# Samenvatting De Nier

## College 1

**Functies van de Nier:** Behoud van homeostase

* Regulatie K+ balance
* Regulatie Fosfaat balance
* Uitscheiden van afvalstoffen
* Regulatie H2O balance en osmolariteit
* Regulatie Na+ balance en volume 🡪 Bloeddruk controle
* Conserveren van essentiële voedingsstoffen
* Regulatie van HCO3- 🡪 pH controle
* Secretie van vitamine D
* Secretie van Erythropoietin 🡪 hormoonactivatie

**Nierschors**: Cortex; Buitenste laag 🡪 Bevat de glomeruli.

**Niermerg**: Medulla; Binnenste laag 🡪 Piramidevormige uitspulpingen met verzamelbuisjes die urine naar nierbekken vervoeren.

**Nierbekken**: Holte waarin urine wordt verzameld

**Glomerulus**: is een arteriolair wondernet, een pulserende structuur(krijgt 20% van cardiac output). Door de hoge druk vindt filtratie plaats. De arteriën hebben gaatjes, fenestrae.

Loops van de glomerulus kunnen lang of kort zijn, dus lopen in de inner of outer medulla.

Filtratie en resorptie zijn gescheiden, in tegenstelling tot andere organen.

**Resorptie en secretie**: Vinden plaats in het merg, waar de osmolariteit groter is dan in de schors.

**Schematische nierfunctie**

* Glomerulaire filtratie: alles uit het bloed, behalve bloedcellen en eiwitten, wordt filtraat en komt in het kapsel van Bowman.
* Tubulaire reabsorptie: water, glucose, aminozuren, urea, Na+, K+, Cl- en HCO3-
* Tubulaire secretie: K+, H+, urea en creatinine

Er zijn geen actieve water en urea pompen in de nier, wel kanalen. Er moeten dus osmotische gradiënten gemaakt worden om diffusie te laten plaatsenvinden.

Secretie maakt uitscheiding van eiwitgebonden stoffen mogelijk.

De lever regelt uitscheiding van lypofiele stoffen, de nier van hydrofiele. Grote lypofiele stoffen worden namelijk niet gefiltreerd.

**Filtratie** is afhankelijk van: -Moleculaire grootte

 -Moleculaire lading

Negatief geladen deeltjes filtreren minder goed dan neutrale en positief geladen deeltjes. Het membraan bevat namelijk een negatieve lading.

**Primair filtraat**: 180 L per dag, hiervan 1% uitgescheiden, rest geresorbeerd.

Dit is verdeeld over alle nefronen. Wanneer je nefronen kwijtraakt, kunnen deze niet worden bijgemaakt.

Het resorberen kost veel energie, tubulair in de nier zitten veel mitochondriën.

**Podocyten**: Creëren een kanaal doordat zij elkaar “vasthouden”. Door deze kanalen passen kleine moleculen zoals water, glucose en ionen.

**Starling krachten**

In het lichaam vindt aan de arteriole kant filtratie plaats en aan de veneuze kant reabsorptie.

In de nier is dit anders doordat de nier twee weerstand arteriole heeft; De afferente arteriool en de efferente arteriool. Tussen deze twee zitten capillairen.

De krachten hierbij:

Filtreren vloeistof uit de kapsel van Bowman:

* PGC Glomerular capillary hydrostatic pressure
* ΠBS Bowman’s space oncotic pressure

Verzetten tegen ultrafiltratie:

* PBS Bowman’s space hydrostatic pressure
* ΠGC Glomerular capillary oncotic pressure

ΠGC stijgt doordat vocht verdwijnt en eiwit blijft. Dit zorgt voor een nog grotere eiwit aantrekking.

Er is geen beweging vanuit Bowman naar de capilairen.

**Balans en Klaring**

**Klaring**: Het virtuele bloedplasma volume per tijdseenheid dat nodig is om een hoeveelheid opgeloste stof in de urine aan te leveren.

**Balans**: In=Uit

Arteriële Output 🡪 Renal Plasma Flow Arterial RPFa \* Px,a (concentratie stof x in het bloedplasma)

=

Veneuze Output 🡪 Renal Plasma Flow Venous RPFv \* px,v

+

Urine Output 🡪 Ux (concentratie x in urine) \*V (volume urine gevormd in een bepaalde tijd)

**Klaringsvergelijking**

Beschrijft het viruele volume plasma dat geheel geklaard is van een bepaalde opgeloste stof in een bepaalde tijd. Meestal in ml/min

Cx= (Ux\*V)/ Px

De drie basis functies van de nier (glomerulaire filtratie, tubulaire reabsorptie, tubulaire secretie) bepalen de klaring van een bepaalde opgeloste stof.

In speciale gevallen (bij PAH) wordt de stof in één keer door de nieren geklaard. De klaring is dan gelijk aan RPFa.

Wanneer een opgeloste stof aan twee criteria voldoet, geldt Cx=GFR (volume gefiltreerde vloeistof het Bowmans kapsel in per tijdseenheid)

* X is vrij gefilterd; de concentratie X in Bowmans kapsel is gelijk aan die in het bloedplasma.
* X wordt door de tubuli niet geabsorbeerd, uitgescheiden, gesynthetiseerd, gedegradeerd of geaccumuleerd.

Dit betekent dat de hoeveelheid x in de urine per tijdeenheid gelijk is aan de hoeveelheid x die de glomerulus filtreert per tijdseenheid.

Let op: in het Bowmans kapsel ontstaan geen concentratie veranderingen, enkel filtratie.

**Glomerulaire filtratie**

Een hoge glomerulaire filtratie rate is essentieel voor het behouden van stabiele en optimale extracellulaire levels van opgeloste stoffen en water.

Wanneer er een hele lage klaring is en die stof kan ook niet goed uitgescheiden worden door de renale tubuli, dan zijn er twee problemen:

* Wanneer er in het plasma ineens een toxische stof aanwezig is, duurt het langer om deze stof eruit te krijgen. Een hoge bloed flow en een hoge GFR zorgen dan gevaarlijke materialen snel gefiltreerd worden.
* De stady-state plasma levels zullen hoog zijn voor afval materialen die afhangen van filtratie voordat zij uit het lichaam kunnen.

**Insuline**

Insuline is een goede marker voor klaring want het wordt vrij gefiltreerd en niet geabsorbeerd etc.

* De rate van insuline excretie is proportioneel aan de plasma insuline concentratie
* Insuline klaring is onafhankelijk van de plasma insuline concentratie.
* Insuline klaring is onafhankelijk van urine flow

Dit houdt in dat wanneer Insuline in een grote hoeveelheid urine, of juist een klein volume komt, het niets uitmaakt voor de totale excretie van insuline.

**Creatinine**

Insuline is niet geschikt voor een routine clinische test. Creatinine is de markerstof in de kliniek. Lekt met constante snelheid het plasma in vanuit de spieren (is het product van creatine phosphate). Wanneer je spiermassa niet veranderd is deze concentratie constant.

Hoe hoger de plasmaconcentratie, hoe slechter je nieren filtreren. Bij iedere halvering van de filtratie verdubbelt de concentratie Creatinine.

Dus wanneer je Creatinine 10-voudig stijgt, ben je 90% van je nierfunctie kwijt.

**Nier donatie**

In het begin zal zowel de filtratie als de uitscheiding van creatinine halveren. De productie blijft echter doorgaan waardoor een disbalans ontstaat. Dit duurt een paar dagen. Vervolgens verdubbelt de plasma concentratie Creatine.

**Drukvervallen**

Er zijn twee grote drukvervallen in de nier, bij de afferente en efferente arteriolen. Via deze arteriolen kun je drukverschillen in de glomerulaire capillairen creëren. Je hebt namelijk weerstanden in serie, hiermee kan de filtratiedruk bepaald worden.

