

# Diabetische nefropathie

## natuurlijke evolutie, vroegtijdige diagnose, preventie

*Prof. Dr. Henry Dorchy, Kliniek voor Diabetologie, Hôpital Universitaire des Enfants, Reine Fabiola, Brussel  
Tempo Medical, december 1992; nummer 130 - pg. 33-40*

**Macroproteïnurie vormt een nagenoeg irreversibel stadium naar nierinsufficiëntie en atherosclerose. Het is belangrijk die patiënten op te sporen, die een risico lopen op de ontwikkeling van diabetische nefropathie, vooral bij jonge patiënten, omdat het risico het hoogst is als de ziekte voor de leeftijd van 30 jaar begint**

Klinische diabetische nefropathie komt voor bij 30 tot 40% van de patiënten met insuline-afhankelijke (type 1) diabetes, bij wie de ziekte vóór de leeftijd van 30 jaar begon. Als de diabetes na de leeftijd van 30 jaar begint, vermindert de prevalentie met de helft. De jonge diabetespatiënten lopen dus het hoogste risico.

De incidentie van diabetische nefropathie is maximaal na 15 tot 17 jaar diabetes en vermindert aanzienlijk na 20 jaar ziekte. Dit wijst op een genetische vatbaarheid voor diabetische nefropathie, waarvan de expressie wordt gemoduleerd door andere factoren, vooral chronische hyperglycemie en arteriële hypertensie; het schadelijk effect van hypertensie wordt nog versterkt door de chronische hyperglycemie.

Diabetische nefropathie wordt gekenmerkt door een persisterende proteïnurie hoger dan 300 mg/24 uur (200 - 250 mg/l, hetzij de ondergrens voor detectie met Albustix), macroproteïnurie genaamd. Diabetische nefropathie gaat vaak gepaard met arteriële hypertensie, stoornissen van de lipiden en proliferatieve retinopathie. Morfologisch vertonen de nierglomeruli een expansie van het mesangium en nodulaire sclerose (letsels van Kimmelstiel-Wilson). De mesangiale expansie zet zich progressief vast in de subendotheliale ruimte van de nabijgelegen capillair, waar-door de filtratie-oppervlakte vermindert. De glomerulaire filtratie vermindert dan met 0,5 tot 2,5 ml/min/maand.

In het stadium van macroproteïnurie bestaat er geen behandeling die de evolutie naar nierinsufficiëntie kan beletten. Studies, die weliswaar omstreden zijn, hebben echter aangetoond dat antihypertensiva en een eiwitarm dieet de evolutie vertragen. Een verbetering van de metabole controle is nagenoeg inefficiënt. Tien jaar na het begin van een klinische nefropathie heeft 75% van de diabetespatiënten nierinsufficiëntie; 10 tot 40% van de diabetespatiënten overlijdt aan nierinsufficiëntie.

Albuminurie is een merker van het risico van cardiovasculaire aantasting. Bijna 50% van de diabetespatiënten met albuminurie overlijdt immers aan hart- en vaatziekten vooraleer te evolueren naar nierinsufficiëntie. Op de leeftijd van 40-45 jaar, na 25 jaar diabetes, is de cardiovasculaire mortaliteit 60 maal hoger bij diabetespatiënten met albuminurie dan in de controlebevolking, terwijl het risico slechts 2 tot 3 maal hoger is bij diabetespatiënten zonder albuminurie.

### **Natuurlijke evolutie**

De renale manifestaties van type 1 diabetes kunnen in vijf evolutiestadia worden ingedeeld.

#### **Stadium I**

Stadium I wordt gekenmerkt door een hypertrofie van de nieren en een toename van de nierdoorbloeding en de glomerulaire filtratie; dit kan worden aangetoond bij de diagnosestelling van de diabetes (figuur 1). Deze afwijkingen lijken geen voorspellende waarde te hebben ten opzichte van diabetische nefropathie, maar dit is niet absoluut zeker, vooral als de hyperfiltratie vroegtijdig optreedt en ernstig is.

