

University of Groningen

## Novel aspects regarding mechanisms and consequences of albuminuria

Scheven, Lieneke

**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:*

2014

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

*Citation for published version (APA):*

Scheven, L. (2014). *Novel aspects regarding mechanisms and consequences of albuminuria*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen].

### Copyright

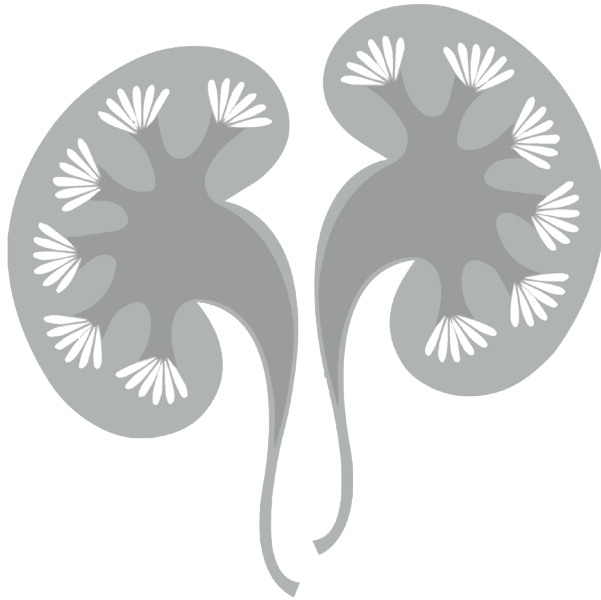
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

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.



# Chapter 9

Summary and general discussion

As mentioned in the general introduction the studies described in this thesis were clustered around three questions. First, what are the mechanisms underlying urinary albumin leakage? Second, what causes a rise in albuminuria, and third, why is albuminuria predictive for not only renal but also vascular events?

Before we address these questions we should first determine how to measure and express albuminuria. Until recently, albuminuria was determined in a 24-hour urine collection, and expressed as mg/24h. However, new guidelines recommend the use of the albumin to creatinine ratio (ACR) in a single morning urine sample, instead of albumin excretion in a 24-hour urine collection (urinary albumin excretion, UAE) for classifying albuminuria. Concern has been expressed that this may result in misclassification because of interindividual differences in the urinary creatinine excretion. In **Chapter 2** we examined the number of subjects that are reclassified when using ACR instead of UAE and their cardiovascular outcome. We conclude that when using a first morning void ACR instead of 24 hour UAE the prevalence of CKD decreased slightly. Only a limited number of subjects are reclassified to a higher (7.0%) or a lower (3.9%) albuminuria stage. Subjects that were reclassified upward to a higher risk category had in general a higher cardiovascular risk profile, whereas the reverse held for subjects reclassified downward to a lower risk category. In line, Cox regression analyses showed that upward reclassification when using first morning void ACR instead of 24 hour UAE was associated with an increased risk for cardiovascular events and for all-cause mortality, whereas downward reclassification was associated with a tendency for lower risk. Our results indicate that although there is reclassification when using first morning void ACR instead of 24 hour UAE, reclassification is often correct and indicative for prognosis. As such, our results support the new KDIGO guideline that advocates the use of ACR for albuminuria staging.

With respect to the first main question, *the mechanisms of albuminuria*, this is addressed in **Chapters 3, 5 and 7**. They discuss the evidence that albuminuria without the presence of diabetes or hypertension may have a comparable impact when compared to microalbuminuria in subjects with diabetes and/or hypertension. These findings are contradictory to what was always thought: traditionally microalbuminuria was seen as the consequence of diabetes and hypertension, and just reflecting the severity of these underlying diseases. Microalbuminuria in absence of diabetes, hypertension and/or cardiovascular morbidity is called isolated microalbuminuria. In **Chapter 3** we questioned whether isolated microalbuminuria has clinical relevance. A total of 300 participants met the definition for isolated microalbuminuria. Subjects with isolated microalbuminuria had an increased risk for developing cardiovascular events, hypertension and diabetes, compared to subjects without microalbuminuria, cardiovascular history, hypertension and diabetes. The increased risk remained significant after adjustment for