De afferente regulatie is belangrijk voor de flow in de nier. Wanneer je bijvoorbeeld schrikt en je bloeddruk ineens verhoogt, zorgt de afferente regulatie dat er niet te veel bloed in de nier komt.

**Autoregulatie**: Orgaan zorgt er zelf voor dat het voldoende bloed krijgt uit de circulatie.

## college 2

**Homeostase**: Regulatie van het lichaam intern

**Massa balans in een open systeem**

De input moet gelijk zijn aan de output.

Massa balans= lichaamsgewicht + inname en metabolische producten – excretie of metabolische verwijdering

**Diffusie**:

* Passief proces
* Van hoge naar lage concentratie, totdat concentratie gelijk is 🡪 evenwicht
* Chemisch gradiënt
* Gerelateerd aan temperatuur
* Omgekeerd gerelateerd aan moleculair gewicht en grootte
* Mogelijk in open systeem en door een semipermeabel membraan

**Fick’s wet van diffusie**

Difussie Rate ∝ (=proportioneel aan) oppervlakte X concentratie gradiënt X membraan permeabiliteit

Waarbij membraan permeabiliteit ∝ vet oplosbaarheid / moleculaire grootte

**Lichaamsvloeistof compartimenten**

Extracellulaire vloeistof (ECF) en intracellulaire vloeistof (ICF) zijn in osmotisch evenwicht, maar hebben een verschillende chemische samenstelling.

Intracellulair: 2/3 van het totale lichaamswatervolume, bevat meer Kalium.

Extracullulair: 1/3 van het totale lichaamswatervolume, bevat meer Natrium, bestaat uit Interstitieel vloeistof (bevat geen eiwitten) (75%) en plasma(25%).

Hematocryt= percentage cellen in het bloed

Bloed volume (BV) = Plasma volume (PV) + Rode cel volume (RCV)

Hematocryt (Hct) = RCV/BV

BV=PV+(BV+Hct) dus BV=PV/(1-Hct)

**Homeostase is geen evenwicht**

Osmotisch evenwicht

Chemisch disevenwicht

Elektrisch disevenwicht

**Inuline**: is een plantaardige stof, niet lichaamseigen, wordt niet geresorbeerd.

De reabsorptie van creatinine moet eigenlijk 0% zijn, maar is 10% doordat???

**Druk**

In de per tubulaire capillairen is er alleen beweging van water vanuit het interstitium naar het capillair, dit is dus reabsorptie.

Er is een netto absorptiedruk over het hele traject omdat de aanzuigende druk van de eiwitten sterker is dan de hydrostatische druk.

De hydrostatische druk in de glomerulaire capillairen (PGC) zorgt dus voor glomerulaire ultrafiltratie. De oncotische druk in de capillairen (πGC) en de hydrostatische druk in het kapsel van Bowman (PBS) dit tegen. De oncotische druk van het filtraat in het kapsel van Bowman (πBS) is juist weer gunstig voor ultrafiltratie.

Hoe hoger de plasma flow, hoe meer van het capillaire gedeelte gebruikt wordt voor filtratie.

**Filtratie fractie**

Het volume van het filtraat dat gevormd wordt uit een gegeven volume plasma dat de glomeruli binnenkomt.

FF=GFR/RPF

Normale waarden: 0.2=125/600 mL/min

**Peritubaire capillairen**

Deze hebben twee functies:

* Ze brengen zuurstof en voedingsstoffen naar de epitheel cellen
* Ze zijn verantwoordelijk voor het opnemen van de interstitiële vloeistofdat door derenale tubuli is gereabsorbeerd.

**Glucose transport**

Glucose wordt door de proximale tubuli gereabsorbeerd via een apicale (kant lumen), electrogene Na/glucose co-transporter (SGLT) en een basolateraal (kant interstitium) gefaciliteerd diffusie mechanisme (GLUT). De reabsorptie is dus een actief transport, want het vindt tegen het concentratie verval in plaats.

**Glucose titratie curve**

Laat de rate glucose filtratie, excretie en reabsorptie zien.

Excretie begint pas vanaf een bepaalde plasma glucose concentratie, want gezonde mensen scheiden geen glucose uit.

Reabsorptie heeft een drempelwaarde (Tm), want op een gegeven moment zijn alle SGLT transporters verzadigd.

Splay: De rate glucose reabsorptie komt geleidelijk aan de Tm, dit komt door anatomische en kinetische verschillen in de nefronen.

**Segmentale reabsoptie**

Er horen geen eiwitten, aminozuren en glucose in je urine te zitten. Dit gaat van 100% naar 0%. Anders is er iets mis.

Organische anionen worden juist toegevoegd aan de urine. Dit gaat van 100% naar 600%.

Organische cationen worden ook toegevoegd aan je urine. Dit gaat van 100% naar >>100%.

Natrium: Reabsorptie van Natrium in opstijgende deel. Reabsorptie van water in afdalende deel. Dit is dus anatomisch gescheiden.

Calcium gaat van 100% naar -1%.

Magnesium gaat van 100% naar 5%. Hyper- en hypomagnesemia kunnen vele ziektes veroorzaken, vooral ziektes waarbij de hersenen een rol spelen zoals migraine, autisme, parkinson, ADHD, etc.

Fosfaat gaat van 100% naar 10%. Door een fosfaat storing kan calcium onttrokken worden aan de botten en op andere plaatsen neerslaan, ook bijvoorbeeld in de vaatwand. Dit zorgt voor de ziektes calcificatie en demineralizatie.

Urea gaat van 100% naar 40%

**Diureticum**: bevordert de afgifte van water door de nieren, verhoogde urine productie.

**Diurese**: meer uitscheiding van water.

**Natriumurese**: meer uitscheiding van natrium.

**Uremie**: Toename van de hoeveelheid Ureum in het bloed door verslechterde nier werking.

**Aldosterone**

Komt uitsluitend uit de bijnier en speelt een belangrijke rol in het handhaven van de bloeddruk. Het zorgt voor meer terugresorptie van water en natrium.

**Renine (of angiotensinogenase)**

Komt uitsluitend uit de nieren en is een belangrijke regulator van het Renine, Angiotensine, Aldosteron Systeem (RAAS). Het stimuleert de afgifte van Aldosteron.

**Tubuloglomerulaire Feedback**

Elk nefron heeft een anatomische ontmoetingsplaats met de Macula Densa (MD) cellen van het juxtaglomerulaire apparaat. Op deze manier kan feedback plaatsvinden. Dit is de lokale component van de autoregulatie.

Dit systeem is er om de Glomerulaire Filtratie Rate (GFR) constant te houden..

Vanuit de MD gaat één signaal naar de afferente arteriool en één signaal naar het juxtaglomerulair apparaat, waar renine wordt uitgescheiden.

**Natriuretische peptiden**

Komen vanuit het hart en grijpen aan op de nier. Wanneer de bloeddruk te hoog is worden ze uitgescheden. Ze zorgen onder andere voor minder Renine wat resulteert in een bloeddruk daling.

**Hypovolumie**: Te laag bloedvolume

**Isovolumie**: Een goed bloedvolume

**Hypervolumie**: Te hoog bloedvolume

**Natrium-retineerende systemen**

Moeten bij verhoogde natrium inname worden uitgezet.

Bij verandering van natriuminname duurt het 5 dagen voordat alles weer in balans is.

**Kalium**

Komt vooral (98%) intracellulair voor.

Kalium wordt door de bijnier waargenomen. In groente zit veel Kalium.

Insuline, epinephrine en aldosterone promoten de overdracht van extracellulaire kalium naar intracellulaire.. Dit gaat via een Na-K pomp.

Te weinig insuline, of een defecte RAAS kan dus leiden tot hyperkalemia.

**Hyper- en hypokalemia**: Te veel of te weinig kalium in het bloed.

## college 3

**Osmotische druk**: de druk op een plaats die behouden moet worden om osmose te creëren. Deze druk wordt vertegenwoordigd door een concentratieverschil.