De hyperfiltratie kan dan leiden tot een verdikking van de basale membraan en een expansie van het mesangium door stimulatie van de productie en van de transglomerulaire passage van proteïnen.

Glomerulaire hyperfiltratie is gekend sedert 1934 en werd beschreven door een landgenoot, P. Cambier. De glomerulaire filtratiesnelheid is meer dan 30 tot 40% hoger dan normaal. De oorzaken ervan zijn niet met zekerheid gekend. Glomerulaire hyperfiltratie komt voor bij 25 tot 30% van de diabetespatiënten en persisteert tijdens de eerste decade na het begin van de diabetes (stadium II). De hyperfiltratie verandert niet als de glycemie snel gedurende korte tijd weer normaal wordt, maar wel als de glycemie gedurende meerdere maanden normaal blijft. De nierhypertrofie bedraagt ongeveer 20%. De correlatie tussen glomerulaire hyperfiltratie en nierhypertrofie is niet duidelijk. Nierhypertrofie kan vroegtijdig worden opgespoord door middel van echografie en de glomerulaire hyperfiltratie door middel van radioactief gemerkte substanties ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ ,  $^{125}\text{I}$ -jood-thalamaat).

### **Stadium II**

Stadium II is een klinisch stille fase, die gemiddeld 10 jaar duurt. Deze fase wordt gekenmerkt door nierhypertrofie en glomerulaire hyperfiltratie zonder klinische of laboratoriumtekenen van nieraantasting, maar de glomeruli beginnen morfologische afwijkingen te vertonen: matige verdikking van de basale membraan en toename van het mesangium. Bijna 60% van de patiënten blijft in dit stadium. De albumine-excretie is normaal ( $< 15 \Phi\text{g/min}$ ), hoewel sommige auteurs hebben aangetoond dat lichamelijke inspanning een discrete albuminurie, die bij rust niet duidelijk is, kan ontmaskeren. De glomerulaire filtratiesnelheid is omgekeerd gecorreleerd met de duur van de diabetes (en dus met de leeftijd) en hangt af van het geglycosyleerd hemoglobinegehalte. De GFR hangt niet af van de arteriële bloeddruk, de glycemie of de albuminurie.

### **Stadium III**

Stadium III duurt ook ongeveer 10 jaar. De glomerulaire filtratiesnelheid wordt weer normaal, maar gaat gepaard met een abnormale albuminurie van 20 tot 200  $\Phi\text{g/min}$  (30 tot 300 mg/24 uur), die micro-albuminurie wordt genoemd en met Albustix® niet kan worden gedetecteerd. Dit stadium manifesteert zich niet vóór 5 jaar diabetes en vóór de leeftijd van 15 jaar. Een toename van de micro-albuminurie heeft een uitgesproken voorspellende waarde ten opzichte van de progressie naar diabetische nefropathie. Bij een micro-albuminurie hoger dan 50 mg/24 uur is het risico op diabetische nefropathie 20 maal hoger. In dit stadium kan arteriële hypertensie optreden.

### **Stadium IV**

Dit stadium ontwikkelt zich in het derde decennium van de ziekte en wordt gekenmerkt door macroproteïnurie, een daling van de glomerulaire filtratiesnelheid met gemiddeld 1 ml/min/maand en arteriële hypertensie.

### **Stadium V**

Het betreft het stadium van terminale nierinsufficiëntie, dat leidt tot de dood als de patiënt niet wordt behandeld met dialyse of niertransplantatie.

### **Micro-albuminurie, de meest betrouwbare merker van diabetische nefropathie**

Bijna 20% van de jonge diabetespatiënten zonder proteïnurie excreteren meer albumine dan normaal. De grens tussen normo- en micro-albuminurie is niet steeds zeer duidelijk. De albuminurie in rust kan het best worden geëvalueerd op de urine van 's nachts, maar de meting van de 24-uurs albuminurie kan minieme afwijkingen aan het licht brengen dank zij stimulatie door lichamelijke activiteit en staande houding.

