

University of Groningen

Diet-sensitive prognostic markers for cardiovascular and renal disease

Riphagen, Ineke Jowanna

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:
2016

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

Citation for published version (APA):

Riphagen, I. J. (2016). *Diet-sensitive prognostic markers for cardiovascular and renal disease*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

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

Inleiding

De afgelopen decennia is het aantal patiënten met hart- en vaatziekten en chronische nierschade gestaag toegenomen. Deze aandoeningen behoren op dit moment dan ook tot de meest voorkomende doodsoorzaken wereldwijd. De belangrijkste oorzaak voor de stijging van het aantal patiënten met hart- en vaatziekten en chronische nierschade is het steeds vaker voorkomen van leefstijl gerelateerde ziekten zoals overgewicht (obesitas), ouderdomssuikerziekte (type 2 diabetes) en hoge bloeddruk (hypertensie).

Het ontstaan van hart- en vaatziekten en chronische nierschade is een complex proces waarbij meerdere risicofactoren een rol spelen. Voeding speelt hierbij een heel belangrijke rol. Het is daarom van groot belang dat er gezocht wordt naar mogelijkheden om met behulp van het aanpassen van voedingsgewoonten het ontstaan van hart- en vaatziekten en chronische nierschade te voorkomen. In dit proefschrift onderzoeken we verschillende mechanismen die een rol spelen bij het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en chronische nierschade. We richten ons daarbij in het bijzonder op enkele mechanismen die we met behulp van voeding zouden kunnen beïnvloeden.

Voorspellen van nierfunctieverlies in patiënten met type 2 diabetes

Er is een wereldwijde toename van het aantal patiënten met chronische nierschade. Type 2 diabetes is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van chronische nierschade. Mede door de sterke toename van het aantal patiënten met type 2 diabetes is de verwachting dat ook het aantal patiënten met chronische nierschade verder zal toenemen. Eén van de eerste tekenen van chronische nierschade is het verlies van het eiwit albumine in de urine (albuminurie). In een later stadium treedt nierfunctieverlies op en in een klein deel van de patiënten verslechtert de nierfunctie dusdanig dat dialyse en/of niertransplantatie noodzakelijk is. Bovendien hebben patiënten met chronische nierschade een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Om deze complicaties te voorkomen is het vroegtijdig opsporen van diabetespatiënten met een hoog risico op chronische nierschade van groot belang.

De afgelopen jaren zijn in de algemene bevolking verschillende modellen ontwikkeld die gebruikt kunnen worden om het risico op chronische nierschade te voorspellen. Patiënten met type 2 diabetes en albuminurie hebben echter ook een verhoogd risico om te overlijden voordat de nierfunctie dusdanig verslechtert dat nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is. De bestaande modellen houden hier echter geen rekening mee. In **hoofdstuk 1** hebben we onderzocht of het uitmaakt om rekening te houden met het risico op vroegtijdig overlijden als we het 10-jaars

risico op albuminurie en nierfunctieverlies in patiënten met type 2 diabetes willen voorspellen. In dit hoofdstuk hebben we laten zien dat dit inderdaad uitmaakt. Als geen rekening wordt gehouden met het risico op vroegtijdig overlijden zal dit leiden tot een overschatting van het risico op nierfunctieverlies.

Daarnaast blijkt het dat het, zelfs als we rekening houden met het risico op vroegtijdig overlijden, moeilijk blijft om met behulp van de klassieke risicofactoren goed te voorspellen welke diabetespatiënten op de lange termijn albuminurie zullen ontwikkelen. Het is belangrijk om het lange termijn risico op albuminurie en nierfunctieverlies goed te kunnen voorspellen, omdat in dat geval de behandeling van patiënten met een laag risico verlicht kan worden en de behandeling van patiënten met een hoog risico juist geïntensiveerd kan worden. Om die reden is het van belang om te onderzoeken of nieuwe biomarkers de huidige voorspellingen kunnen verbeteren. Tot nu toe zijn er eigenlijk nog geen nieuwe biomarkers gevonden die de voorspellingen aanvullend aan bestaande risicofactoren verbeteren. Omdat het ontstaan van chronische nierschade een complex proces is, waarbij meerdere mechanismen een rol spelen, lijkt het waarschijnlijker dat een combinatie van nieuwe biomarkers, die betrokken zijn bij verschillende onderliggende mechanismen, de huidige voorspellingen zouden kunnen verbeteren.