age and gender. The relative risk of this group with isolated microalbuminuria was similar to the relative risk of microalbuminuria in people with a history of cardiovascular disease, diabetes and/or hypertension. Isolated microalbuminuria heralds therefore a poor prognosis and warrants medical attention. The question is whether isolated microalbuminuria also requires treatment. When such a treatment like blood pressure lowering medication is needed, one should not only look at relative, but also at absolute risk. In our study the incidence of cardiovascular events was 15.3% per 1000 person-years, i.e. the 10-year risk of a cardiovascular event or death was 15.3%. When comparing this number to the advice given in existing cardiovascular risk management guidelines to start preventive cardiovascular treatment, it becomes clear that the risk entailed by isolated microalbuminuria is considerable. Because the event rate is probably higher in the elderly, it would be an option to start cardiovascular preventive treatment in elderly with isolated microalbuminuria. In younger people with isolated microalbuminuria lifestyle changes may be preferable to reduce their risk, such as quitting smoking, avoiding obesity and a salt restricted diet.

In **Chapter 5** we tried to tackle the question whether albuminuria should be interpreted as a sign of glomerular or tubular damage. We studied subjects with progressive albuminuria and measured biomarkers indicative for damage to various parts of the nephron. We defined 'progressors' as subjects belonging to the quintile of subjects with highest absolute increase in urinary albumin excretion per year and a urinary albumin excretion of >150 mg/24h during the last screening in which they participated. Each progressor was matched to 2 control subjects, based on age, gender and albuminuria. IgG and IgG-4 were measured as glomerular damage markers, KIM-1, NAG, beta-2-microglobulin, and cystatin C as proximal tubular damage markers, H-FABP as marker of distal tubular damage and NGAL and MCP-1 as inflammatory markers. Subjects with higher albuminuria had increased urinary excretion of both glomerular as well as tubular damage markers, suggesting that albuminuria can have a glomerular as well as tubular origin. In contrast to what we expected, we found that people with progressive albuminuria had no increased urinary excretion of tubular damage markers, but an increased IgG excretion in the urine as sign of glomerular damage. These data suggest that if microalbuminuria is associated with glomerular damage, it is often progressive. In contrast, albuminuria associated with tubulointerstitial damage, is in general more stable.

In **Chapter 7** we studied the renal handling of urate, which is a marker of proximal tubular reabsorption, in relation to albuminuria. An elevated serum uric acid and albuminuria are both risk factors for cardiovascular disease. In literature there is abundant evidence that serum uric acid and albuminuria are associated, and that both predict cardiovascular outcome. In general these findings have been explained as serum uric acid causing vascular damage,

which subsequently can lead to albuminuria. We studied whether the opposite relation may also be true, i.e. whether albuminuria can be a cause for an increase in serum uric acid, and -if so- what the underlying mechanism would be. Included were 6,955 participants with data on serum uric acid and 24h urinary albumin excretion available, who were not using drugs that may influence serum uric acid. We corroborated that albuminuria was positively associated with serum uric acid, crude, as well as in models adjusted for potential confounders. In separate analyses albuminuria was found to be positively associated with tubular uric acid reabsorption, again crude, as well as in multivariable models. During a median follow-up of 10.5 years 704 cardiovascular events occurred. After adjustment for cardiovascular risk factors both albuminuria and serum uric acid were associated with cardiovascular events. When both were entered together into the Cox model a negative interaction between these variables was found, indicating that a high serum uric acid has less predictive value for cardiovascular events when high albuminuria is present, and vice versa. Interestingly, evidence has emerged recently that proximal tubular cells, when cultured in media containing albumin, differentially up- and downregulate mRNA of various transporter proteins. Based on these data we conclude that albuminuria may cause an increase in serum uric acid, by enhancing tubular uric acid reabsorption. This phenomenon may explain in part why albuminuria and serum uric acid are associated with cardiovascular outcome.

