

University of Groningen

## Lipids, inflammation, and the Renin-Angiotensin System

Harst, Pim van der

**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:*

2006

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

*Citation for published version (APA):*

Harst, P. V. D. (2006). *Lipids, inflammation, and the Renin-Angiotensin System*. 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.*



**SAMENVATTING EN  
TOEKOMSTPERSPECTIEF**



## Samenvatting en Toekomstperspectief

Verminderde functie van de binnenbekleding van een bloedvat (endotheel) wordt tegenwoordig gezien als één van de vroegste veranderingen in de ontwikkeling van aderverkalking.<sup>1,2</sup> In **Deel I, hoofdstuk 1**, beschrijven we de verschillende onderzoekstechnieken die bestaan om de functie van het endotheel te kunnen meten. Daarnaast geven we een overzicht van de studies die gedaan zijn naar het effect van angiotensine convertende enzymen (de zogenaamde ACE remmers; bloeddruk verlagende medicijnen) en statines (cholesterol verlagende medicijnen) op de verandering van de endotheelfunctie. Voor één bepaalde ACE remmer (quinapril) bestaat aanzienlijk experimenteel bewijs dat deze gunstig werkt op het endotheel. Studies die gedaan zijn met statines suggereren veelal dat het verlagen van een te hoog cholesterol een gunstig effect heeft op de functie van het endotheel.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de resultaten van onze studie naar de gevoeligheid van bloedvaten (arteria thoracica interna) voor de stof angiotensine II. Angiotensine II is een molecuul die in het lichaam voorkomt en van belang is voor de bloeddrukregulatie en waterhuishouding. Wij hebben ontdekt dat de gevoeligheid van een bloedvat voor angiotensine II een voorspeller is voor het risico dat iemand loopt op het optreden van een ernstig probleem met het hart of de bloedvaten. Maar liefst 78 procent van alle nieuwe hart- en vaatziekten ontstonden in patiënten die relatief ongevoelig waren voor toediening van angiotensine II. Daarnaast was deze ongevoeligheid voor angiotensine II ook gerelateerd aan een significant hogere bloeddruk en de neiging tot verhoogde activiteit van serum en lokale ACE. Helaas kan deze studie niet gebruikt worden om het betrokken mechanisme van de geobserveerde relaties te ontrafelen. Theoretisch zou deze associatie kunnen berusten op een verminderde expressie van de receptor voor angiotensine II (type 1), of door een afgenomen signaal transductie cascade die plaats vindt na het binden van angiotensine II aan de receptor. De regulatie van angiotensine receptoren is complex en de mate van expressie is het uiteindelijke gevolg van een delicate balans tussen stimulerende en remmende factoren. Zo is angiotensine II zelf bijvoorbeeld een bekende factor verantwoordelijk voor het verminderen van receptor expressie (downregulation). Dit regulatie proces is ook wel bekend als agonist geïnduceerde receptor downregulation. Het is aantrekkelijk te speculeren dat verhoogde spiegels van angiotensine II in het lichaam tot gevolg hebben dat de receptor expressie verminderd. Hierdoor kan het bloedvat buiten het lichaam niet meer zo goed responderen op aangeboden angiotensine II.

Een verminderde nierfunctie is ook geassocieerd met een toename in het optreden van hart- en vaatziekten. Dit vormde de reden om in **hoofdstuk 3** te onderzoeken of een verminderde nierfunctie te maken heeft met systemische veranderingen in de gevoeligheid van bloedvaten op angiotensine II, veranderingen in de functionaliteit van het endotheel en tekenen van ontsteking (C-reactive protein en solubile intercellular adhesion molecule 1). In tegenstelling tot een soortgelijk onderzoek in patiënten met een verhoogde bloeddruk,<sup>3</sup> konden wij in patiënten met aderverkalking van de kransslagader geen enkele

relatie ontdekken tussen nierfunctie en de functionaliteit van het endotheel. Daarnaast konden we geen relatie vinden tussen nierfunctie en bloedvat gevoeligheid voor angiotensine II, serum ACE activiteit of met C-reactive protein en soluble intercellular adhesion molecule 1. Deze studie heeft duidelijk gemaakt dat de ware relatie tussen nierfunctie en systemische vaatfunctie veel gecompliceerder ligt dan eerst gedacht werd.