Normaal bedraagt de excretie van albumine minder dan 15  $\Phi\text{g/min}$ . Men spreekt van micro-albuminurie bij een albuminurie van 20 tot 200  $\Phi\text{g/min}$  (30 tot 300 mg/24 u) op twee monsters met een interval van minstens een maand over een periode van 6 maanden. De albuminurie kan van dag tot dag met bijna 50% variëren, hetgeen niet kan worden gecorrigeerd door de albuminurie in verband te brengen met de creatininurie.

Bijna 80% van de diabetespatiënten met een micro-albuminurie hoger dan 50 mg/24 uur zullen binnen 10 jaar een diabetische nefropathie ontwikkelen tegen 4% van de diabetespatiënten zonder micro-albuminurie. De

voorspellende waarde van de micro-albuminurie is nog groter, indien deze gepaard gaat met glomerulaire hyperfiltratie hoger dan 150 ml/min en een diastolische bloeddruk hoger dan 90 mm Hg.

Naast een genetische predispositie (kader) hangt het optreden van een micro-albuminurie af van meerdere factoren:

- 1) Het geslacht: micro-albuminurie komt frequenter bij jongens voor.
- 2) De duur van de diabetes: micro-albuminurie komt zelden vóór 5 jaar voor.
- 3) De puberteit: micro-albuminurie komt zelden vóór de leeftijd van 15 jaar voor.
- 4) De metabole controle: de micro-albuminurie houdt verband met het geglycosyleerd hemoglobinegehalte. Met een metabole controle, d.w.z. een zo normaal mogelijke glycemie, vanaf het begin van de diabetes kan het optreden van micro-albuminurie worden tegengegaan of voorkomen. Indien er reeds micro-albuminurie is, vermindert de albuminurie na verbetering van de metabole controle. Als het HbA1c constant lager is dan 7,5%, is het risico op het ontwikkelen van micro-albuminurie laag. Bij een gelijke metabole controle ontwikkelen sommige patiënten echter een nefropathie en anderen niet.
- 5) De arteriële bloeddruk: ondanks een aantal tegenstrijdigheden in de literatuur blijkt dat arteriële hypertensie ontstaat na het verschijnen van micro-albuminurie en dat hypertensie wordt gediagnostiseerd als er reeds specifieke pathologisch-anatomische afwijkingen zijn met vooral expansie van het volume van het mesangium ten opzichte van de totale glomerulaire oppervlakte. Gezien de bloeddrukvariaties over 24 uur wordt een ambulante 24-uurs bloeddrukmonitoring aanbevolen. In deze omstandigheden bestaat er een correlatie tussen de arteriële bloeddruk en de albuminurie. De pathogenese van deze arteriële hypertensie is nog niet duidelijk. De arteriële hypertensie, die ontstaat na verschijnen van een micro-albuminurie, heeft een slechtere prognose dan een voorafbestaande essentiële hypertensie. Een stijging van de micro-albuminurie houdt verband met een toename van de hypertensie.
- 6) Hyperlipidemie: micro-albuminurie gaat vaak gepaard met een abnormale stijging van VLDL- en LDL-cholesterol en dus een atherogeen profiel.
- 7) Aantasting van de proximale tubuli: naast een vroegtijdige aantasting van de glomerulaire filtratie kan men met urinaire merkers vroegtijdige functionele afwijkingen van de proximale tubulaire reabsorptie aantonen ( $\beta_2$ -microglobuline is helaas te labiel in een zuur milieu en wordt eerder vervangen door  $\alpha_1$ -microglobuline en N-acetyl-b7ta-D-glucoseaminidase, die bij een lagere pH stabiel zijn). Een inspanningsproef geeft volgens ons niet meer informatie over een beginnende subklinische aantasting van de glomeruli en de proximale tubuli dan de informatie die men in basale toestand verkrijgt met gevoelige dosering van de urinaire proteïnen (figuur 2). Fysieke inspanning vermindert bovendien de albuminurie en de  $\beta_2$ -microglobulinurie bij spieractiviteit met meer dan 50% (figuur 3).
- 8) Retinopathie en subklinische neuropathie: in het "incipiens" stadium bestaat er geen overeenkomst tussen het optreden van deze drie diabetische complicaties.