With respect to the second main question in this thesis, *what causes progressive albuminuria*, we evaluated the factors associated with a rise in albuminuria over time. Chronic kidney disease usually manifests itself first with loss of albumin in the urine, and only secondary with deterioration in renal function (estimated glomerular filtration rate, eGFR). In recent years there has been much interest in research on factors that lead to deterioration in renal function. Much less attention has been paid to the factors which lead to an increase in albuminuria, whereas this is often the initial phase of development of chronic kidney disease. The aim of the substudy presented in **Chapter 4** was to identify predictors for the progression in UAE in the general population and to make a risk score for predicting progressive UAE. As previously mentioned, subjects were defined as having progressive UAE in case they belonged to quintile with the most rapid annual increase in UAE, and had an UAE  $\geq 150$  mg/24h at last follow-up. Participants with macroalbuminuria were excluded, as were participants without follow-up data available. During a median follow-up of 9.3 years 132 subjects met our definition of progressive UAE. These 132 people, with progression in albuminuria from 67.4 at baseline to 190.3 mg/24h at the end of their follow-up, were older, more often of male gender, had a worse cardiovascular risk profile and a lower baseline eGFR than the group that showed no increase in albuminuria (8.4 mg/24h at baseline and 9.0 mg/24h at the end of follow-up). We found that a high baseline UAE was by far the most important predictor of progressive UAE, which becomes evident

from the risk score that we made based on the predictors that remained significant in the final multivariate regression model. Interestingly, it has recently been hypothesized that at birth one is endowed with a level of UAE, representing a vascular state that is determined genetically or due to in-utero environmental factors, and that this level of UAE may be associated with susceptibility to organ damage. This would explain why albuminuria is an independent predictor of cardiovascular and renal outcome, and moreover also of new-onset hypertension and diabetes. Our finding of a predominant role of baseline UAE to predict progressive albuminuria could be interpreted to support this hypothesis. Except baseline albuminuria also male gender, older age, and higher body mass index were associated with progressive albuminuria. Patients with at baseline a reduced eGFR ( $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) or elevated albuminuria ( $>30$  mg/24h) were at greatest risk to show progressive albuminuria, especially when it concerns an older male person. A risk score was made to estimate a subject's risk for progressive albuminuria that can be used in clinical practice to help decide whether a subject needs medical follow-up or even prescription of reno- and cardiovascular protective drugs.

In addition, we evaluated in **Chapter 6** in detail the impact of a high salt intake on progressive rises in albuminuria (and serum uric acid), allegedly both markers of endothelial dysfunction. Furthermore, we studied the impact of salt intake on the development of de novo hypertension in this chapter. It appeared that each gram higher salt intake at baseline was associated with an increase in serum uric acid concentration of 1.2 mmol/L and an increase in albuminuria of 4.6 mg/24h in an average follow-up period of 6.4 years. The relation between sodium intake and incident hypertension varied according to baseline serum uric acid concentration and the level of urinary albumin excretion. For each one gram higher sodium intake, the risk of incident hypertension was neutral in the lowest tertile of serum uric acid and significantly increased in the highest tertile. The risk of incident hypertension in individuals with low albuminuria ( $<10$  mg/h) was also neutral and significantly elevated in people with high albuminuria ( $>15$  mg/24h). Remarkably, over time, a higher sodium intake turned out to be also associated with increases in serum uric acid and albuminuria. Dietary salt restriction seems therefore especially sensible in individuals with higher albuminuria or serum uric acid concentration. At onset of this study, we decided to study specifically the interaction of sodium intake with serum uric acid concentration and albuminuria, because both latter variables have been suggested to reflect endothelial damage. In this light it is interesting that **Chapter 7** provides evidence that both variables may be interdependent, i.e. that high albuminuria may cause a high serum uric acid concentration.

