

# Samenvatting

De nieren zijn verantwoordelijk voor het reguleren van de vocht- en elektrolytenbalans in het menselijk lichaam. Om deze taak afdoende te kunnen vervullen zijn de nieren afhankelijk van voldoende bloedaanbod en dus van een adequate cardiac output. Indien de cardiac output daalt, zal middels een samenspel van nieren en endocriene organen het renine-angiotensine systeem geactiveerd raken. Dit neurohormonale systeem verbindt het hart en de nieren onlosmakelijk met elkaar. Zo hebben dialysepatiënten een sterk verhoogde kans op het krijgen van hart- en vaatziekten. Ook minder ernstige nierfunctiestoornissen blijken al een zekere prognostische waarde te hebben wanneer het gaat om het voorspellen van cardiovasculaire problemen. In hoofdstuk 2 wordt gekeken naar de prognostische waarde van de preoperatieve nierfunctie van meer dan 400 patiënten na coronaire bypass operatie. Deze post-hoc analyse toonde aan dat reeds een milde renale disfunctie de (cardiovasculaire) prognose van patiënten na deze operatie negatief beïnvloedt.

Wanneer een patiënt met chronisch hartfalen microalbuminurie ontwikkelt, gaat dit gepaard met een verslechtering van de prognose van deze patiënt. Er zijn verschillende theorieën over de pathofysiologie van microalbuminurie in deze patiëntengroep. Zo wordt gedacht dat de verhoogde eiwituitscheiding in de urine het gevolg is van een gegeneraliseerde endotheliale disfunctie. Een andere theorie is die van de glomerulaire hyperfiltratie die veroorzaakt wordt doordat intacte nefronen de functie moeten overnemen van beschadigde nefronen. In de studie zoals beschreven in hoofdstuk 3, worden 96 patiënten met ernstig hartfalen besproken, en wordt bepaald wat de prevalentie is van microalbuminurie. In 32% van de patiënten bleek sprake te zijn van microalbuminurie wanneer gebruik werd gemaakt van een willekeurig urinemonster. Toen dit percentage werd uitgezet tegen de prevalentie van microalbuminurie in een cohort uit de normale populatie (gerepresenteerd door een leeftijdscohort uit de PREVENT-studie) werd duidelijk dat microalbuminurie significant vaker voorkomt bij patiënten met hartfalen. Uit de literatuur blijkt dat patiënten met een verhoogde albumine-uitscheiding kunnen worden behandeld met geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem afremmen zoals ACE-remmers en angiotensine receptor blokkers. Hieruit valt indirect af te leiden dat er een relatie moet zijn tussen albumine-uitscheiding via de nier en het renine-angiotensine systeem. De activiteit van het renine-angiotensine systeem was hoger in patiënten met microalbuminurie, maar dit verschil was niet significant.

Wanneer de linkerventriekelfunctie afneemt, hetgeen gebeurt bij patiënten met hartfalen, zullen de nieren hierop reageren met een verhoogde uitscheiding van

het peptide renine. De verhoogde activiteit van renine leidt vervolgens tot de aanmaak van angiotensine II en aldosteron, waardoor de nieren minder natrium en water zullen uitscheiden. De volumebelasting die hierdoor ontstaat zal op den duur leiden tot typische klachten bij de patiënt (bv. zoals bij chronisch hartfalen). Door de renine angiotensine cascade te door breken kan dit proces worden afgeremd. In het verleden is dan ook bij herhaling gebleken dat ACE remmers de afbraak van angiotensine I naar angiotensine II kunnen afremmen en hiermee de prognose van patiënten met chronisch hartfalen kunnen verbeteren. Echter, bij een percentage van alle patiënten die worden behandeld kan toch een verhoogde angiotensine II-concentratie worden teruggevonden in het bloed, ondanks de behandeling met een ACE-remmer (de zogenaamde “ACE-escape”). In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op het activatiepatroon van het renine angiotensine systeem in 99 patiënten met ernstig chronisch hartfalen (New York Heart Association klasse III en IV) die allen werden behandeld met een ACE-remmer. Ten eerste is bepaald hoeveel patiënten verhoogde angiotensine II spiegels ( $>16$  pmol/L) houden ondanks het gebruik van een ACE-remmer. Ten tweede is in kaart gebracht of deze groep zich misschien onderscheidt van de groep met onderdrukte angiotensine II plasmaconcentraties. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat 45% van de patiënten een verhoogde angiotensine II-concentratie houdt ondanks behandeling. De analyse liet verder zien dat deze patiënten vaker een aldosteron receptor antagonist gebruikten, hetgeen zou kunnen duiden op de aanwezigheid van een terugkoppelingsmechanisme binnen het renine angiotensine systeem. De nierfunctie van de patiënt en de gebruiksduur en de dosering van de ACE-remmer leken bij onze patiënten geen voorspellende waarde te hebben voor het optreden van ACE-escape.