In **hoofdstuk 4** hebben we de waarde onderzocht van de twee ontstekingsmarkers (C-reactive protein en soluble intercellular adhesion molecule 1) voor het voorspellen van het optreden van nieuwe hart- en vaatproblemen in patiënten die een coronaire bypass operatie kregen. Wij vonden dat een C-reactive protein waarde boven de mediaan (1,9 mg/l) gerelateerd was met een hoger risico op het ontstaan van nieuwe hart- en vaatziekten. Hoge spiegels van C-reactive protein in het bloed waren geassocieerd met een driemaal verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen, zelfs na correctie voor conventionele risicofactoren. Interessant is dat blootstelling van bloedvaten (uitgenomen uit het lichaam) aan C-reactive protein ook leidt tot een verhoging van het aantal angiotensine type 1 receptoren. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat C-reactive protein tevens verhoogde bloedvat vernauwing (neointima formatie) geeft na halslagader dotterbehandeling (angioplastiek).<sup>4</sup> Blootstelling van vasculaire spiercellen in het laboratorium aan cholesterol geeft ook een sterke verhoging van angiotensine type 1 receptoren.<sup>5,6</sup> Deze gegevens vormden de aanleiding om in **hoofdstuk 5** te onderzoeken wat de effecten van cholesterol en C-reactive protein in het bloed waren op vaatreacties onder invloed van angiotensine II in mensen. Wij konden aantonen dat in patiënten met een verhoogd cholesterol of een verhoogd C-reactive protein de reactie op angiotensine II versterkt was. Opvallend was dat juist de combinatie van zowel verhoogd cholesterol als verhoogd C-reactive protein tot een dramatisch versterkte vaatreactie op angiotensine II leidde. Ons onderzoek suggereert dat een verhoogd C-reactive protein en een verhoogd cholesterol samenwerken op de bloedvat gevoeligheid voor angiotensine II. Een typische situatie van neurohormonale activatie en verhoogde spiegels van angiotensine II bestaat in patiënten met chronisch hartfalen.

In **hoofdstuk 6** hebben we in hartfalen patiënten gekeken naar de lengte van telomeren van circulerende ontstekingscellen (leukocyten). Angiotensine II is een belangrijke veroorzaker van oxidatieve stress.<sup>7,8</sup> Oxidatieve stress is op zijn beurt weer een belangrijke veroorzaker van versnelde telomeer verkorting (een maat voor biologische veroudering).<sup>9-11</sup> Verhoogde ontstekingsactiviteit en verhoogde turnover van leukocyten zijn eveneens factoren die associëren met verkorte telomeren. Aangezien hartfalen in het algemeen ook een leeftijdsgerelateerde aandoening is, geassocieerd met oxidatieve stress en ontsteking, hypothetiseerden wij dat in patiënten met chronisch hartfalen de lengte van telomeren verkort zou zijn. Dat dit waar is, hebben we aangetoond in een grote hartfalen populatie van 620 patiënten. In vergelijking met 183 gezonde personen die qua leeftijd en geslacht gemiddeld overeen kwamen met de hartfalen patiënten was de lengte van telomeren aanzienlijk korter in patiënten met hartfalen. Telomeer lengte was ook gerelateerd aan de ernst van het hartfalen. In patiënten met hartfalen en daarnaast nog vaatlijden, atherosclerose, was de lengte van de telomeren zelfs nog korter. Aangezien dit

onderzoek transversaal was kunnen we op dit moment nog geen conclusie trekken over oorzaak en gevolg in deze studie. Desalniettemin opent deze studie een nieuwe weg voor toekomstig cardiovasculair onderzoek en is het één van de belangrijkste ontdekkingen in dit proefschrift.

In **Deel II**, hebben we onderzoek verricht naar de effecten van 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme-A inhibitors (statines) in de aanwezigheid van een geactiveerd renine-angiotensine systeem en ontsteking. Recent bewijs suggereert dat intensieve lipiden verlagende therapie met hoog gedoseerde statine een significant klinisch voordeel heeft boven matige lipiden verlagende therapie.<sup>12,13</sup> Of dit te maken heeft met dosisafhankelijke effecten op de vaatfunctie door statine behandeling was onbekend.