**Toniciteit**: Het gedrag van de cel wanneer deze in een oplossing geplaatst wordt. Waarbij cellen geplaatst in een hypotone oplossing zullen zwellen.

Hypoosmotische oplossingen zijn altijd hypotoon.

**Extracellulaire Concentratie**

Schatting: Osmol= 2x [Na+] + [Glucose] + [Ureum]

[Na+] is x2 omdat het gebonden voorkomt als NaCl.

[Na+]=140 mmol/L [Glucose]= 4 mmmol/L [Ureum]= 6 mmol/L

De plasma osmolariteit is dus voornamelijk afhankelijk van de plasma Na+ concentratie.

Regulatie van de plasma osmolariteit vind dan ook plaatst door regulatie van de Natrium concentratie in het plasma.

**Zuren en Basen**

Zuren: Proton donors

Basen: Proton acceptors

pH=-log[H+] en de pH van bloed ligt rond de 7.4-7.5.

Alkalose: een basische pH

Acidose: een zure pH

Sterke zuren zijn volledig gedissocieerd. Zwakke zuren zijn gedeeltelijk gedissocieerd.

**Buffer**

De belangrijkste buffer in het lichaam is de bicarbonaat buffer.

H2O + CO2 H2CO3  H+ + HCO3-

De pH van het bloed is direct afhankelijk van de ratio HCO3 en CO2. Dit is de Henderson-Hasselbach vergelijking:

pH= pKA + log10 ([HCO3]/0.03 pCO2)

HCO3 wordt bepaald door de metabole kant.

pCO2 wordt bepaald door de respiratoire kant.

**Buffersystemen**

Extracellulair: Bicarbonaat

 Phosphate (H2PO4- 🡪 H+ + HPO42-)

 Eiwit (HPr 🡪 H+ + Pr-)

Intracellulair: Eiwitten (Erythrocytes: hemoglobine)

 Organische en Anorganische phosphaten

 Bot

**Alkalose en Acidose**





**3 mechanismen om pH veranderingen te bufferen**

* Chemische buffering (seconden)
* CO2 (vluchtig zuur) uitademen via longen (minuten tot uren)
* Sulfaat en Phosphate (niet vluchtig zuur), H+ excretie of base behoud via de nieren (uren tot dagen)

**Artikel Hypokalemie**

Regulatie van serum Kalium door:

* Natrium-Kalium pompen
* H+ pompen in de intercalated cells

Een grote oorzaak van Hypokalemie is het gebruik van diuretica (bevorderd de afgifte van water door de nieren).

Verder zijn braken en diarree grote oorzaken.

Diarree: verlies K+ en HCO3- leidt tot metabole acidose (dit draagt niet bij aan de hypokalemie)

Braken: Verlies HCl en volume verlies leidt tot meer aldosterone (meer terugresorptie van water en Natrium)

Het aanbod van Natrium bepaald hoeveel Kalium kan worden uitgescheden. Dit proces is ook afhankelijk van aldosterone.

**Veranderingen in [Na+]**

Bij hypernatremie zullen de cellen krimpen. Dit geeft grote problemen in het hoofd, met name de hersenen.

Bij hyponatremie zullen de cellen zwellen. Ook dit geeft problemen in het hoofd, met name in de hersenen.

Bij veranderingen in Natrium osmolariteit worden twee systemen in werking gesteld:

* Dorst
* ADH systeem (Antidiuretisch hormoon oftewel Vasopressin): Wordt geproduceerd door de hypothalamus en uitgescheiden door de hypofyse. Dit systeem zorgt voor waterresorptie zodat er minder water in de urine terechtkomt. ADH wordt dus ook afgegeven bij lage bloeddruk.

**Afgifte ADH**

Bij lage bloeddruk: Volume contractie, verschuiving grafiek naar links, grafiek steiler.

Bij hoge bloeddruk: Volume expansie, verschuiving grafiek naar rechts, grafiek minder steil.

**Osmolariteit langs het nefron**

TF/P met TF is de concentratie stof in de tubular fluid en P is de concentratie van dezelfde stof in het plasma. Wanneer TF/P=1 is het isotoon.

Rode lijn: weinig water aanwezig, daarom water vasthouden. Hoog geconcentreerde urine.

Blauwe lijn: veel water aanwezig, veel water uitscheiden. Laag geconcentreerde urine, nooit 0, je plast geen zuiver water uit.

Lis van Henle: verdunnend segment

**Cellulaire werking antidiuretisch hormoon**

Vasopressin komt vanuit het bloed in de interstitiële vloeistof van het merg. Dan bind het aan de Vasopressin receptor van de cellen van de verzamelbuis. Hierdoor wordt het cAMP second messenger systeem geactiveerd. Vervolgens zet de cel AquaPorines in het apicale membraan. Water kan op die manier via de poriën naar het bloed.

Zonder Vasopressin zou de urine heel erg verdund worden.

**Verdunnen**

Het merg is hyperosmotisch ten opzichte van bloed plasma.

Het primaire filtraat is isotoon in de schors, maar wordt steeds hypertoner hoe verder het in het merg komt.

De vasa recta is een exchanger.

Het nefron is een multiplier.

Het laatste deel van het stijgende been van de lis van Henle is niet doorlaatbaar voor water. Hierdoor stijgt de osmolariteit van het interstitium en daalt de osmolariteit van het lumen. Zo blijft de hyperosmoticiteit van het interstitium behouden.

**Tegenstroom principe**

Het afdalende en opstijgende deel van de loop liggen dicht bij elkaar. Zo verlies je niet te veel osmolariteit (denk aan het tegenstroom principe van warmte in bloed in de poten van watervogels).

**Stapsgewijze opbouw van een concentratiegradiënt**

1. Actief transport van NaCl vanuit het stijgende been naar het interstitium. Er ontstaat dan direct een evenwicht met het interstitium en het dalende been.
2. De stroom gaat aan en het concentratie gradiënt verschuift. Bovenaan het dalende been, daalt de gradiënt. Onderaan het stijgende been, stijgt de gradiënt.

**Ureum**

Wordt gevangen in het niermerg. Het vormt passief een evenwicht met het interstitium vanuit het lumen. Dit gebeurt via poriën.

Het afdalende deel van de lis van Henle is weinig doorlaatbaar voor ureum. Het dikke deel van het opstijgende deel van de lis van Henle is niet doorlaatbaar voor ureum.

**Rode Cellen**

Bevatten waterkanalen en ureatransporters, anders zouden ze eerst krimpen en vervolgens zwellen en exploderen. De poriën voorkomen dit.

Handige begrippen site: <https://www.tabe.net/medwiki/Begrippen_Blok_13>

## college 4

**Albuminurie**

Eiwit dat gemeten wordt in de urine. Veel hiervan in de urine duidt op een lek in de glomerulus. Tijdens de meting wordt de ratio met Creatinine bepaald, de uitscheiding Creatinine is namelijk constant per dag.

* Normo-albuminurie <30 mg/24h
* Micro-albuminurie 30-300 mg/24h
* Macro-albuminurie >300 mg/24h

Macro-albuminurie vergroot de kans op een verlaagde GFR. Wanneer GFR <15 moet je aan de dialyse, maar lang niet iedereen met macro-albuminurie moet uiteindelijk aan de dialyse.

**Diabetische Nefropathie**

>300 mg/24 uur albumine uitscheiding in de urine.

Geen andere verklaring voor albuminurie.

Meestal Diabetes Mellitus voor meer dan 5 jaar.

Bijna altijd ook retinopathie (aantasting van het netvlies vaak ten gevolge van DM).

Vaak verhoogde bloeddruk.

Zelden een nierbiopt nodig.

