

# VU Research Portal

## **Pathogenesis and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease**

Nanayakkara, P.W.B.

2008

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Nanayakkara, P. W. B. (2008). *Pathogenesis and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **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.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **Nederlandse samenvatting**

Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste doodsoorzaak van dialysepatiënten en dit beperkt hun levensverwachting sterk. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat milde tot matige nierschade een onafhankelijke risicofactor is voor hart- en vaatziekten. Bekende (traditionele) cardiovasculaire risicofactoren, zoals hoge bloeddruk, hypercholesterolemie (hoog cholesterolgehalte), roken en diabetes mellitus (suikerziekte), verklaren deze oversterfte bij nierpatiënten niet volledig. Er lijken dus andere factoren aanwezig te zijn die een rol spelen bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. In dit proefschrift worden onderzoeken beschreven waarin de invloed van enkele niet-traditionele risicofactoren op het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij nierpatiënten nader is bestudeerd. Veder onderzochten wij de invloed van een meervoudige behandelingsstrategie bestaande uit verlaging van cholesterol, beperking van zuurstofschade (oxidatieve stress) en optimalisatie van B-vitamine-inname op vroege tekenen van vaatschade.

### Niet-traditionele risicofactoren

#### Oxidatieve stress:

Vrije zuurstofradicalen zijn bijproducten van de normale stofwisseling en kunnen cellulaire processen verstoren en schade aan cellen veroorzaken. Toename van zuurstofradicalen, al dan niet gepaard gaande met met afname van antioxidanten (stoffen die zuurstofradicalen neutraliseren) wordt 'oxidatieve stress' genoemd. Oxidatie van bepaalde cholesterolhoudende deeltjes in het bloed (low density lipoproteïne (LDL cholesterol) lijkt een belangrijke rol te spelen in de initiatie van atherosclerose, het proces dat leidt tot vaatvernauwing en vaatafsluiting. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat oxidatieve stress verhoogd is bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij hen een belangrijke rol speelt bij verhoogde risico op hart- en vaatziekten.

#### Adipokines:

Er zijn steeds meer argumenten dat vetweefsel een 'endocrine functie' heeft. Dat wil zeggen dat het weefsel stoffen produceert die elders in het lichaam biologische effecten teweegbrengen. Vetweefsel produceert verschillende stoffen die adipokines worden genoemd. Tot de adipokines behoren de hormonen leptine en adiponectine. Adipokines zouden een belangrijke rol kunnen spelen in de pathofysiologie van ziekten die geassocieerd zijn met obesitas, zoals (neiging tot) suikerziekte en atherosclerose. Aan leptine worden bijvoorbeeld eigenschappen toegedicht die atherosclerose zouden kunnen bevorderen. Adiponectine daarentegen heeft ontstekingsremmende en atherosclerose-remmende eigenschappen. Tegen de verwachting in is de bloedconcentratie van adiponectine verhoogd in patiënten met nierinsufficiëntie. Deze toename wordt slechts gedeeltelijk verklaard door

achteruitgang van de nierfunctie. De bloedconcentratie van leptine is verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie en leptine lijkt een rol te spelen in dialyse-geassocieerde vermagering. De mogelijke functionele rol die deze hormonen spelen in de verhoogde atherogeniciteit in patiënten met nierinsufficiëntie is op dit moment onduidelijk.

#### Homocysteïne en DNA-hypomethylering:

Nierfunctieverlies gaat gepaard met verhoogde bloedconcentraties van het eiwit homocysteïne (een product van stofwisseling van het aminozuur methionine) en van het hieraan gerelateerde eiwit S-adenosylhomocysteïne (SAH). Bekend is dat verhoogde SAH de DNA-methylering {koppeling van methylgroepen (drie waterstofmoleculen gekoppeld aan een koolstofmolecuul) aan het DNA-molecule} kan remmen. Bij dialyse patiënten is in eerder onderzoek verlaagde methylering van DNA (hypomethylering) aangetoond. DNA-hypomethylering is mogelijk geassocieerd met een verhoogde kans op hart en vaatziekten. Of er een associatie is tussen mild tot matig nierfunctie verlies en DNA-hypomethylering is onbekend.