## **Preventie en behandeling**

### **Controle van de glycemie**

Het behoud van een goede metabole controle sinds het begin van de diabetes schijnt een preventief effect te hebben. Een verbetering van de metabole controle houdt bovendien de progressie van de micro-albuminurie tegen en zou misschien een beginnende verslechtering van de nierfunctie kunnen afremmen.

Nadien speelt de metabole controle geen rol meer; het is het "point of no return". Misschien is dit te wijten aan het feit dat de glycemie niet volledig kan worden genormaliseerd; bij transplantatie van een diabetische nier bij een patiënt zonder diabetes blijken de histologische afwijkingen van de nier immers te verdwijnen.

### **Antihypertensiva**

Antihypertensieve behandeling kan de evolutie van het nierlijden vertragen, ook als de glomerulaire filtratie vermindert. In het stadium van incipiens nefropathie met micro-albuminurie is de gemiddelde bloeddruk 10 mm Hg hoger dan bij diabetespatiënten zonder MIC. Bovendien hebben een aantal studies aangetoond dat een antihypertensieve behandeling (met bijvoorbeeld ACE-inhibitoren) bij diabetespatiënten met micro-albuminurie en

een nog normale bloeddruk een gunstig effect heeft op de micro-albuminurie. De indicaties voor antihypertensieve behandeling, klassiek een systolische bloeddruk hoger dan 140 mm Hg en een diastolische bloeddruk hoger dan 90 mm Hg, worden dan ook eerder uitgebreid tot patiënten met micro-albuminurie en een arteriële bloeddruk hoger dan 130/80 mm Hg.

De ACE-inhibitoren worden als eerste-keuze middelen beschouwd. Ze verminderen immers de intraglomerulaire druk en verlagen de micro-albuminurie door in te werken op de glomerulaire selectieve permeabiliteit (door verhoging van de densiteit van heparaan sulfaat), vandaar het belang bij patiënten met een nagenoeg normale bloeddruk.

### **Eiwitarm dieet**

Een eiwitarm dieet (< 0,6 g/kg/dag) vertraagt de daling van de glomerulaire filtratie in het stadium van klinische nefropathie. Een eiwitarm dieet zou misschien ook de micro-albuminurie verminderen, maar een dergelijk dieet kan niet routinematig worden aanbevolen, vooral bij kinderen in de groeiperiode. Een dieet met plantaardige eiwitten maar in een hoeveelheid van 1 g/kg/dag zou hetzelfde effect hebben. Het mechanisme is niet gekend; men vermoedt een effect op de prostaglandinen en de kininen.

Bibliografie verkrijgbaar op aanvraag.

### **Mechanismen die aan de basis liggen van de micro-albuminurie**

De glomerulaire membraan heeft poriën met een diameter van 55 Å en is negatief geladen. Deze factoren bepalen de passage van proteïnen ook in functie van de transglomerulaire drukgradiënt. In het begin van de microproteïnurie veroorzaakt een stijging van de transmembranale druk een evenredig aselectief lek van albumine en IgG. Bij een eiwitlek groter dan 90 Φg/min (130 mg/24 uur) gaat er bij voorkeur albumine door. De microproteïnurie wordt selectief.

De negatieve elektrische ladingen hangen af van heparaan sulfaat; het enzym N-deacetylase speelt een rol in het metabolisme van heparaan sulfaat.

Heparaan sulfaat wordt aangemaakt door de mesangium- en endotheelcellen en wordt ingebouwd in de extracellulaire matrix van de glomeruli en de grote bloedvaten. Heparan sulfaat zorgt voor de negatieve elektrische ladingen van de glomerulaire membraan en voor de fixatie van lipoproteïnolipase en antitrombine III in de intima van de bloedvaten.