**Beloop van de nierfunctie bij nierziekte**

Je wilt de helling van de grafiek (percentage nierfunctie op de y-as, tijd op de x-as) graag laten afnemen. Dit betekent dat de patiënt later pas dialyse nodig heeft en dat de patiënt dan wellicht al gestorven is aan iets anders.

Dialyse wil je voorkomen omdat het slechts 4% van de nierfunctie overneemt en dus niet efficiënt is. Ook voel je je voordat de dialyse plaatsvindt en erna niet goed (een katerig gevoel).

**Beloop nierfunctie bij diabetes**

Het begint meestal met hyperfiltratie, het lastige is dat men niet kan zeggen in welk gedeelte van de piek de patiënt zich bevind. Je weet dus niet wanneer het proces begonnen is.

Er zijn 4 fases:

* Preclinisch; hypertrophie van de nier
* Beginnende diabetische nierziekte; mesangiale matrix vergroot, glomerulaire basement membraan verdikt, arteriolaire degeneratie van hyaline (glasachtig worden van de vaatwand)
* Openlijke diabetische nierziekte; mesagiale nodules, tubulo-interstitiale fibrose
* End-stage renale ziekte; mesagiale nodules, tubulo-interstitiale fibrose

De meeste patiënten blijven in de tweede fase en sterven ergens anders aan voordat zij verdere fases ingaan en dialyse nodig hebben.

Disgereguleerd metabolisme is de sleutel in het begin van diabetische nefropathie. Uiteindelijk zorgt een epigenetische verandering voor een verandering in de genexpressie.

**Mechanisme in DKD (Diabetic Kidney Disease)**

Angiotensine 2 is verhoogd waardoor de afferente arteriool dilateert en de efferente arteriool constricteert. Hierdoor ontstaat een verhoogde intraglomerulaire druk en hyperfiltratie.

De meeste medicijnen grijpen op dit pathway in.

**De rol van podocyten in DKD**

* Podocyten vormen een dichte filtratie barrière met het glomerulaire basement membraan (GBM) en de endotheel cellen.
* Er gaan podocyten verloren door apoptose en onthechting.
* De overblijvende podocyten gaan zich vergroten en reorganiseren zodat ze spreiden en het GBM bedekken.
* Er gaat dedifferentiatie plaatsvinden waardoor de podocyten hun functie verliezen.

**Obesitas – en diabetes gerelateerde nefropatie**

Deze grens is vaag beide leiden namelijk tot activatie van RAAS, compressie van de nieren, Sympathic Nervous System (SNS) activatie, insuline resistentie en dyslipidemia (een abnormale hoeveelheid vet in het bloed).

Hyperglycemia zal vervolgens leiden tot toegenomen zout resorptie.

De nier is zowel slachtoffer als dader.

**Glomerulopathie bij Diabetische Nefropathie**

Wat er verandert wanneer de nier ziek wordt:

* Verandering in de vaten
* Meer tussenruimte tussen de capillairen
* Basaal membraan wordt dikker
* Podocyten verspreiden zich 🡪 verlies van de “voetjes”
* Verlittekening
* Meer druk 🡪 wijdere capillairen
* Eiwitlekkage naar kapsel van Bowman
* Ontstaan van meer interstitium

(Er is nog meer, dit is te zien op slide 16)

**Preventie en behandeling van Diabetische Nefropathie**

* Glucose zo goed mogelijk regelen
* Systemische hypertensie behandelen
* Intraglomerulaire hypertensie behandelen
* Overige factoren behandelen.

Wanneer je er vroeg bij bent, kun je interventie toepassen tijdens de hyperfiltratie fase. De hoop is dat de GFR stabiliseert, wat resulteert in een rechte lijn in de grafiek. Wanneer je in later stadium interventie toepast, hoop je op het minder steil worden van de lijn.

**Therapeutische opties**

* Renine 🡪Renine inhibitoren
* ACE1 🡪 ACE inhibitoren
* Angiotensin 2 🡪Angiotensin 1 receptor blockers
* Aldosterone 🡪 mineralocorticoïden en receptor blockers

**Tubuloglomerulaire feedback bij Diabetes Mellitus**

Bij DM is de GFR verhoogd waardoor er minder Na+ bij de Macula Densa komt. Dit zorgt er weer voor dat de afferente arteriool vasodilateert waardoor de GFR nog meer toeneemt. Er is een verhoogde reabsorptie van Na+ en glucose waardoor de TGF is aangetast.

Wat er nu gedaan moet worden is het remmen van het glucose transport in de proximale tubuli m.b.v. een medicijn. Er zal nu wel glucose in de urine terechtkomen, maar dat is niet erg want de patiënt heeft toch overgewicht. Er zal meer Na+ in de MD komen en daardoor zal het signaal voor vasodilatatie van de afferente arteriool verdwijnen. De normale GFR wordt dan hersteld.

**Behandeladviezen**

• Normoalbuminurie:

– zo goed mogelijk glucose regelen

– Periodiek urineonderzoek op albumine

• Microalbuminurie:

– zo goed mogelijk glucose regelen

– Bloeddruk < 130/80 mmHg, voorkeur ACE remmer of AngII receptor blokker

• Macroalbuminurie

– zo goed mogelijk glucose regelen

– Bloeddruk < 130/80 mmHg, voorkeur ACE remmer of AngII receptor blokker, evt. gecombineerd met diuretica

In elke fase: vermijd/behandel overige CV risicofactoren, t.w. lipidstoornis, roken en overgewicht.

Plaatjes van Diffuse mesangiale fibrose/sclerose en Nodulaire glomerulosclerose zie slide 27.

Wanneer je DM type 1 hebt en een levertransplantatie krijgt, kun je genezen van DM. De nodulaire lesies in de nefron kunnen dan verdwijnen, dit duurt wel lang (10 jaar).

**Klassen Diabeitsche Nefropathie**

1. GBM is verdikt
2. A. Milde mesangiale expansie B. Erge mesangiale expansie
3. Nodulaire sclerose
4. Vergevorderde Diabetische Nefropahie

**Take home van de pathaloog**

• Diabetische nefropathie is tegenwoordig zeldzaam bij type 1 DM.

• Toch nierbiopt doen ondanks DM als:

- Geen Diabetische Retinopathie/Perifere Neuropathie

- Te vroeg, te laat, te snel

• Cave differentiaal diagnostiek (IF en EM)

•Diabetiforme afwijkingen betekenen nog niet dat DN de enige/belangrijkste oorzaak is.

– Relatieve bijdrage van “DN” ten opzichte van b.v. HT/ischemie is vaak minder duidelijk in type 2 DM, en tot 50% heeft ‘non-D Nefropathie’

• Nieuwe classificatie: tubulo-interstitiele schade lijkt voorspellend.

**Belang van diagnose Diabetische Nefropathie**

Micro- en marco-albuminurie voorspellen nierfunctieverlies. Dit is belangrijk want de behandeling van eindstadium nierfalen is belastend voor de patiënt, is duur en heeft een hoge motiliteit en morbiditeit(ziekelijkheid).

DN is geassocieerd met sterk verhoogd risico op hart- en vaataandoeningen.

**Artikel: “Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models”**

Er is een onderzoek gedaan naar de interactie tussen hart- en nierfalen met behulp van dierproeven met ratten.

Beschreven wordt:

* De effecten van Cardio Renal Syndroom (CRS) op de functie en structuur van het hart.
* De effecten van Heart Failure (HF) op de functie en structuur van de nieren.
* De concequenties van gecombineerde CRS en HF op de functie en structuur van beide organen.

*Hemodynamische controle (Guyton)*

Volume expansie 🡪 Verhoogde Cardiac Output 🡪 Totale lichaamsautoregulatie 🡪 Verhoorde perifere weerstand 🡪 Verhoogde bloeddruk 🡪 Druk natriurese

*Cardiorenale connectie*

Nitric Oxide (NO) - Reactive Oxygen Species (ROS) disbalans

Activatie van het sympatische nerveuze systeem

RAAS activatie

Ontsteking

Deze connectoren staan allemaal in positieve feedback loops met elkaar verbonden. In dit onderzoek willen ze deze positieve feedback loops verbreken

*Hypothese*

Wanneer je eerst CKD hebt, verergert dit de cardiac outcome bij een MI. Deze hart falen verergeren de CKD weer.