In **hoofdstuk 7** hebben we de humane endotheelfunctie en vasculaire gevoeligheid voor angiotensine II onderzocht in vaatmateriaal dat overblijft na coronaire bypass chirurgie. Patiënten werden gerandomiseerd naar lage of hoge dosering atorvastatine (10 of 80 g), of placebo. Endotheel afhankelijke vaatverwijding kon worden verbeterd met atorvastatine behandeling, maar duidelijk beter met hoge dosering. Verbetering van de endotheelfunctie ging in deze patiënten gepaard met vermindering van de gevoeligheid voor angiotensine II. Dit lijkt in contrast met onze eerdere observatie (**hoofdstuk 2**), maar zou het gevolg kunnen zijn van de statine of downregulatie van de angiotensine type 1 receptor door cholesterol verlaging. We moeten waarschijnlijk onderkennen dat er een bepaalde balans bestaat tussen factoren die de receptor expressie reguleren en uiteindelijk resulteren in verhoogde of verminderde vaat gevoeligheid voor angiotensine II. Deze bevindingen vereisen aanvullend onderzoek. Desalniettemin, de verbetering van endotheelfunctie bij statine gebruik kan een belangrijke basis vormen voor het mogelijke mechanisme resulterend in klinisch voordeel van intensive cholesterol verlagende therapie in coronairlijden.

Behalve cholesterol verlagen statines ook ontstekingsactiviteit. Wat echter nog niet bekend was, is of deze gunstige effecten van statines irreversibel zijn. Het zou kunnen dat statines de genezing van het bloedvat bevorderen waardoor ontstekingsactiviteit langdurig, ook na het staken van statines, afgenomen is. Om ethische redenen hebben we in **hoofdstuk 8** alleen patiënten onderzocht die volgens de huidige richtlijnen niet in aanmerking komen voor statine therapie. We hebben in deze patiënten onderzocht wat er gebeurde wanneer statine behandeling gestaakt werd. Bij patiënten die na vier jaar behandeling met statine stakten, stegen de cholesterol en de C-reactive proteïn spiegels binnen drie maanden terug naar de waarden die ze hadden voor behandeling. Opmerkelijk was dat de mate van stijging van het C-reactive proteïn niet gerelateerd was aan de mate van stijging van het cholesterol. Deze gegevens vormen wellicht een mechanistische verklaring voor de snelle verhoging van het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen wanneer patiënten hun medicatie niet meer innemen.

Naast de vermindering van de cholesterol en C-reactive proteïn spiegels komt er steeds meer bewijs voor andere potentieel relevante gunstige effecten van statine behandeling.<sup>14</sup> Deze effecten zouden ook gunstig kunnen zijn op de vaatproblemen die kunnen ontstaan na het inbrengen van een stent. Een

bloedvat kan na het inbrengen van een stent weer opnieuw vernauwen (in-stent restenose). Daarom hebben we in **hoofdstuk 9** onderzocht of statines ook de vaatfunctie gunstig beïnvloeden na het plaatsen van een stent. We hebben dit experiment uitgevoerd in een diermodel waarbij een stent in de hoofdslagader van een rat geplaatst werd. Aangezien bekend is dat angiotensine II oxidatieve stress en neointima formatie versterkt, is angiotensine II toediening extra ongunstig na het plaatsen van een stent.<sup>15</sup> We hebben daarom ook het effect van statine therapie in de aanwezigheid van hoge spiegels angiotensine II in dit diermodel getest. We vonden inderdaad dat angiotensine II infusie de mate van in-stent restenose verergerde en de endotheelfunctie verslechterde. Statine therapie was echter effectief in het verminderen van in-stent restenose in zowel de aanwezigheid als de afwezigheid van hoge spiegels angiotensine II. De vermindering van in-stent restenose door statine behandeling ging gepaard met een verbetering van de endotheelfunctie. Onze observatie dat statine therapie, zelfs in een vijandige omgeving met hoge spiegels van angiotensine II, effectief is om restenose te verminderen is belangrijk en rechtvaardigt verder onderzoek. Deze bevindingen suggereren ook dat statine behandeling effectief zou kunnen zijn in patiënten met een geactiveerd renine-angiotensine systeem. Chronisch hartfalen patiënten badineren met een sterk geactiveerd renine angiotensine systeem.