Twee factoren hebben een rechtstreeks effect op het metabolisme van heparaan sulfaat:

- chronische hyperglycemie;
- genetische factoren.

Chronische hyperglycemie is verantwoordelijk voor twee fenomenen:

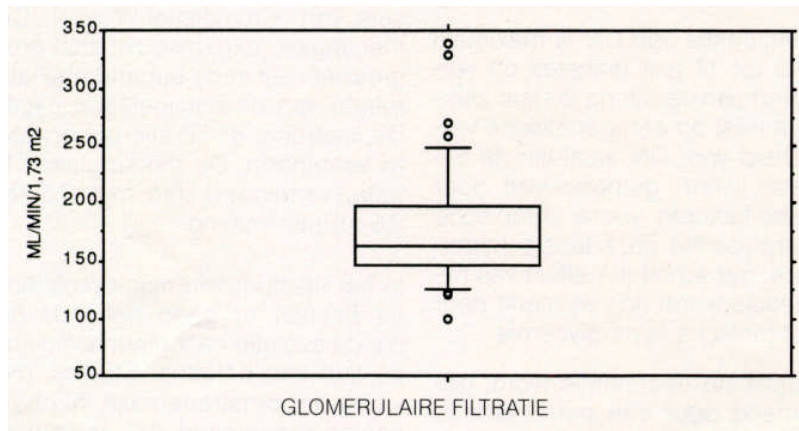
- ze vermindert de synthese en de sulfatering van heparaan, vandaar een verminderde densiteit van heparaan sulfaat in de glomerulaire basale membraan, verlies van negatieve ladingen en preferentiële passage van albumine;
- ze stimuleert de synthese en de glycosylering van collageen IV, hetgeen de densiteit van heparaan sulfaat in de bloedvaten vermindert en leidt tot voortijdige atherosclerose.

Genetische factoren blijken de regulatie van N-deacetylase en dus de hoeveelheid heparaan sulfaat te moduleren. Dit zou kunnen verklaren waarom slechts 30 tot 40% van de diabetespatiënten naar diabetische nefropathie evolueert. Diabetische kinderen van diabetische ouders met diabetische nefropathie hebben bovendien 5 maal meer kans om ook diabetische nefropathie te ontwikkelen dan diabetische kinderen van diabetische ouders zonder nieraantasting. Indien men de betrokken genen zou kunnen achterhalen, zou men de patiënten, die risico lopen op diabetische nefropathie, kunnen identificeren.

Volgens een hypothese van het Steno Diabetes Center zou de rol, die N-deacetylase en heparaan sulfaat

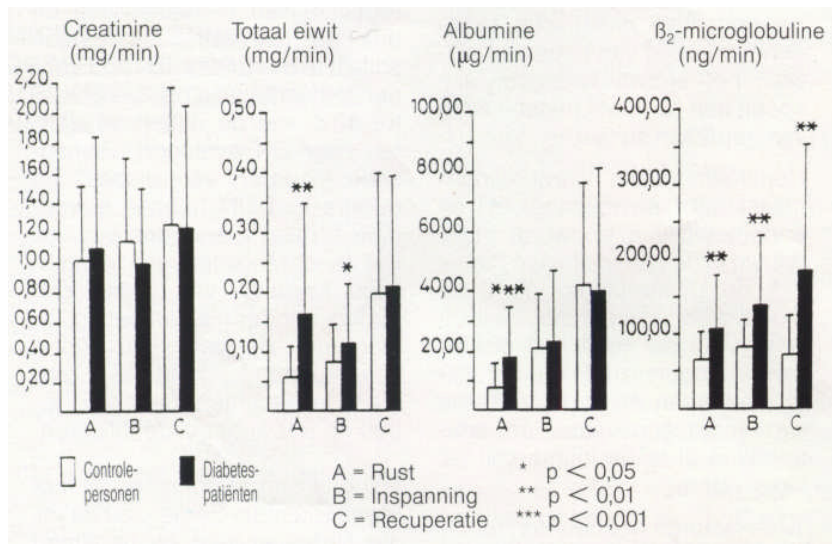
spelen in de glomeruli en de bloedvaten, het verband kunnen uitleggen tussen renale en cardiovasculaire complicaties.