#### Asymmetrisch Dimethylarginine (ADMA):

Stijging van een van de natuurlijke afbraakproducten van eiwitten, ADMA (Asymmetrisch Dimethylarginine) is mogelijk mede verantwoordelijk voor het toegenomen risico op hart- en vaatziekten bij dialysepatiënten. ADMA is een remmer van NO (nitric oxide; stikstofmonoxide) en veroorzaakt daardoor een verstoorde werking van de cellen van de binnenbekleding van de bloedvaten, het endotheel. De rol van verhoogd ADMA in het ontstaan van hart- en vaatziekten bij milde tot matig nierinsufficiëntie is onduidelijk.

#### Surrogaateindpunten van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie

De dikte van de slagaderwand wordt vooral bepaald door de mate van aderverkalking (atherosclerose). Uit meerdere studies is gebleken dat er een verband bestaat tussen de vaatwanddikte (intima-media-dikte) in de halsslagader en de mate van aderverkalking op andere plaatsen in het lichaam. Dit verband is zowel in de algemene populatie als in patiënten met nierinsufficiëntie aangetoond. Veel van de bovengenoemde risicofactoren veroorzaken een verstoorde werking van de cellen van de binnenbekleding van de bloedvaten (endotheeldisfunctie). Adequate functie van het endotheel kan onder andere gemeten worden door endotheel-afhankelijke vaatverwijding van arteria brachialis (de slagader naar de onderarm), gemeten met ultrageluidreflecties (ultrasonografie). Er zijn duidelijk

aanwijzingen dat endotheeldisfunctie samenhangt met hoge kans op ontwikkeling van hart- en vaatziekten.

### Opbouw van het proefschrift:

#### Anti-oxidant Therapy In Chronic renal insufficiency (ATIC) studie:

Wij hebben de laatste jaren een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek verricht bij 93 patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (gemeten aan een glomerulaire filtratiesnelheid van 15-70 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>; normaal is deze waarde rond de 100 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>) De actief behandelde groep werd behandeld met een cholesterolverlager (pravastatine 40mg). Na 6 maanden werd het anti-oxidatieve vitamine E (300mg/dag) toegevoegd. Na 12 maanden werd homocysteïneverlagende therapie bestaande uit foliumzuur (5mg/dag), vitamine B<sub>12</sub> (1mg/dag) en vitamine B<sub>6</sub> (100mg/dag) toegevoegd. De placebo-groep kreeg op elk van deze tijdpunten een nepmedicijn toegediend. Tijdens het onderzoek werd gekeken naar de effecten op: [1] de intima-mediadikte van de halsslagader [2] de endotheelfunctie, door het meten van de endotheel-afhankelijke vaatverwijding in de onderarmslagader en door de bepaling van tekenen van endotheelschade in het bloed. Gedurende de studie werden op meerdere tijdstippen ook verschillende oxidatieve-stressparameters worden bepaald (ox-LDL, malondialdehyde), alsmede adiponectine, leptine, ADMA en methylering van DNA.

Onze onderzoeksvragen waren

1. Is er een associatie tussen nierfunctie en bovengenoemde niet-traditionele risico factoren zoals plasma adiponectine, plasma leptine, DNA-hypomethylering en plasma ADMA spiegels?
2. Zijn er associaties tussen plasma ADMA en DNA-hypomethylering met eerdergenoemde surrogaateindpunten, zoals intima-media dikte van halsslagader en endotheelfunctie?
3. Wat is de invloed van bovengenoemde behandelingsstrategie op twee sterke surrogaateindpunten voor hart- en vaatziekten: intima-media dikte van halsslagader en endotheelfunctie, gemeten door endotheel-afhankelijke vaatverwijding in de onderarmslagader

In hoofdstuk 2 worden de ingewikkelde associaties tussen homocysteïne en ADMA en hun eventuele pathofysiologische rol in het verhoogde risico op hart- en vaatziekten in nierpatiënten besproken. Er zijn sterke associaties beschreven tussen verhoogd homocysteïne, verhoogd ADMA en hart- en vaatziekten. Maar de associatie tussen plasma ADMA en homocysteïne bij nierpatiënten blijkt zwak te zijn. De sterke associatie die beschreven is tussen plasma ADMA enerzijds, en intima-media-dikte en hart- en vaatziekten anderzijds, is onafhankelijk van homocysteïne. Schadelijk effecten van ADMA en homocysteïne op de vaatwand worden dus waarschijnlijk via verschillende mechanismen veroorzaakt.