*Methode*

4 modellen

* Model voor CKD, door nefrectomie, SNX
* SNX met afsluiting van een coronaire arterie, SNX+CL
* Controle groep, CON
* Controle groep met afgesloten coronaire arterie, CON+CL

*Resultaten*

* Proteinuria niet beïnvloedt door hart falen
* NOx in urine was significant lager dan in SNX+CL
* Glomerulosclerosis werd erger bij SNX+CL
* Cardiale dilatatie is verergerd bij SNX+CL
* Verslechterde diastolosche functie

*Conclusie*

Er is bewijs van bidirectionele orgaan schade in een model van gecombineerde CKD en HF.

## college 5

**Acute and Sub-acute renal failure**

**Definities**

*Acute*: Duurt uren tot dagen. Heeft pre-renale oorzaken zoals bloedverlies, hartfalen, stenose.

Geen rode bloedcellen in de urine (erythrocyturie), geen eiwit in de urine (proteinuria), geen biopsie nodig.

*Sub-acute*: Komt door een beschadigd basaal membraan waardoor stoffen ophopen en een ontsteking ontstaat.

Wel erythrocyturie, proteinuria en biopsie.

*Chronisch*: Duurt maanden tot jaren. Heeft renale oorzaken zoals toxische stoffen die een schadelijk effect hebben op de tubuli, ischemie wat zorgt voor te weinig perfusie, aangedane endotheel cellen.

**RIFLE criteria**

Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage

**Wat doet de dokter om achter de oorzaak van acute nierinsufficientie te komen?**

Kijken naar anamnese, lichamelijk onderzoek, bloed, urine en echo van de nieren. Vraag de patiënt naar: hoeveelheid urine, pijn (nierstenen), diarree, gebruik nieuwe medicijnen, gebruik nieuwe soort thee, bloedingen, uitdroging, lage of hoge bloeddruk, benauwdheid (long-oedeem).

Bij Acute Tubuli Necrose (ATN) functioneren de tubuli niet goed en krijg je weinig geconcentreerde urine

Onderzoek urine op:

* Creatinine: hoge concentratie urine, hoge creatinine
* Osmolariteit
* [Na+]: Je verwacht lage [Na+] in urine want je lichaam wil de Na+ houden.

**Beeldvorming**

Je nier zal gedilateerd zijn.

**Acute Tubuli Necrose(ANT)**

Het sterven van de tubuli cellen.

* Epidemiologie: 45% van de Acute Renal Failure
* Presentatie: Hypotensie door bloeding of sepsis(bloedvergiftiging).
* Diagnose: Hoe wordt gereageerd op vloeistof verzadiging(repletion)? Kijken naar Urine Osmol en Urine [Na+].
* Therapie: De circulatie optimaliseren en dialyse.

**Tubulo-interstitial nephritis (TIN)**

Ontsteking van het interstitium rond de tubuli.

* Epidemiologie: 2% van de Acute Renal Failure, allergie
* Presentatie: Koorts, huiduitslag, Eosinophilia, active urine sedimentie
* Diagnose: Clinische presentatie, urine sediment
* Therapie: discontinue overtredende middelen (???)

**Trombotic microangiopathy (TMA)**

Trombose in de capillairen en arteriolen door letsel van het endotheel.

**Rapid Progressive Glomerulonephritis (RPGN)**

Geeft snel verlies van de renale functie (normaal gesproken 50% afname GFR in 3 maanden). Er zijn verschillende onderliggende oorzaken voor die de glomeruli ernstig beschadigen. Het basolaterale membraan is dan onderbroken.

Urine onderzoek geeft dan veel eiwit verlies aan en ook zullen er rode bloedcellen in de urine zitten (erythrocyturie).

**Chronische Nierinsufficientie**

Wanneer spreek je van chronische nierschade?

Wanneer de nierfunctie onder de 90 ml/min zit (normaal 120 ml/min). Het kan ook voorkomen dat de nierfunctie >90 ml/min is, maar dat je een nierziekte hebt.

Wat is klaring? Het volume plasma dat in een bepaalde tijdseenheid volledig van een bepaalde stof wordt gezuiverd.

Wat is de creatinineklaring (mL/min) als je 10 mmol/d uitplast bij een plasmaconcentratie van 200 uM?

Hoeveelheid/ plasmaconcntratie/ minuten/dagen geeft 10/200/24/60= 3.5\*10^-5 ml/min.

**Classificaties chronische nierschade:**

1. Nierschade met normale over verhoogde GFR, GFR>90
2. Nierschade met mild verlaagde GFR, GFR 60-89
3. Matig verlaagde GFR, GFR 30-59
4. Sterk verlaagde GFR, GFR 15-29
5. Nierfalen, GFR <15 of dialyse

De nierfunctie is omgekeerd recht evenredig met de [creatinine] . Als de [creatinine] dus van 60 naar 90 gaat, verlies je 1/3 van je nierfunctie.

Bij chronische nierschade heb je ook meer kans op hart- en vaatziekten.

*Risicofactoren:* hypertensie, dyslipidemie(stoornissen in vetstofwisseling), obesitas, diabetes, roken.

*Specifieke risicofactoren*: calcium-fosfaat huishouding, anemie, chronische inflammatie, urinezuur.

**Calcium-Fosfaat huishouding**

Normaal hydrolyseert de nier vitamine D in de tubulus cellen wat nodig is voor de calcium opname uit de darm.

Wanneer je te weinig Ca2+ opname hebt zal de PTH productie verhoogd worden zodat Ca2+ wordt vrijgemaakt uit de botten.

Fosfaat krijg je binnen via de voeding, normaal wordt dit uitgeplast, maar bij een ziekte nier niet. Door de verhoogde PTH productie komt er ook fosfaat vrij uit de botten.

Nu heb je te veel calcium en fosfaat in je lichaam en dit kan neerslaan in bijvoorbeeld de aders.

**Hyperkalemie**

Om te voorkomen dat er te veel kalium in het lichaam is, kunnen kalium binders(hars) worden gegeven.

**Acidose**

Door afbraak van eiwitten produceer je zuur. Dit kun je minder goed kwijt als je nieren niet goed functioneren. Ook zorgt een slecht functionerende nier voor verlies van bicarbonaat.

Dit kun je oplossen door bicarbonaat aan te vullen met behulp van NaCO3 tabletten.

De gemiddelde nierpatiënt slikt 10 verschillende tabletten per dag, dit kan oplopen tot 60.

**Behandelen**

Remmen van de achteruitgang van de nierfunctie en bescherming tegen hart- en vaatziekten (HVZ).

* Behandelen bloeddruk en proteinurie met ACE-remmers, antihypertensiva en natriumbeperking
* Beschermen tegen hart- en vaatziekten

Dyslipidemie 🡪 statines, dieet

Obesitas 🡪 afvallen, bewegen

Diabetes 🡪 glucose regulatie

* Beschermen tegen nierfunctie achteruitgang

Urinezuur verlagen, eiwit beperken

* Behandeling van bloeddruk en proteinurie via renine-remmers, ACE-remmers en Angiotensine receptor blokker

**ACE remmers**

*Hoe werkt RAAS?*

Renine zet angiotensinogeen om in angiotensine I dit wordt door ACE (Angiotensin Converting Enzyme) omgezet in angiotensine II. Deze stof heeft verschillende werkingen die leiden tot verhoging van de bloeddruk zoals het aanzetten van de bijnier tot het maken van aldosterone.