De effecten van kaliumsuppletie op bloeddruk en water- en zouthuishouding

Hoge bloeddruk is, net als type 2 diabetes, een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en chronische nierschade. Aanpassingen van leefstijl, waaronder verminderde inname van natrium (keukenzout) en verhoogde inname van kalium, zijn effectief gebleken in het verlagen van de bloeddruk.

Eerdere studies suggereren dat een verhoogde kalium inname gepaard gaat met een relatief sterk bloeddrukverlagend effect. Eén eerdere studie suggereert echter dat een verhoogde kalium inname tijdens een natriumbepoort dieet nauwelijks of geen effect heeft op de bloeddruk. Dit suggereert dat er mogelijk een wisselwerking is tussen kalium en natrium inname enerzijds en de bloeddruk en water- en zouthuishouding anderzijds. Deze wisselwerking is echter niet goed beschreven. Daarnaast zijn de effecten van een verhoogde kalium inname op de water- en zouthuishouding onbekend. In **hoofdstuk 2** hebben wij de effecten van kaliumsuppletie, tijdens een volledig gecontroleerd natriumbepoort dieet, op de bloeddruk en water- en zouthuishouding onderzocht in 35 mensen met (pre)hypertensie. We vonden dat kaliumsuppletie de bloeddruk enigszins verlaagde tijdens een natriumbepoort dieet. Deze bloeddrukverlagende effecten van kaliumsuppletie leken echter te worden tegengewerkt door activatie van verschillende mechanismen die betrokken zijn bij

de water- en zouthuishouding, namelijk een verhoogde secretie van vasopressine, activatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem [RAAS] en verhoogde hartslag. Deze mechanismen zijn hoogst waarschijnlijk geactiveerd om de door kalium geïnduceerde bloeddrukdaling tegen te gaan. Het lijkt er dus op dat een verhoogde kalium inname wel degelijk bloeddrukverlagende effecten heeft tijdens zowel een hoge als een lage natrium inname, maar dat als de bloeddruk echt lager wordt, het bloeddrukverlagende effect van kalium wordt tegengewerkt door het activeren van verschillende counterregulerende mechanismen.

Een rol voor vasopressine in het ontstaan van hart- en vaatziekten en nierschade?

Vasopressine (of anti-diuretisch hormoon) speelt een belangrijke rol bij de regulatie van de bloeddruk en waterhuishouding. Als de bloeddruk of het bloedvolume te laag wordt, of de concentratie zout in het bloed te hoog, wordt er meer vasopressine uitgescheiden. Deze verhoogde concentratie van vasopressine zorgt ervoor dat er meer water wordt teruggeresorbeerd in de nieren, waardoor de bloeddruk en het bloedvolume toenemen. Er wordt minder vasopressine uitgescheiden als de concentratie zout in het bloed lager wordt, bijvoorbeeld na het drinken van water, waardoor er minder water wordt teruggeresorbeerd in de nieren. Zo blijft de waterhuishouding in balans.

