

University of Groningen

## New roles for renin in heart failure and cardio-renal interaction

Schroten, Nicolas

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Schroten, N. (2015). *New roles for renin in heart failure and cardio-renal interaction*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### DUTCH SUMMARY

Ons vaatstelsel is goed te vergelijken met een geavanceerde CV installatie, waarbij onze organen de radiatoren zijn, het hart de pomp en de nieren de overloopketel met ingebouwd filter. Afhankelijk van het weer moet de pomp meer of minder pompen om de radiatoren van voldoende warmte te voorzien. Maar ook de hoeveelheid water in de installatie is van belang. Is er te weinig water, dan moet de pomp extra hard werken om alle radiatoren van warmte te voorzien. Maar is er teveel water dan kan de druk in de ketel teveel worden.

In ons lichaam is het niet anders. Afhankelijk van de inspanning die we leveren, moet er meer of minder bloed naar onze organen. Een goede samenwerking van hart en nieren is hierbij van levensbelang. Een verkeerde afstemming van beide kan echter zorgen voor een te hoge of lage bloeddruk en daardoor schade aan de organen. De communicatie tussen de organen gebeurt onder andere door hormonen. Een belangrijk hormoon, dat in de nier gemaakt wordt, is renine. Als de bloeddorstrooming in de nier daalt, wordt er extra renine uitgescheiden. Renine activeert vervolgens verschillende andere hormonen, waardoor de bloeddruk toeneemt. Bij sommige mensen is de CV echter verkeerd afgesteld en wordt er teveel renine uitgescheiden, waardoor er continu een te hoge druk in de installatie is. In dit proefschrift worden enkele onderzoeken beschreven, die we verricht hebben om een beter begrip te krijgen van de rol die renine speelt in de samenwerking tussen hart en nieren.

Het hormoon renine is al ruim 100 jaar geleden voor het eerst beschreven, waarbij gezien werd, dat extracten uit de nier (ren betekent nier in het Latijn) de bloeddruk konden verhogen. Het duurde echter nog jaren voordat de mechanismen werden ontdekt waarmee renine de bloeddruk verhoogde. Een belangrijk hormoon dat aangezwengeld wordt door renine, is angiotensine. Veel van de medicijnen die gebruikt worden om hart- en nierziekten te behandelen, blokkeren de effecten de angiotensine. Hierdoor wordt de bloeddruk en de druk in de nieren verlaagd. In de afgelopen jaren is echter gebleken, dat er nog veel meer hormonen zijn, die door renine aangezwengeld worden en dat het blokkeren van angiotensine weer zorgt voor verhoging van andere hormonen. Sommige hiervan zijn schadelijk, andere hebben juist een gunstig effect. In hoofdstuk 2 vatten we

de de medische literatuur samen over de nieuwste ontdekkingen op dit gebied. Een van de meest interessante ontdekkingen is een receptor, die specifiek renine kan binden en daardoor signalen aan de cellen afgeeft. Voorheen werd gedacht, dat renine zelf geen direct effect had op cellen, maar alleen via het activeren van andere hormonen. De exacte effecten die deze receptor teweeg brengt, moeten echter nog verder onderzocht worden.

Dat renine belangrijk is bij mensen met hart- en vaatziekten, is al langer duidelijk, maar of een verhoogd renine onafhankelijk van de bloeddruk ook schadelijk kan zijn in gezonde mensen, was voornamelijk onvoldoende uitgezocht. In hoofdstuk 3 beschrijven we onderzoeken, waarbij ca 6000 gezonde mensen om de 3-4 jaar gecontroleerd werden op de polikliniek. In totaal werden ze ruim 10 jaar gevolgd, waarbij bleek dat bij mensen met zonder bloeddrukmedicijnen, maar wel een hoog renine iets vaker hart- en vaatziekten ontwikkelden. In hoofdstuk 4 werd in een vergelijkbare groep ook onderzocht of een hoog renine gepaard ging met een snellere achteruitgang in nierfunctie. Dit bleek niet het geval. Er was bij aanvang van de studie wel een relatie tussen slechtere nierfunctie en een hoog renine, maar mensen met een hoog renine vertoonden geen versnelde achteruitgang.