*Wat doen de ACE remmers?*

Zij verlagen de bloeddruk en eiwituitscheiding. Dit doen zij door te zorgen dat Angiotensin II niet wordt geactiveerd waardoor en geen aldosterone komt. Ook zorgen zij voor dilatatie van de efferente arteriool waardoor de druk verlaagt en er minder eiwituitscheiding is.

**Niertransplantatie**

Soorten transplantatie

* Postmortale donoren
* Levende donoren

Risico het grootst in eerste jaar, operatie problemen en infecties.

Niertransplantatie meestal geen levenslange oplossing.

*Voorwaarden voor transplantatie*

De patiënt moet ernstige nierfunctiestoornissen hebben. Waarbij men al dialyse toepast of nog net niet. Verder moet de patiënt lichamelijk en geestelijk gezond zijn, zodat de operatie veilig is.

Dan moet ook de bloedgroep kloppen. O is de universele donor en AB is de universele ontvanger.

Het HLA (Human Leucocyte Antigen) moet zo goed mogelijk overeenkomen.

Heel zeldzaam is “de perfect passende nier” deze heeft dan ook voorrang.

Er mogen maximaal 4 verschillen zijn voor acceptatie van de nier.

Wanneer de ontvanger antistoffen heeft tegen de HLA van de donor vindt er afstoting plaats.

*Cross-over*

Wanneer een familielid wil doneren, maar deze nier niet geschikt blijkt. Men zoekt dan zo’n zelfde geval en geeft de nieren aan elkaar.

Na de transplantatie moeten immuun supperssoren worden gegeven zodat afstoting wordt voorkomen.

*Problemen in de eerste 6 maanden*

-Thrombose, zowel arterieel als veneus

-Acute afstoting

-Ureter stenose

-Infectie

-Sepsis (bloedvergiftiging)

-Maligne lymfoon (kanker van de lymfocyten)

*Rejectie*

Hyperacuut: humoraal door antigenen, dit is onbehandelbaar maar te voorkomen door kruisproef.

Acuut: cellulair, te voorkomen door immuunsuppressiva.

Chronisch: vele mogelijke oorzaken.

*Toename hart- en vaatziekten*

Door hypertensie, hypercholeterolemie, overvulling bij dialyse, afwijkende calcium-fosfaat huishouding.

**Inleiding dialyse en kunstnieren**

**Twee vormen dialayse**

* Hemodialyse (HD) 80%
* Peritoneale dialyse (PD) 20%

**Hemodialyse**

Eerst wordt er een shunt in de arm gemaakt. Dit is een slagader die wordt aangesloten op een ader. In zes weken groeit dit uit tot een stevige ader die geschikt is voor de dialyse.

Mocht een shunt niet mogelijk zijn dan zijn er nog twee mogelijkheden: PTFE loop (kunst ader) en een centrale lijn (apparaatje in je lichaam).

De artificiële nier bestaat uit een semi-permeabel membraan met een oppervlakte van ongeveer 2 m2. Het tegenstroom principe wordt toegepast. Het dialysaat stroomt in de tegengestelde richting van het bloed.

Door de druk- en concentratiegradiënt komen de afvalstoffen in het dialysaat terecht. Dit is dus via diffusie en via ultrafiltratie.

**Hemodialyse** van hoge naar lage concentratie

**Hemofiltratie** van hoge naar lage druk. Probleem: Je bloed dikt in, dit mag maar 30%, dus je moet vocht aanvullen voor of na het membraan. Dit moet zo’n 15-20 liter zijn om voldoende klaring te krijgen.

**Hemodiafiltratie** combinatie van hoge naar lage druk en concentratie. Het dia gedeelte is voor de kleine deeltjes, het filtratie gedeelte voor de grote.

**Welke stoffen wil je verwijderen?**

* Kleine oplosbare stoffen (<0.5kD) zoals urea, creatinine, en uric zuur.
* Middel grote moleculen (0.5-60 kD)
* Eiwit gebonden opgeloste stoffen (<0.5 kD)
* Grote Albumine gebonden stoffen (66kD)

De Albumine wil je niet kwijt, de gezonde nier haalt actief stoffen van de Albumine. Er wordt nu onderzoek gedaan om dit ook in de kunstnier mogelijk te maken.

**Welke stoffen wil je toedienen?**

Bicarbonaat

**Peritoneale dialyse (buikspoeling)**

Het buikvlies wordt ingezet als semi-permeabel membraan. De spoelvloestof wordt in de buikholte gebracht en blijft daar enige tijd waardoor er diffusie optreedt.

Afvalstoffen worden dus via diffusie verwijderd. Water wordt verwijderd via een osmotisch gradiënt. Dit wordt gedaan in de vorm van een hoge glucose concentratie in de dialyse vloeistof.

**Het drie poriën model**

* Ultra klein (0.4-0.6 nm), waterkanaal, veel kanalen, 2% van het poriën gebied.
* Klein (4-6 nm), transport van kleine opgeloste stoffen en water, 95% van het poriën gebied.
* Groot (10-20 nm), transport van water, opgeloste stoffen en macromoleculen, 3% van het poriën gebied.

**Icodextrin**

Is een polymeer van glucose en wordt gebruikt als colloid osmotisch gradiënt in PD.

**Continous ambulant PD (CAPD)**

Men draagt een infuus mee dat in een paar uur de PD uitvoert.

**Automated PD (APD)**

Het apparaat wordt gedurende de nacht aangesloten en voert in 8-12 uur de buikspoeling uit.

**De nadelen van dialyse**

* Er vindt een zeer lage klaring plaats ten opzicht van de gezonde nier.
* Er is een hoge mortaliteit.
* Men voelt zich zowel voor als na de dialyse ziek.
* Men moet zo’n 3x in de week 4 uur aan het dialyse apparaat.

**Nachtelijke thuis hemodialyse**

* 6x in de week 6-8 uur
* Betere klaring van kleine en middelgrote moleculen
* Geen fosfaat en kalium bindende medicijnen nodig
* Vrij dieet, ook qua vloeistof inname
* Minder hypertensie, dus hiervoor ook minder medicijnen nodig
* Minder last van kramp tijdens de dialyse
* Minder linker ventrikel hypertrofie (LVH)

**Verbeteringen:**

* **De draagbare kunstnier**

Gebruik van een klein volume dialysaat dat steeds herbruikt wordt (0,5 L vs. 100 L).

* **De bio-artificiële nier**

Terug opname van bruikbare opgeloste stoffen uit het dialysaat zoals aminozuren, glucose, bicarbonaat en vitamine D. Dit wordt gedaan door het plaatsten van niercellen op een membraan.

* **Mixed matrix membranen**

Nemen direct eiwitgebonden toxines vast.

## College 6

**Koch’s postulaten**

Regels om te kunnen bepalen of een ziektekiem de oorzaak van een bepaalde ziekte is.

1. De ziektekiem moet altijd in elke patiënt worden aangetroffen (association).
2. De ziektekiem moet kunnen worden geïsoleerd en verder gekweekt (induction).
3. Een proefdier dat met de gekweekte kiem besmet wordt, moet dezelfde ziekte krijgen (temporal relation).
4. De ziektekiem moet uit het proefdier geïsoleerd kunnen worden en moet gelijk zijn aan de ziektekiem in het lichaam van de patiënt.

4.\*Koch’s postulaten moeten teruggedraaid kunnen worden door behandeling met een antibiotica (reversibility).

**Cardiovasculaire condities gerelateerd aan verhoogd urinezuur**

Hypertensie

Renale ziekte

Metabolisch syndroom

Beroerte

Voor de rest zie slides

**Urinezuur en Urate**

Urinezuur is niet oplosbaar bij fysiologisch pH, urate wel. Wanneer de urine pH>6 zullen er geen uratestenen ontstaan.

Urate is een product van het purine metabolisme van de lever, spieren en darm. Het wordt gekatalyseerd door xantine oxidase (XO).