Naast de rol van vasopressine bij de regulatie van de bloeddruk en waterhuishouding, zou vasopressine ook een rol kunnen spelen bij het ontstaan van hart- en vaatziekten en chronische nierschade. Zo is in verschillende dierexperimentele studies aangetoond dat verhoogde vasopressine concentraties kunnen leiden tot hypertensie en nierschade. Vasopressine zelf is moeilijk te bepalen in het bloed. Copeptin is een stabiele voorloper van vasopressine en wordt in dezelfde concentratie aan de circulatie afgegeven. Copeptin is dus een goede marker voor de vasopressine concentratie in het bloed. In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of copeptin is geassocieerd met het ontstaan van albuminurie en nierfunctieverlies in patiënten met type 2 diabetes. Cross-sectioneel vonden we een positieve associatie tussen de copeptin concentratie en albuminurie en een inverse associatie tussen copeptin en nierfunctie. Met andere woorden: hoe hoger de concentratie copeptin in het bloed, hoe meer albuminurie en hoe lager de nierfunctie van de patiënten met type 2 diabetes op dat moment. Daarnaast vonden we dat de concentratie van copeptin ook geassocieerd was met nierfunctieverlies over een periode van 10 jaar in patiënten die geen RAAS-remmers gebruikten. Deze associatie was zelfs sterker dan de associatie van bekende risicofactoren zoals overgewicht en bloeddruk met nierfunctieverlies. In aanvullende analyses, die niet in het proefschrift zijn opgenomen, bleek echter dat copeptin bovenop de bekende

risicofactoren geen toegevoegde waarde had bij het voorspellen van albuminurie en nierfunctieverlies. In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of copeptin ook is geassocieerd met (cardiovasculaire) mortaliteit in dezelfde groep patiënten met type 2 diabetes. In dit hoofdstuk vonden we dat copeptin geassocieerd was met een verhoogd risico op (cardiovasculaire) mortaliteit. Copeptin had ook in dit geval geen substantieel toegevoegde waarde bij het voorspellen van het risico op mortaliteit bovenop bekende risicofactoren. Deze resultaten zijn, ondanks dat copeptin geen toegevoegde waarde heeft bij risico predictie, toch interessant omdat het vasopressine systeem een beïnvloedbaar systeem is door middel van farmacologische en niet-farmacologische interventies.

Een verhoogde secretie van vasopressine kan door de verhoogde terugresorptie van water in de nieren tevens leiden tot hyponatriëmie, een elektrolytstoornis waarbij de hoeveelheid water verhoogd is ten opzichte van de hoeveelheid natrium in het bloed. Bij patiënten met hartfalen stijgt de concentratie vasopressine in het bloed sterk doordat het effectief circulerend bloed volume te laag is. De verhoogde concentratie vasopressine zorgt er dan voor dat er meer water wordt terug geresorbeerd in de nieren, waardoor het effectief circulerend volume toeneemt. Tegelijkertijd kan hierdoor ook hyponatriëmie ontstaan. Eerdere studies hebben aangetoond dat hyponatriëmie is geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte in verschillende populaties, zoals patiënten met chronische nierschade, hartfalen, maar ook in de algemene bevolking. Hartfalen en verhoogde concentraties van vasopressine in het bloed zijn vaak voorkomende oorzaken van hyponatriëmie en komen beide vaak voor bij patiënten met diabetes. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of de serum natrium concentratie is geassocieerd met mortaliteit in patiënten met type 2 diabetes. Daarnaast hebben we gekeken of deze associatie verklaard zou kunnen worden door copeptin, een marker voor vasopressine, of NT-proBNP, een marker voor hartfalen. We vonden dat een lage serum natrium concentratie, een hoge copeptin concentratie en een hoge NT-proBNP concentratie, onafhankelijk van elkaar, waren geassocieerd met verhoogde (cardiovasculaire) mortaliteit in type 2 diabetes patiënten. De associatie tussen een lage serum natrium concentratie en mortaliteit werd dus niet verklaard door verhoogde secretie van vasopressine of hartfalen. Het is nog onbekend of een lage serum natrium concentratie zelf leidt tot een verhoogd risico op mortaliteit of dat een lage serum natrium concentratie een maat is voor de ernst van ziekten zoals hartfalen.