**Figuur 1: GLOMERULAIRE FILTRATIE**



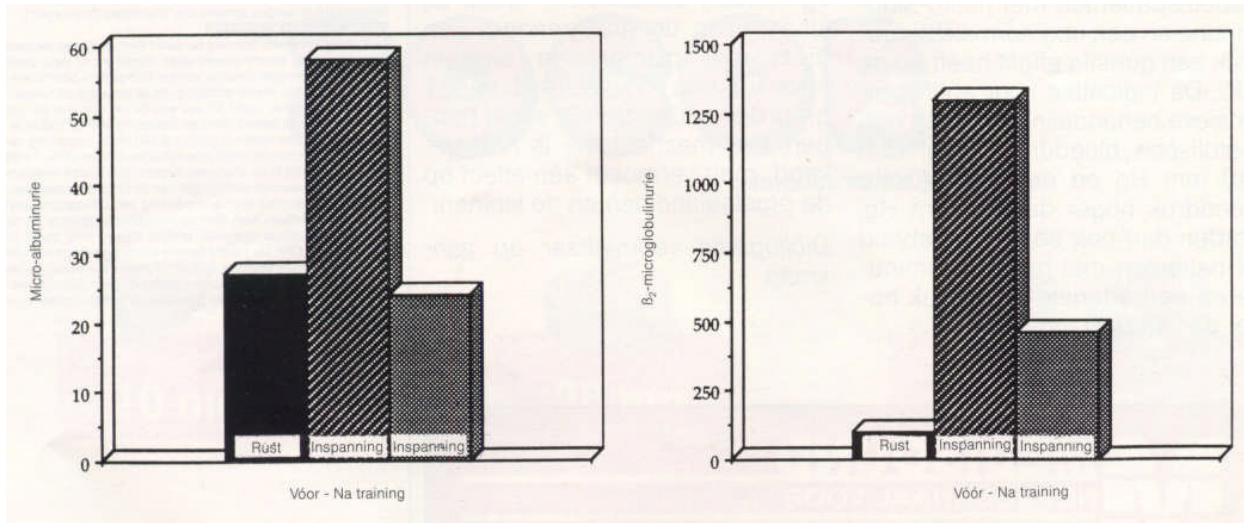
Glomerulaire filtratie (centiel 10, 25, 50, 50, 75, 90) gemeten met <sup>51</sup>Cr-EDTA bij 39 kinderen jonger dan 15 jaar binnen de eerste 2 weken na het begin van de diabetes. In 75% van de gevallen is de GFR hoger dan 145 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

**Figuur 2:**



Urinaire excretie van creatinine, totaal eiwit, albumine en bèta<sub>2</sub>-microglobuline (gemiddelde + 1 SD) bij 21 controlepersonen en 21 diabetespatiënten van 13 tot 25 jaar, die sinds 3 tot 14 jaar aan diabetes lijden. Naar DIABETES CARE 5: 617-623, 1982.

[Figuur 3:](#)



Excretie van albumine en bèta<sub>2</sub>-microglobuline in de urine 15 minuten na een lichamelijke inspanning, vóór en na regelmatige training, bij 21 adolescenten met diabetes van 11 tot 18 jaar. Naar PEDIATRIC ADOLESCENT ENDOCRINOLOGIE 17: 166-172, 1988.

Het is betreurenswaardig dat de dosering van microalbuminurie in de urine, een betrouwbare voorspellende merker van de evolutie naar diabetische nefropathie in een nog reversibel stadium, niet door het RIZIV wordt terugbetaald!