Activatie van het renine angiotensine systeem leidt tot verhoogde angiotensine II- en aldosteronconcentraties in het lichaam. In het verleden is aangetoond dat deze hormonen een scala aan ongunstige effecten op het hart en de bloedvaten hebben. Angiotensine II kan zijn werking uitoefenen door stimulatie van onder andere de angiotensine II type 1 receptor (AT1R) en de angiotensine II type 2 receptor (AT2R). Over het algemeen wordt aangenomen dat beide receptoren tegengestelde effecten mediëren. Zo zal stimulatie van de AT1R bijvoorbeeld leiden tot vasoconstrictie, terwijl van de AT2R wordt aangenomen dat deze receptor vasodilatatie geeft. Echter, het bewijs voor dit laatste is tegenstrijdig en zeker in een humaan model flinterdun. Om deze reden werd het in vitro onderzoek uitgevoerd waarvan de resultaten zijn weergegeven in hoofdstuk 5. In humane arteriën die werden verkregen tijdens coronaire bypass operaties werd gekeken naar het effect van stimulatie van de AT2R op de diameter van het bloedvat. Uit de experimenten kwam naar voren dat zowel de AT1R als de AT2R

konden worden aangetoond in de gebruikte humane bloedvaten. Stimulatie van de AT2R leidde echter in het gebruikte model niet tot vasodilatatie.

Verhoogde uitscheiding van albumine middels de urine is prognostisch ongunstig voor de patiënt. Omgekeerd gaat verlaging van de albumine-uitscheiding met behulp van een ACE remmer of een angiotensine receptor blokker gepaard met een verbetering van de cardiovasculaire prognose. In hoofdstuk 6 bespreken we de mogelijkheid van de gecombineerde aanpak: een angiotensine receptor blokker 'on-top-of' een ACE remmer. De achterliggende gedachte, de indicatiegebieden en de gepubliceerde literatuur over dit onderwerp worden besproken.

Dat ACE remmers ook in staat zijn albumine-uitscheiding via de urine te verminderen in niet-cardiale patiënten werd aangetoond in de PREVENT Intervention Trial. Deze studie liet bovendien zien dat dit gepaard ging met een (bijna significante) verbetering van prognose van de patiënt. In hoofdstuk 7 worden de factoren geïdentificeerd die geassocieerd zijn met een hoge baseline albumine-uitscheiding. Uit de multivariate analyse kwamen drie factoren naar voren die samenhangen met een hoge uitscheiding: een verminderde nierfunctie, een hoge gemiddelde arteriële bloeddruk en een hoge natriumintake. Hiermee wordt de suggestie gewekt dat verandering van het dieet mogelijk een invloed kan hebben op de hoogte van de albumine-uitscheiding. Verder laten we in dit hoofdstuk zien dat de albumine-verlagende effecten van ACE-remmers gedeeltelijk onafhankelijk zijn van hun antihypertensive effect. Tenslotte bespreken we de factoren die de albumine-verlagende effecten van de ACE remmer bepalen. In deze groep van niet-diabeten bleek alleen de baseline albumine-uitscheiding van belang te zijn: hoe hoger de baseline albumine-uitscheiding, hoe groter het te behalen effect. Dit is geruststellend, want het betekent dat de ACE remmer in principe gebruikt kan worden ongeachte leeftijd, geslacht en andere biologische karakteristieken.