In response to the third question *why is albuminuria predictive for not only renal but also vascular damage* we evaluated in **Chapter 8** whether the cardiac biomarkers Troponin T (hsTnT) and

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels are cross-sectionally associated with eGFR and albuminuria, and whether these markers are associated with cardiovascular outcome, independent of eGFR, albuminuria and conventional cardiovascular risk factors. It is well known that in patients with severe renal failure, cardiac injury markers such as hs-troponin T and NT-pro-BNP are often increased. For a long time it was assumed that these cardiac markers may not be reliable in people with impaired kidney function, because troponins and natriuretic peptides can be falsely elevated in subjects with impaired kidney function because of decreased renal clearance. Of our cohort participants, 6.7% had an elevated hsTnT and 12.2% an elevated NT-pro-BNP. We found that even mild abnormalities in albuminuria and eGFR were already associated with an increase in both hsTnT and NT-pro-BNP. Furthermore, an increased hsTnT as well as an increased NT-pro-BNP concentration was associated with cardiovascular events during follow-up, and these associations remained significant after adjustment for eGFR, albuminuria, age, gender and conventional cardiovascular risk factors. These data indicate that a finding of an increased hsTnT or NT-pro-BNP in subjects with mild chronic kidney disease should be taken seriously as a prognostic marker for a worse cardiovascular outcome and not be discarded as merely a reflection of decreased renal clearance.

Thus, as answers to the 3 main questions around which the studies presented in this thesis cluster, we conclude that:

- Microalbuminuria, is not merely a consequence of hypertension or diabetes and a reflection of the severity on these underlying conditions. Even in the absence of hypertension, diabetes and a cardiovascular disease history, microalbuminuria heralds a poor prognosis and warrants medical attention.
- Although we cannot exclude that uric acid causes vascular damage, and consequently albuminuria, we provide epidemiological evidence that albuminuria may at least also cause an increase in serum uric acid, by enhancing tubular uric acid reabsorption.
- Microalbuminuria is associated with an increase in glomerular as well as tubular damage markers, suggesting that albuminuria can have a glomerular as well as a tubular origin. However, if microalbuminuria is associated with glomerular damage, it is often progressive. In contrast, albuminuria associated with tubulointerstitial damage, is in general more stable.
- When investigating risk factors for progressive albuminuria, it appears that a high baseline value of albuminuria is by far the most important predictor for progressive albuminuria.

- Over time, higher sodium intake is associated with increases in albuminuria. Among individuals with at baseline high albuminuria, a higher sodium intake is furthermore an independent risk factor for developing hypertension, suggesting that especially subjects with higher albuminuria may benefit from dietary salt reduction.
- Increased hsTnT or NT-pro-BNP should be taken seriously as a prognostic marker for a worse cardiovascular outcome, even in subjects with mild chronic kidney disease, and not be discarded as merely a reflection of decreased renal clearance.

## Future perspectives

This thesis answers a number of questions, but there are still important questions unsolved. Some of these are related to the specific prospective, observational cohort that was studied. First, the PREVENT cohort comprises predominantly subjects of Caucasian descent and has a relatively small number of subjects with CKD stages 4 and higher (eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Whether our data hold true for other populations and for subjects with more severely impaired kidney function needs therefore additional study. Second, the PREVENT cohort is by design enriched with subjects with higher albuminuria. This may have influenced our results and the interpretations based on these results. However, sensitivity analyses adjusting for this enrichment were performed in all studies that are described, and these showed essentially similar results. Therefore it is not expected that cohort characteristics will have resulted in bias.