In hoofdstuk 5 beschrijven we een onderzoek waarbij, we de nierfunctie in ruim 100 patiënten met hartfalen gemeten hebben met een geavanceerde techniek, waarbij we zowel de bloeddorstrooming van de nier als ook de filtratiesnelheid van het bloed konden meten. Deze patiënten werden enkele jaren later weer opgeroepen voor een onderzoek. Een aanzienlijk deel van de patiënten was helaas inmiddels overleden, waaruit maar weer eens blijkt hoe ernstig ziek patiënten met hartfalen zijn. In de patiënten die wel voor controle konden komen bleek de nierfunctie redelijk behouden. Verder bleek, dat vooral de bloeddorstrooming in de nier bepalend was voor de filtratiesnelheid en dat een achteruitgang van bloeddorstrooming gepaard ging met een verminderde filtratiesnelheid. Dit is in tegenstelling tot gezonde mensen, die ondanks veranderingen in bloeddorstrooming de filtratie redelijk constant kunnen houden. Een achteruitgang in nierfunctie bij patiënten met hartfalen lijkt dus meer een uiting van verslechterde circulatie dan van nierschade.

In hoofdstuk 6 wordt een onderzoek gepresenteerd waarbij patiënten met hartfalen en nierfunctiestoornissen een renine remmer of neppil (placebo) kregen voorgeschreven gedurende 6 maanden. Zowel de arts als de patiënt wisten niet wie het echte medicijn kreeg. Hiermee konden we objectief bestuderen of dit een verbeterde doorbloeding van de nier zou geven. Immers renine zorgt via angiotensine voor een vernauwing van de bloedvaten in de nier om de filtratiedruk te verhogen. Helaas bleek dat patiënten met een renine remmer wel een daling in de filtratiedruk en –snelheid kregen, maar geen verbetering van de bloeddorstrooming. De studie werd dan ook voortijdig beëindigd.

Tot slot hebben we onderzocht of vitamine D renine kan verlagen in patiënten met hartfalen. Patiënten met hartfalen hebben immers meestal een fors verhoogd renine en hoe hoger het renine hoe slechter de prognose. Verder blijkt uit grote observationele studies dat patiënten met een laag vitamine D vaker hart- en vaatziekten krijgen. In dierexperimenten werd reeds door anderen aangetoond dat vitamine D de vorming van renine kan remmen of dit echter bij mensen ook zo werkt en met name of dit lukt bij patiënten met hartfalen die al veel medicijnen krijgen die een effect hebben op het renine was onduidelijk. In hoofdstuk 7 beschrijven we een studie waarbij 101 hartfalen patiënten geloot werden naar 6 weken behandeling met vitamine D of geen extra behandeling. Bij aanvang bleek het gemiddelde vitamine D gehalte bij de patiënten duidelijk verlaagd en het renine verhoogd. De patiënten die vitamine D kregen lieten vervolgens een duidelijk stijging van vitamine D in het bloed zien en een lichte daling van het renine, terwijl bij patiënten die geen vitamine D kregen het renine alleen maar verder toenam. Derhalve lijkt het dat vitamine D supplementen een gunstig effect zouden kunnen hebben bij patiënten met hartfalen. Deze studie was echter te kort en te klein om aan te kunnen tonen of hiermee de overleving en ziektelast te verbeteren is.

Concluderend speelt renine een zeer belangrijke rol in de relatie tussen hart en nieren. De laatste tijd zijn er zowel nieuwe inzichten gekomen over de verschillende mechanismen waardoor renine zijn invloed uitoefent, maar zijn er ook nieuwe medicijnen die in kunnen grijpen op de verschillende hormonen die door renine aangezwengeld worden en nieuwe manieren om renine zelf te remmen. Wel is voorzichtigheid geboden bij het remmen van renine, omdat het niet in alle gevallen een gunstig effect heeft. De verschillende nieuwe medicijnen geven ons de gelegenheid om per patiënt een verschillende aanpak te kiezen die het best geschikt is, echter alvorens we dit kunnen bereiken moet er nog veel uitgezocht worden over de beste balans tussen de verschillende hormonen.