Fructose, alcohol en cellulaire degradatie verhogen urate.

Gefiltreerd urate wordt gereabsorbeerd via URAT1 transporters.

Er zijn dieren die urinezuur verder kunnen afbreken met behulp van uricase, mensen kunnen dit niet.

Jicht(Gout) wordt veroorzaakt door urinezuur ophoping.

**Yanomamo indianen**

Eten heel weinig zout en hebben lage urinezuur spiegels.

Allopurinol: verlaagde de urinezuur productie

Oxonic zuur: zorgt voor verhoogde afbraak van urinezuur

**Hypothese en voorbeeld via Koch’s postulaten**

Hypothese: Hyperuricemia verhoogt de bloeddruk.

1. *De ziektekiem moet altijd in elke patiënt worden aangetroffen (association).*

Dus hyperuricemia is een risicofacor voor hypertensie en bloeddruk correleert positief met het serum urinezuur.

1. *De ziektekiem moet kunnen worden geïsoleerd en verder gekweekt (induction).*

Inductie van hyperuricemia moet hypertensie vergroten. En voorkomen van hyperuricemia moet hypertensie voorkomen.

1. *Een proefdier dat met de gekweekte kiem besmet wordt, moet dezelfde ziekte krijgen (temporal relation).*

Inductie van hyperuricemia moet voorafgaan aan hypertensie.

1. *Ziektesyptomen moeten teruggedraaid kunnen worden door een behandeling met antibiotica.*

Omgedraaide inductie: normalisatie van het serum urinezuur moet hypertensie normaliseren.

Volgens de Koch’s postulaten klopt de hypothese (zie slides), maar er zijn enkele problemen:

De onderzoeken hebben plaatsgevonden bij ratten, maar daarin vinden alle processen bij veel lagere concentraties plaats dan bij mensen. Ratten hebben dus al last van urinezuur spiegels die bij de mens als zeer laag worden beschouwd. Nu kan worden afgevraagd waarom niet alle mensen dan hypertensie hebben. Dit is echter nog niet bekend. Het kan dat de mens tijdens de evolutie naast het verliezen van uricase ook een mutatie heeft gehad die zorgt dat de mens met hogere urinezuur spiegels kan omgaan.

Verder zorgt de productie van Reactive Oxygen Spicies (ROS) ook voor hypertensie. Je zou dus een controlegroep moeten hebben waarbij je ROS hebt weggehaald.

Jaap Joles is bij dia 57 gestopt.

**Obesitas en chronische nierziekte**

**Soorten abdominaal vet**

* Retroperitoneaal vet 🡪 zit om de nieren, vaten en urether
* Interperitoneaal vet 🡪 zit in de abdomen
* Subcutaan vet 🡪 zit om de abdomen
* Renaal sinus vet 🡪 zit in de nierholte

Renaal vet is de consequentie, maar niet de oorzaak van renale beschadiging.

**Metabool syndroom**

Ten minste drie van de volgende criteria aanwezig:

* Overgewicht
* Verhoogde bloeddruk
* Afwijkend lipidenspectrum
* Diabetes

**GFR**

Zowel een te hoge als een te lage GFR verhoogt het risico op sterfte.

Hoe hoger het BMI, hoe hoger de GFR.

**Hypothese en voorbeeld via Koch’s postulaten**

Hypothese: Obesitas tast de renale functie aan bij chronische nierziekte.

1. *De ziektekiem moet altijd in elke patiënt worden aangetroffen (association).*

Afhankelijk van de fase correleert obesitas zowel positief als negatief met de GFR.

1. *De ziektekiem moet kunnen worden geïsoleerd en verder gekweekt (induction).*

Inductie van obesitas zal de renale functie verhogen.

1. *Een proefdier dat met de gekweekte kiem besmet wordt, moet dezelfde ziekte krijgen (temporal relation).*

Inductie van obesitas moet voorafgaan aan het toenemen van verlies van nierfunctie.

1. *Ziektesyptomen moeten teruggedraaid kunnen worden door een behandeling met antibiotica.*

Omgedraaide inductie: normalisatie van obesitas moet de nierfunctie ook normaliseren.

Voor uitleg en onderzoek hierover, zie slides.

Obesitas verhoogt de kans op overleven bij hemodialyse.

Obesitas verlaagt de kans op overleven bij een niertransplantatie.

## college 7

**Stijn Konings**

Slides staan nog niet online, onderstaande is naar aanleiding van de aantekeningen.

Een nierpatiënt geneest nooit helemaal, 5-10 jaar na een transplantatie gaat de nier weer achteruit.

GRF is normaal rond de 100 ml/min, met dialyse wordt gestart wanneer de GFR nog maar <15 ml/min is.

Wanneer kalium te hoog is, krijg je hartproblemen.

Wanneer fosfaat te hoog is, krijg je aderverkalking.

Wanneer er te veel vocht in de longen achterblijft, wordt je kortademig.

**Ureamische klachten**

Grote stoffen hopen op omdat ze lastig weg te krijgen zijn met dialyse.

In de praktijk zien we patiënten graag al wanneer de nierfunctie een beetje afneemt, dan kan namelijk op tijd worden nagedacht over welke behandeling het meest geschikt is.

Langzame continue technieken zijn beter dan snelle korte technieken zoals hemodialyse.

**Transplantatie**

In Nederland is 60% van de transplantaties levende transplantatie en 40% post mortaal.

Een getransplanteerde nier gaat zo’n 10-15 jaar mee.

**Behandelingen**

* Peritoneale dialyse(PD)
* Hemodialyse(HD)
* Transplantatie

Iedere behandeling heeft voor- en nadelen en meestal heb je uiteindelijk alle soorten behandeling nodig.

**Kosten**

Nierfunctie vervangende therapie is zeer duur, een jaar dialyse kost €80.000.

**QALY** Quality Adjusted Life Year, één extra levensjaar van goede kwaliteit, staat ook op €80.000.

Het lichaam zal sneller verouderen door ontstekingen en advanced glycation end products (AGE).

Ook is er vaak al veel schade aan het hart- en vaatstelsel voordat men begint met nierfunctie vervangede therapie.

**Nadeel HD**

Wanneer je gezonde mensen dialyseert, zie je dat halverwege de dialyse het hart niet meer goed functioneert. Dit komt doordat het lichaam snel het door de dialyse onttrokken vocht weer moet toevoegen om op pijl te blijven. Het is dus belangrijk dat men langzaam vocht onttrekt en niet te snel dialyseert.

**In de praktijk**

Een levende donor werkt het allerbest.

Voor dialyse kan met het best kan starten met PD. Een voordeel hiervan is dat het ook via thuisbehandeling kan. In de praktijk wordt echter vaker met HD gestart.

HD kan uiteindelijk hersenschade veroorzaken door de snelle bloeddruk veranderingen, PD niet. Wat kun je hier tegen doen? Wanneer je de dialyse vloeistof een beetje kouder dan de lichaamstemperatuur laat, zal er vasoconstrictie optreden, waardoor de bloeddruk minder snel daalt. Bloeddruk daling tast de hersenen aan doordat er witte stof afwijking optreedt.

**Rest Renale Functie (RRF)**

Wanneer de patiënt nog een beetje nierfunctie heeft en dus nog een beetje urine produceert.

Dit draagt bij aan de uitkomst van de dialyse.

RRF wordt het best behouden wanneer men start met PD. Wanneer men eerst HD toepast en later teruggaat naar PD, zal de RRF sneller afnemen.

**Weerstand van het lichaam**

De weerstand van het lichaam kan berekend worden en zegt iets over de hoeveelheid water in het lichaam. Dit wordt gedaan door bio-impendance, het sturen van frequenties door het lichaam. Je kan dan berekenen wat de lichaamssamenstelling is.

Je weet nu hoeveel vocht je uit het lichaam mag halen met de dialyse. Dit gedeelte heet het over-hydration deel. De nauwkeurigheid van de meting is echter 1 liter, waardoor je het nog niet precies weet.