In hoofdstuk 3 hebben wij aangetoond dat de adiponectineconcentratie in het bloed stijgt bij een afnemende nierfunctie. Adiponectine blijkt echter geen invloed te hebben op het verband tussen nierfunctie en tekenen van endotheelschade (gemeten aan de bloedspiegel van von-Willebrandfactor). Ook de leptine spiegel bleek hoger bij patiënten met verminderde nierfunctie. In tegenstelling tot adiponectine werd deze stijging echter vooral verklaard door metabole veranderingen.

In hoofdstuk 4 hebben wij de data van de ATIC-studie gebruikt om aan te tonen dat nierfunctieverlies gepaard gaat met een stijging van de ADMA-concentratie. Verder hebben wij, voor de eerste keer, aangetoond dat een hoge ADMA-concentratie in het bloed gepaard gaat met een toegenomen intima-mediadikte van de halsslagader. We hebben daarom geconcludeerd dat ADMA mogelijk een belangrijke rol speelt bij de hoge kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten bij patiënten met mild tot matig nierfalen

In hoofdstuk 5 hebben wij aangetoond dat globale DNA-methylering geen verband heeft met nierfunctie, intima-media dikte of endotheelfunctie. Verder hebben wij geen effect kunnen aantonen van de gegeven therapieën in de ATIC-studie op DNA-methylering. Wij concludeerden dat DNA-hypomethylering waarschijnlijk geen rol speelt in de hogere kans op hart- en vaatziekten bij patiënten met chronisch nierfalen.

In hoofdstuk 6 demonstreerden wij dat de 18 maanden durende behandeling die wij in de ATIC-studie toepasten een significante daling van de intima-media dikte van de halsslagader en een significante verbetering van de endotheelfunctie veroorzaakte. De behandeling had geen invloed op de achteruitgang van de nierfunctie. Helaas konden wij de afzonderlijke effecten van de drie therapieën niet los van elkaar bekijken, zodat onduidelijk blijft of één van de toegepaste behandelingen, of alleen de combinatie ervan tot dit gewenste resultaat leidt. Onze conclusie was dat

combinatietherapie met pravastatine, vitamine E en homocysteineverlaging een significante verbetering in de toestand van de vaatwand gaf, en daarmee wellicht een gunstig effect op het risico op hart- en vaatziekten heeft.

In hoofdstuk 7 toonde wij aan dat terwijl de toegepaste behandeling in de ATIC-studie geen invloed had op ADMA, Vitamine E gaf mogelijk wel een afname van ADMA, maar dit effect was niet meer aanwezig nadat de homocysteine-verlagende therapie was toegevoegd. Wij concludeerden dat een afname van ADMA de gunstige effecten op de vaatwand in onze populatie niet kan verklaren.

In hoofdstuk 8 gaan wij uitgebreid in op het totstandkomen van de ATIC-studie en motiveren wij de keuze voor 3 achtereenvolgende therapiestappen . De nadelen van deze onderzoeksstrategie worden verder besproken. In de laatste alinea hebben wij gefilosofeerd over waar wij in de toekomst heen moeten in de zoektocht naar oorzaken en therapieën voor hart- en vaatziekten in patiënten met nierfalen. In onze optiek heeft de inspanning van vele mensen nog geen definitieve antwoorden gegeven op talloze vragen. De ATIC-studie heeft, zoals vaker het geval is bij onderzoek, vragen beantwoord, maar tegelijkertijd nog meer, nieuwe vragen gegenereerd. Er blijft nog veel werk over voor de toekomst.