We hebben daarom in **hoofdstuk 10** een literatuur onderzoek verricht naar het bestaande bewijs voor statine behandeling in patiënten met chronisch hartfalen. Omdat statines oorspronkelijk ontwikkeld waren als cholesterol verlagende medicijnen hebben we in eerste instantie gezocht naar studies die de relatie tussen cholesterol en hartfalen beschreven. Tot onze verbazing beschreven de meeste studies dat juist een laag (in plaats van een hoog) cholesterol consequent geassocieerd werd met een toegenomen sterfte onder hartfalen patiënten. Daarnaast vonden we 47 placebo gecontroleerde klinische studies gericht op het effect van statine behandeling in verschillende patienten categorieën. In totaal werden meer dan 100.000 patiënten in studieverband onderzocht. Hartfalen patiënten werden echter systematisch buiten deze grote studies gelaten. Enkele kleine onderzoeken die naar de effectiviteit van statine behandeling in chronisch hartfalen hebben gekeken, hebben nooit sterfte gerapporteerd. De metingen die wel verricht zijn waren meestal ten gunste van statine behandeling. Wij vinden daarom dat het effect van statine behandeling nog onderzocht moet worden in hartfalen patiënten. Om te voorspellen of statines wel of niet gunstig zouden kunnen zijn in patiënten met hartfalen hebben we de literatuur op een rijtje gezet die werkingsmechanismen beschrijven van statine behandeling die gunstig en ongunstig voor hartfalen zouden kunnen zijn en waar we rekening mee moeten houden. Drie gedachtegangen voorspellen een ongunstig effect van statine behandeling. Ten eerste, zoals gezegd, lager cholesterol is bij herhaling gerelateerd aan slechtere prognose in hartfalen. Mogelijk hangt dit samen met de neutraliserende werking van cholesterol op cardiodepressieve en schadelijke bacteriële endotoxines. Ten tweede, statines interfereren met de enzymatische isopentenylatie van Sec-tRNA, resulterend in een te kort aan noodzakelijke selenoproteïnes. Ten derde, statines kunnen juist in de situatie van chronisch hartfalen door de remming van ubiquinone (co-enzyme Q10) de mitochondriale functie van hartspiercellen nadelig beïnvloeden. Aan de andere kant stapelt het bewijs zich snel op waaruit

een gunstige werking van statines in hartfalen voorspeld moet worden. Ten eerste suggereren veel dierexperimentele studies een gunstig effect van statines op de linker ventrikel functie van het hart. Ten tweede, gunstige effecten van statines zijn ontdekt in patiënten die geen hartfalen hebben, bijvoorbeeld de verbetering van vaatfunctie, de vermindering van atherosclerose en de vermindering van linker ventrikel hypertrofie. Deze effecten zouden ook gunstig kunnen zijn in patiënten met hartfalen. Ten derde klinische studies specifiek in hartfalen patiënten zijn weliswaar retrospectieve post-hoc analyses van grote studies of kleine studies met surrogate eindpunten, maar voorspellen wel een gunstig effect van statine behandeling. Momenteel zijn er twee grote studies aan de gang die het effect van statine behandeling in hartfalen onderzoeken en het is wachten op die uitkomsten om een definitief oordeel te kunnen vellen.<sup>16,17</sup>

## Referenties

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002 December 19;420(6917):868-74.
2. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 January 14;340(2):115-26.
3. Perticone F, Maio R, Tripepi G, Zoccali C. Endothelial Dysfunction and Mild Renal Insufficiency in Essential Hypertension. *Circulation* 2004 August 2.
4. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P, Li RK, Mickle DA, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003 April 8;107(13):1783-90.
5. Li Y, Zhu H, Kuppusamy P, Roubaud V, Zweier JL, Trush MA. Validation of lucigenin (bis-N-methylacridinium) as a chemiluminescent probe for detecting superoxide anion radical production by enzymatic and cellular systems. *J Biol Chem* 1998 January 23;273(4):2015-23.
6. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997 January 21;95(2):473-8.
7. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997 February 4;95(3):588-93.
8. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated Hypertension in the Rat Increases Vascular Superoxide Production via Membrane NADH/NADPH Oxidase Activation. Contribution to Alterations of Vasomotor Tone. *J Clin Invest* 1996 April 15;97(8):1916-23.
9. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 December 7;101(49):17312-5.
10. Von Zglinicki T, Saretzki G, Docke W, Lotze C. Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Exp Cell Res* 1995 September;220(1):186-93.
11. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002 July;27(7):339-44.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004 March 8;NEJMoa040583.
13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 April 7;352(14):1425-35.
14. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005 September 5;96(5A):24F-33F.
15. Daemen MJ, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991 February;68(2):450-6.
16. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, Waagstein F, Wedel H, Wessman P, Wikstrand J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005 October;7(6):1059-69.
17. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, Nicolosi GL, Porcu M, on behalf of the GISSI-HF investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004 August;6(5):635-41.



