg/m ²) | 27,8 ± 5,1 | 27,3 ± 4,1 | 28,2 ± 4,6 | |
| HbA _{1c} (%) | 7,7 ± 1,3 | 8,4 ± 1,6 | 8,4 ± 2,0 | < 0,05 |
| Systolische bloeddruk | 146 ± 17 | 151 ± 21 | 159 ± 17 | < 0,01 |
| Diastolische bloeddruk | 81 ± 9 | 80 ± 9 | 85 ± 10 | < 0,05 |
| Serum creatinine (µmol/l) | 84 ± 20 | 93 ± 23 | 98 ± 28 | < 0,01 |
| Prevalentie (%) van: | | | | |
| Hypertensie | 44 | 68 | 83 | < 0,001 |
| Coronair hartziekten | 49 | 45 | 44 | |
| Cerebrovasculair accident | 9 | 19 | 28 | < 0,01 |
| Perifeer vaatlijden | 19 | 58 | 61 | < 0,01 |
| Perifere polyneuropathie | 40 | 58 | 78 | < 0,01 |
| Retinopathie (background + exsudatief) | 17 | 39 | 65 | < 0,001 |

microalbuminurie naar macroalbuminurie en vervolgens nierinsufficiëntie beschreven in een observationeel onderzoek bij 5.097 patiënten met een nieuw ontdekte type 2 diabetes. Patiënten met op dat moment al een bekende nierinsufficiëntie en

patiënten met een myocardinfarct werden uitgesloten. Van de patiënten was 81,9% blank.

Bij de diagnose had 6,5% van de patiënten microalbuminurie (albumineconcentratie in ochtendurine van 50-299 mg/l bij twee opeenvolgende jaarcontroles) en 0,7% macroalbuminurie (albumineconcentratie in ochtendurine \geq 300 mg/l bij twee opeenvolgende jaarcontroles). De jaarlijkse progressie van normo- naar microalbuminurie bedroeg 2,0% per jaar, van micro- naar macroalbuminurie 2,8% per jaar en van macroalbuminurie naar nierinsufficiëntie (serum creatinine $>$ 175 μ mol/l of dialyse behandeling) 2,3% per jaar. men kan dus stellen dat jaarlijks 2-3% van

de populatie een stap verder in de ontwikkeling naar nierinsufficiëntie opschuift. Uit de gegevens van de UKPDS blijkt ook dat patiënten met microalbuminurie niet noodzakelijkerwijs een nierinsufficiëntie zullen ontwikkelen. Bovendien bleken patiënten met een macroalbuminurie en/of een verhoogd creatinine een grotere kans te hebben op overlijden door bijvoorbeeld cardiovasculaire oorzaken dan op nierfunctievervangende therapie. Hieruit kan worden opgemaakt dat als mensen op hogere leeftijd diabetes mellitus ontwikkelen, er slechts een kleine kans

is op ontwikkeling van nierinsufficiëntie. Anderzijds is al eerder gemeld dat de leeftijd, waarop type 2 diabetes manifest wordt, steeds lager is, zodat de patiënten voldoende levensduur hebben ook complicaties zoals nierinsufficiëntie te ontwikkelen.

De snelheid van dit proces bij type 1 diabetes is enigszins variabel, maar over het algemeen vindt men binnen 10-

Tabel 7 - Gemiddelde vermindering van de kans op het ontstaan van diabetische complicaties (en 95% betrouwbaarheidsinterval) tijdens intensieve behandeling met insuline in vergelijking met conventionele behandeling in de secundaire interventie groep (DCCT).¹²

| complicatie | afname risico |
|--|---------------|
| verergering retinopathie (3 stadia) ontstaan van proliferatieve of ernstige niet-proliferatieve retinopathie | 54% (39-66) |
| noodzaak van behandeling met lasercoagulatie macula oedeem | 47% (14-67) |
| ontwikkeling van microalbuminurie | 56% (26-74) |
| ontwikkeling van manifeste proteinurie | 23% (-13-48) |
| ontwikkeling van perifere neuropathie | 43% (21-58) |
| | 56% (18-76) |
| | 57% (29-73) |

Tabel 8 - Effecten van scherpe diabetes regulatie op de diverse aan diabetes gerelateerde eindpunten, waarbij een gemiddeld HbA1c van 7,0% werd bereikt in vergelijking tot 7,9% in de conventioneel behandelde groep.¹³

| | Risico reductie |
|---------------------------------------|-----------------|
| Aan diabetes gerelateerde afwijkingen | 12% |
| Myocardinfarct | 16% (p=0,052) |
| Cataract | 24% |
| Retinopathie | 21% |
| Nefropathie | 33% |

15 jaar bij patiënten het ontstaan van microalbuminurie. Is er manifeste proteïnurie opgetreden (stadium 4), dan is bij ongewijzigd beleid een progressie naar terminaal nierfalen te verwachten in een periode van 5-7 jaar. Zonder agressieve bloeddruk behandeling neemt de GFR circa 1 ml/min per maand af.

Behandeling

Het verlies van albumine via de nieren is bij type 2 diabetes een uiting van algemene vaatschade en bij type 1 diabetes van meer specifieke nierschade. Als deze schade aan de nier zichtbaar is, dan is er ook zeer vaak diabetes gerelateerde schade aan andere organen (tabel 6).