Zowel over- als ondervulling is slecht voor het lichaam omdat het voor overbelasting van het hart zorgt. Daarom wordt gecontroleerd op lichaamssamenstelling en niet op lichaamsgewicht.

Iemand die niet meer plast mag nog maar 750 cc per dag drinken, dit is inclusief yoghurt en soep.

**PD vs HD**

De PD survival is hoger dan de HD survival.

Van PD naar HD is beter dan andersom. Ook is PD goedkoper.

Een nadeel van PD; na 3-5 jaar gaat je buikvlies verouderen. De wachttijd voor een nieuwe nier is in Nederland echter 4,5-5 jaar wanneer je geen levende donor hebt.

Wanneer je 6x per week 8 uur thuis dialyseert staat dit bijna gelijk aan een transplantatie.

Bij thuisdialyse lease je het apparaat, de kosten zitten echter in de verpleging. Wanneer je jezelf kunt aanprikken heb je die verpleging niet nodig, dit is dus de ideale situatie.

**Confectie**

Met behulp van een drukgradiënt het water en de opgeloste stoffen verwijderen. Je moet hierbij extra volume toevoegen dat je ook weer onttrekt.

**HDF**

Hemodialyse met toegevoegde filtratiefractie. Maak gebruikt van confectie en diffusie. Je maakt de ultrafiltratie groter en hiervoor geef je schone vloeistof met Na+, K+, en Ca2+ terug.

Je mag maar 1/3 vocht aan het bloed onttrekken, anders wordt het te dik.

Het meest gunstig is het toevoegen van 20 liter substitutievloeistof om complicaties tegen te gaan.

Je wilt albumine niet kwijtraken.

HDF verwijdert meer afvalstoffen dan HD.

**In het ziekenhuis: dialyse vloeistof weer schoon krijgen**

Men gebruikt reverse osmose om het afval uit het dialyse vloeistof te halen. De machine die hiervoor gebruikt wordt heeft nog nooit stilgestaan, omdat je dan kans krijgt op bacteriën. Er wordt continu een geleidbaarheid meting uitgevoerd om de samenstelling van de vloeistof te controleren. In het ziekenhuis is de apotheker eindverantwoordelijk voor dit proces, je diffundeert namelijk deze vloeistof in de bloedbaan en dan wordt het als een medicijn gezien.

**De patiënt**

Een dialyse patiënt heeft:

* Medicatie
* Dieet
* Behandeling

De stoffen die je niet kwijt wil raken, zoals vitamine B12, worden via pillen weer aan de patiënt gegeven. Het valt best mee hoeveel stoffen je kwijtraakt, omdat de meeste eiwitten boven de 50.000 kD zitten en dus niet via dialyse worden verwijderd.

Een gemiddelde patiënt slikt 10-12 tabletten per dag.

Tot nu toe kan hemodialyse pas 5-10% van de nierfunctie overnemen wanneer in het centrum gedialyseerd wordt. Bij thuisdialyse liggen deze percentages iets hoger.

**Patricia Dankers**

**Huidige nier therapieën**

Transplantatie, maar er is een donor tekort en verder zal de nier na 5-10 jaar na de transplantatie weer achteruit gaan.

Dialyse, maar dit zal het bloed slechts voor een gedeelte zuiveren.

**Nieuwe strategieën**

Tissue engineering, in vitro productie, verbeteren van de dialyse.

Drug delivery, in vivo regeneratie, verbeteren van de transplantatie.

**Biologische Kunstnier**

We willen middelgrote moleculen(0,5-60 kD) beter uit het bloed kunnen halen. Dit willen wij doen door een dialyse membraan te maken waarop niercellen zitten die toxische stoffen kunnen binden en voedingstoffen kunnen teruggeven.

De proximale tubulus moet dus worden nagebootst. De cellen die hier zitten resorberen water en belangrijke moleculen, ze scheiden eiwitgebonden afvalstoffen uit en produceren vitamine D.

**Bioartificial tubule device**

Hierin zitten de niercellen. Bloed stroomt door hollow fibers en er wordt ultrafiltraat gevormd. In de cartridge stroomt het ultrafiltraat door de buis met niercellen en zit het bloed om die buis heen. Zo kan terugresorptie naar het bloed van water en belangrijke stoffen zoals glucose en vitamines plaatsvinden.

**Renal Assist Device (RAD)**

Na 1 week waren de cellen nog goed, dit houdt in dat ze gepolariseerd waren dus aan ieder kant verschillend. Na 4 weken verloren de cellen hun polarisatie en microvilli. Dit wil je tegengaan. Daarom moet er een biomateriaal scaffold gemaakt worden waarop cellen hun functie niet verliezen.

**Uitdagingen**

* Welke materialen? Vorm, oppervlakte eigenschappen, biocomptabiliteit
* Welke cellen? Adulte stamcellen, embryonale stamcellen, cellijnen
* Welke signalen? Groeifactoren, ECM, kweekprotocol, bioreactoren

**David Humes**

**Bio-Artificial Kidney (BAK)**

Hij was de eerste onderzoeker die in 1999 het tubulaire deel van de nier wilde nabootsen in het dialyse apparaat. Hij gebruikte polysulfon als biomateriaal en dit bleek geen optimaal milieu te vormen voor cel hechting. Op polysulfon verloren de cellen namelijk hun functie.

**Bio-artificial Renal Epithelial Cell System (BRECS)**

Recentelijk (2012) onderzoek van Humes naar cellen die gezaaid en gekweekt kunnen worden in een device en die vervolgens kunnen worden ingevroren voor later gebruik.

**ZO-1**

Is een marker eiwit voor polariatie en het vormen van een monolaag.

**BioKid**

Een membraan waarin bepaalde stoffen zijn gestopt die bijvoorbeeld zorgen voor celhechting.

Je wilt zoveel mogelijk vrij uremische toxines in je bloed, omdat de gebonden toxines eiwitten bevatten die je niet kwijt wil.

**Supramoleculaire biomaterialen**

*Biomateriaal:* Een niet levend materiaal dat gebruikt wordt in een medisch apparaat en dat interactie heeft met biologische systemen.

*Biocompatibiliteit:* Het vermogen van een materiaal om een juiste reactie te geven in een specifieke applicatie.

Van laag naar hoog dynamisch:

Vaste fibreuze materialen 🡪 hydrogels 🡪 complexen in oplossing

*Natuurlijke ECM:* Is een bio-actieve hydrogel met structurele fibers en oplosbare factoren

*Supramoleculaire chemie:* Is de chemie achter de covalente bindingen. Dit zijn interacties tussen moleculen, zodat iets nieuws kan worden gebouwd. Denk hierbij aan het bouwen van nieuwe structuren met behulp van lego blokjes.

*Ureido-Pyrimidinone (UPy)*

UPy’s vormen 4 waterstofbruggen met elkaar waardoor ze kunnen werken als een soort klittenband. Via UPy’s kun je op die manier van een vloeistof naar een flexibel materiaal.

Twee kanten:

* Anti-fouling, niet celhechtend: hierlangs stroomt het bloed
* Fouling, celhechtend: hierlangs stroomt de pre-urine.

Wanneer je Gelatine toevoegt aan PEG-UPy maak je celhechting in monolaag op de anti-fouling kant mogelijk.

**Drugs delivery**

Je brengt een gel met medicijnen aan op de nier.

BPM-7 is anti-inflammatory en anti-fibrotic.

Macrofagen zijn een maat voor inflammatie.

Myoblasten zijn een maat voor fibrose.

**Model van een zieke nier**

In de nier van het proefdier wordt de nierveen en nierarterie afgeknepen met een klem, hierdoor ontstaat ischemie. Na een tijdje wordt het bloed weer toegelaten, dit heet reperfusie. De nier is dan beschadigd.