Vitamine K en vaatverkalking

Vaatverkalking is een ander belangrijk mechanisme dat een rol speelt bij het ontstaan van hart- en vaatziekten en chronische nierschade, in het bijzonder bij patiënten met type 2 diabetes en patiënten met nierziekten. Er zijn veel verschillende factoren die vaatverkalking kunnen bevorderen en remmen. Matrix Gla proteïne (MGP) is een belangrijke remmer van vaatverkalking. Vitamine K is essentieel voor de activatie van MGP. Bij een tekort aan vitamine K (vitamine K insufficiëntie) is een groot deel van het eiwit MGP in zijn inactieve vorm (dp-ucMGP) aanwezig in het bloed. Eerdere studies hebben aangetoond dat hoge concentraties van het inactieve dp-ucMGP zijn geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en mortaliteit. Het is echter niet bekend hoe vaak vitamine K insufficiëntie voorkomt en wat de klinische implicaties hiervan zijn. In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht wat de prevalentie is van vitamine K insufficiëntie, op basis van de plasma dp-ucMGP concentraties, en wat de mogelijke gevolgen voor de gezondheid zijn in een grote op de algemene bevolking gebaseerde cohort studie. In deze studie vonden we dat vitamine K insufficiëntie voorkwam bij 1 op de 3 mensen. De prevalentie van vitamine K insufficiëntie was nog hoger (ongeveer 50%) bij ouderen en patiënten met type 2 diabetes, dan wel hypertensie, nierziekte, of hart- en vaatziekten. Daarnaast vonden we een sterke associatie tussen hoge plasma dp-ucMGP concentraties en verhoogde (cardiovasculaire) mortaliteit.

Vitamine K insufficiëntie komt dus vaak voor en kan serieuze consequenties hebben voor de gezondheid. Een aantal factoren kunnen bijdragen aan een dergelijke functionele vitamine K insufficiëntie, zoals een inadequate inname van vitamine K of een verstoring in het vitamine K 'recycling systeem'. Het meten van vitamine K in het bloed zou een goede maat zijn voor recente inname van vitamine K. In **hoofdstuk 7** hebben we een simpele en snelle LC-MS/MS methode beschreven voor de bepaling van vitamine K₁ en vitamine K₂ in het bloed. Het op deze wijze meten van vitamine K in het bloed kan wellicht relevante informatie geven boven op het meten van functionele markers zoals dp-ucMGP, maar dit dient nog nader te worden onderzocht.

Conclusie en toekomstig onderzoek

In dit proefschrift hebben we ons verdiept in verschillende mechanismen die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van hart- en vaatziekten en chronische nierschade en in het bijzonder in mechanismen die we kunnen beïnvloeden met behulp van voeding en voedingsstoffen.

Eén van de mechanismen waar we ons in verdiept hebben, is de water- en zouthuishouding. We hebben laten zien dat kaliumsuppletie de bloeddruk verlaagt

tijdens een natriumbepert dieet in mensen met (pre)hypertensie. Het leek er echter op dat de bloeddruk door deze interventie dusdanig verlaagd werd dat verschillende mechanismen die betrokken zijn bij de water- en zouthuishouding werden geactiveerd om deze bloeddrukverlaging tegen te gaan. Deze informatie is – indien bevestigd in andere toekomstige interventie studies – belangrijk voor de voedingsadviezen over zoutbeperking en verhoogde kalium inname. In deze voedingsadviezen zou dan ook de balans tussen natrium en kalium inname moeten worden opgenomen.

Een ander mechanisme waar we ons in verdiept hebben, is vaatverkalking. MGP is een belangrijke remmer van vaatverkalking die afhankelijk is van vitamine K. We hebben laten zien dat vitamine K insufficiëntie, op basis van plasma dp-ucMGP concentraties, een veel voorkomend probleem is, in het bijzonder bij ouderen en patiënten met aandoeningen zoals type 2 diabetes, hypertensie, hart- en vaatziekten en nierziekten. Daarnaast gaat vitamine K insufficiëntie gepaard met een verhoogd risico op (cardiovasculaire) sterfte. Vitamine K suppletie zou dus een interessante target zijn voor toekomstige interventie studies omdat vitamine K suppletie relatief goedkoop, makkelijk, en veilig lijkt te zijn. Toekomstige studies zijn nodig om de effecten van vitamine K suppletie op het ontstaan van hart- en vaatziekten en chronische nierschade te onderzoeken.