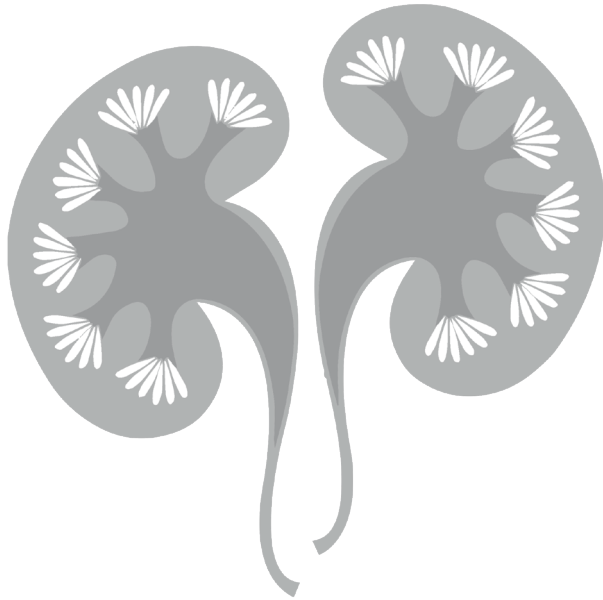
When we have a critical look at especially the chapters concerning the mechanisms underlying albumin leakage, they also disclose points necessitating additional research. In Chapter 3, only 300 subjects met the definition of isolated microalbuminuria, which limits the power of especially multivariable analyses. It could well be that better powered studies reveal additional, perhaps even modifiable risk factors for progressive albuminuria, that may form the basis for intervention studies. Furthermore, whether the presence of isolated microalbuminuria should result in medical intervention to prevent the cardiovascular events, and de novo diabetes and hypertension needs further study. Especially in elderly, with their higher baseline risk for the aforementioned outcomes, this may be an option. However, first randomized intervention studies are needed, that study whether interventions in subjects with isolated microalbuminuria will result in beneficial effects, with a sufficient positive balance between efficacy and adverse events, and an acceptable cost-effectiveness ratio. The same holds true for reducing sodium intake in subjects with higher baseline albuminuria. Lastly, when looking at the two chapters that investigated causes for a progressive rise in albuminuria, it is clear that the risk score that is presented in Chapter 4 needs independent external validation, before it can be used as basis for intervention studies and / or in clinical care.



Our third and final question, why is albuminuria predictive for not only renal but also vascular damage, was a broad question. We tried to address that question in Chapter 8. Mild abnormalities in albuminuria and eGFR were associated with an increase in both hsTnT and NT-pro-BNP, and both an increased hsTnT as well as NT-pro-BNP were found to be associated with cardiovascular events during follow-up. These data encourage further research on the mechanism how mild CKD is associated with a worse cardiovascular outcome.