Er bestaat een zeer belangrijke relatie tussen uitscheiding van albumine in de urine en hart- en vaatziekten. De vraag is of de eiwituitscheiding direct de oorzaak is van de hart- en vaatziekten. Mogelijk geeft de mate van eiwituitscheiding tevens de status van het hele vaatbed weer, en is het juist daarmee een indicator van de kans op hart- en vaatziekten. Er zijn echter ook theorieën dat het algehele lek van albumine in de vaatwand aanleiding is voor ontstekingsprocessen in dat vaatbed, met alle kwalijke gevolgen van dien. Microalbuminurie is namelijk meer met hart- en vaatziekten geassocieerd dan de traditionele risicofactoren zoals roken, hypertensie en een te hoog cholesterol gehalte. Hoewel patiënten met microalbuminurie vaak ook een te hoge bloeddruk en een te hoog cholesterol hebben (tabel 5 en 6), blijft de microalbuminurie op zich (onafhankelijk van de klassieke factoren) een voorspeller van uitkomst.

Behandeling van microalbuminurie bij mensen met diabetes kent twee pijlers: optimale diabetes regulatie, en adequate verlaging van de bloeddruk. Na eerdere kleinschalige studies naar het effect van normoglycemie op de progressie van nierschade hebben met name de DCCT (tabel 7) en UKPDS (tabel 8 en 9) onomstotelijk het gunstige effect van optimale diabetes regulatie aangetoond.^{13,15-17} Voor additionele behandeling worden met name bloeddruk verlagende medicijnen gebruikt uit de klasse van ACE-remmers of Angiotensine II receptor blokkers (ARB / All-receptor-antagonisten).¹⁸ Deze medicijnen verlagen de bloeddruk, specifiek ook in de nier, waardoor er minder eiwit verlies optreedt. Er zal hierdoor vaker een normalisatie en minder vaak een verslechtering van de albumine-uitscheiding plaatsvinden. In maat en getal is dit bijvoorbeeld voor Irbesartan (ARB) beschreven.¹⁹ Vijftien procent van de patiënten met diabetes mellitus type 2 en microalbuminurie krijgt na 2 jaar macroalbuminurie, terwijl 21% een normalisatie van de albumine uitscheiding krijgt. Irbesartan in de hoogste dosering (dagelijks 3 300 mg) reduceerde het optreden van macroalbuminurie tot 5% en normaliseerde de albumine uitscheiding in 34%. Deze getallen liggen iets hoger dan de 2 - 3% progressie van micro- naar macroalbuminurie per jaar zoals die gevonden werd in de UKPDS.²⁰

De behandeling tussen micro- en macroalbuminurie is in essentie niet verschillend. De behandeling valt uiteen in twee (grotendeels) overlappende behandeldoelen, renoprotectie en verminderen van het cardiovasculair risico.^{17,21,22}

Samenvatting

Uitgebreid hebben wij beschreven dat ondanks betere behandeling van diabetes mellitus en hoge bloeddruk er steeds meer patiënten met diabetes nierproblemen ontwikkelen, en uiteindelijk behandeld moeten worden met nierdialyse en eventueel transplantatie. Deze toename heeft vooral te maken met de aanzienlijke toename van het aantal mensen met type 2 diabetes, en hun betere overleving. In het opsporen van beginnende nierschade is het meten van microalbuminurie essentieel. Het verlies van albumine via de nieren is bij

patiënten met type 2 diabetes een uiting van algemene vaatschade en bij type 1 diabetes een teken van meer specifieke nierschade. Als deze schade aan de nier zichtbaar is, dan bestaan er meestal ook diabetes gerelateerde complicaties aan andere organen

Preventie van terminaal nierfalen als gevolg van diabetes kan bereikt worden door betere behandeling van diabetes, hoge bloeddruk, en gestoord lipiden metabolisme. Bovenal zou men op bevolkingsniveau tot maatregelen moeten komen om het ontstaan van diabetes te voorkomen.

Tabel 9 - Resultaten van behandeling van hypertensie, waarbij de bloeddruk daalde van gemiddeld 154/87 mmHg naar 144/82 mmHg.¹⁴

| | Risico reductie |
|---------------------------------------|-----------------|
| Aan diabetes-gerelateerde afwijkingen | 24% |
| Aan diabetes-gerelateerde sterfte | 32% |
| Microvasculaire complicaties | 37% |
| Progressie van retinopathie | 35% |
| Verslechtering gezichtsvermogen | 47% |
| CVA | 44% |
| Hartfalen | 56% |

Literatuur

- Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3 3736-41
- van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, et al. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005; 67: 1489-99
- Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590-6
- Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 33 33 330: 15-8
- Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258-64
- Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, et al. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: a report from the Allegheny County Registry. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 117-24
- Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, III, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 1988; 37: 405-12
- Pavkov ME, Knowler WC, Bennett PH, et al. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int* 2006; 70: 1840-6
- Wolffenbuttel BHR, Kimmenade Rv, Sels JPJE, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Prevalence of diabetic complications related to albuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) treated in a hospital outpatient clinic. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 63-8
- Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247-51
- Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 2057-63
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86
- UK Prospective Diabetes Study 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 33 33). *Lancet* 1998; 3 352: 837-53
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 3 38. *Br Med J* 1998; 3 317: 703-13

15. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34: 164-70
16. Wolffenbuttel BHR. The DCCT: "metabolic control matters". *Diabetes Control and Complications Trial*. *Neth J Med* 1993; 43: 241-5
17. Anonymous. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20
18. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting -enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53
19. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8
20. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32
21. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20
22. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol* 2004; 24: 147-57