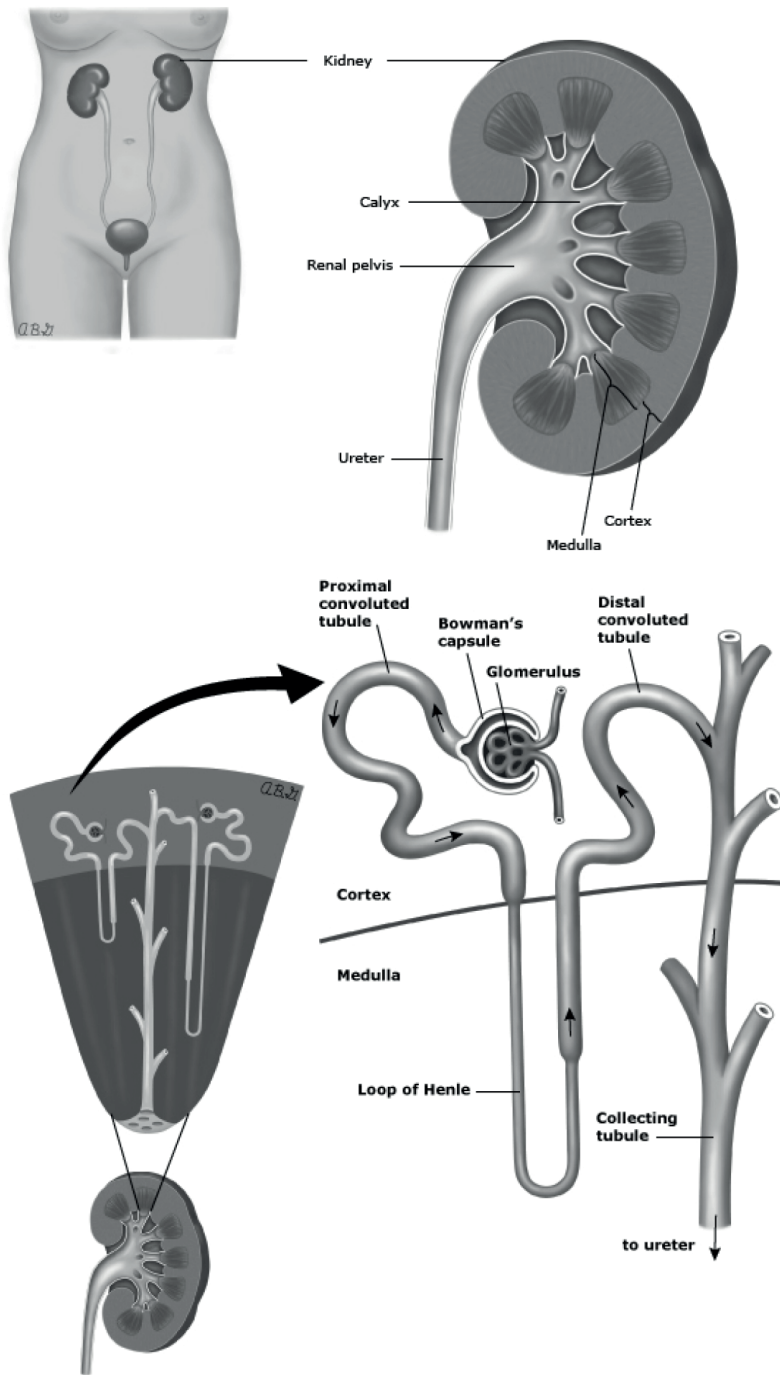


## **Nederlandse samenvatting**

Een gezonde nier bevat ongeveer 500.000 nefronen, welke de functionele eenheid van de nier zijn (Figuur 1). Nefronen zijn parallel geschakeld. Wanneer we de werking van 1 nefron kennen, kennen we in principe de werking van de nieren. Een nefron bestaat uit een glomerulus en een tubulus. De glomerulus filtert bloed tot voorurine met daarin afvalstoffen. Per dag wordt door alle glomeruli samen ongeveer 180 liter voorurine geproduceerd. De voorurine komt in een tubulus, deze bestaat uit meerdere delen, waaronder de zogenaamde proximale en distale tubulus. In de tubulus wordt uit de voorurine water en belangrijke bouwstoffen voor het lichaam teruggesorbeert. Uiteindelijk produceert een mens daarom ongeveer 1,5 liter urine, welke geconcentreerd is met afvalstoffen. In de glomerulus wordt normaal gesproken slechts een geringe hoeveelheid albumine gefiltreerd die vervolgens in de tubulus merendeels wordt teruggesorbeert: er zit normaal gesproken dan ook minder dan 30 mg albumine per dag in de urine. Als echter het endotheel (de binnenbekleding van de bloedvaten) van de glomerulus beschadigd is, zal er lekkage van albumine optreden: er ontstaat een verhoogde hoeveelheid albumine in de urine. Als dit meer is dan 30 mg per dag dan heet dit microalbuminurie. Een dergelijke beschadiging van de bloedvaten ontstaat vaak niet op één plaats alleen: het is een proces dat meestal op meerdere plaatsen in de bloedvaten optreedt. Dergelijke endotheelschade wordt beschouwd als het begin van atherosclerose (aderverkalking). De aanwezigheid van microalbuminurie wordt daarom wel beschouwd als een vroege aanduiding van nier- en vaatschade, en geeft aan dat men risico loopt op verlies van nierfunctie (het vermogen van de nier het bloed te zuiveren van afvalstoffen). Ook hebben individuen met teveel eiwit in de urine een verhoogde kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.

De studies beschreven in dit proefschrift beogen te onderzoeken welke mechanismen een rol spelen bij het ontstaan van microalbuminurie en welke consequenties verbonden zijn aan het hebben van microalbuminurie. Alle studies zijn verricht met gegevens verkregen uit de Prevention of REnal and Vascular ENd-stage Disease (PREVEND) studie. De PREVEND studie is een studie waarin een groep van 8.592 inwoners van de stad Groningen in de tijd vervolgt worden. Zij komen eens per 3 jaar op een polikliniek, waar allerlei metingen worden verricht. Recent is bij hen het vijfde vervolgonderzoek afgerond. De studie beoogt de relatie tussen albuminurie en het optreden van nier-, hart- en vaatziekten te onderzoeken, en loopt in Stad Groningen sinds 1997.

Tot recent werd albuminurie bepaald in een 24-uurs urine verzameling, en uitgedrukt in mg/24 uur. Nieuwe richtlijnen adviseren echter het gebruik van de albumine: creatinine ratio (ACR) in een enkele ochtendurine in plaats van de albumine uitscheiding in de 24-uurs urine verzameling (urinary albumin excretion, UAE) voor het classificeren van albuminurie. Het verzamelen van een 24-uurs urine is namelijk relatief belastend voor mensen in tegenstelling



**Figuur 1.** Anatomie nier. ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com))

tot het verzamelen van een enkele urine tijdens een doktersbezoek. In deze ochtendurine wordt de albumineconcentratie gemeten. Deze is echter niet alleen afhankelijk van de hoeveelheid endotheelschade, maar ook van de hoeveelheid vocht die gedronken is. Indien veel vocht gedronken is, is de urine verdund en is er sprake van een lage urine albumine concentratie. Daarom wordt ook in de urine de creatinine concentratie gemeten. Creatinine is een afbraakproduct van spieren, en wordt door de nieren in een constante hoeveelheid per tijdseenheid uitgescheiden. Door de ratio van albumine ten opzichte van creatinine te berekenen wordt een getal verkregen dat onafhankelijk is van urine verdunning. ACR wordt gebruikt als een goede voorspeller voor het optreden van cardiovasculair lijden. Komt dat omdat meer albuminurie (de teller van het quotiënt) geassocieerd is met het optreden van cardiovasculair lijden of omdat een lagere creatinine concentratie in de urine (de noemer) als gevolg van een afgenomen spiermassa voorspellend is voor een slechtere prognose? In **hoofdstuk 2** wordt het aantal deelnemers onderzocht dat gereclassificeerd wordt wanneer we ze indelen aan de hand van de gemakkelijker te meten ACR in plaats van de klassieke maat (24-uurs UAE), en daarbij wordt specifiek gelet op de gevolgen van die reclassificatie voor het optreden van hart-en-vaatziekten. Voor deze studie includeerden we deelnemers waarvan aan het begin van de PREVEND en RENAAL studies waarden bekend waren wat betreft de urine albumine excretie en albumine: creatinine ratio.

Wanneer de ACR zoals bepaald in een ochtendurine gebruikt werd in plaats van de 24-uurs UAE, werden 89% van de mensen geassocieerd in de corresponderende albuminurie categorieën. Echter 3,9% van de deelnemers werd geassocieerd in een hogere categorie en 7,0% in een lagere categorie. Reclassificatie naar een hogere albuminurie risico groep werd gezien in mensen met een slechter cardiovasculair risicoprofiel, terwijl het tegenovergestelde werd gezien in mensen die naar een lagere albuminurie risicogroep werden gereclassificeerd. Reclassificatie naar boven ging gepaard met een slechtere prognose wat betreft het optreden van hart- en vaatziekten en reclassificatie naar beneden met een neiging tot een betere prognose. Wij concludeerden dat reclassificatie slechts beperkt optreedt wanneer we de ochtend ACR gebruiken in plaats van de 24-uurs UAE, en dat reclassificatie vaak conform de prognose is van de betrokken personen. Het is daarom verantwoord de gemakkelijker te bepalen ACR in een ochtendurine te gebruiken in plaats van de 24 uren albumine uitscheiding.

Microalbuminurie wordt vaak beschouwd als het gevolg van suikerziekte (diabetes mellitus) en/of hoge bloeddruk (hypertensie) en wordt geassocieerd met het verhoogde risico op hart-en-vaatziekten dat we kennen bij suikerziekte en hoge bloeddruk. Microalbuminurie zonder de aanwezigheid van suikerziekte, hoge bloeddruk en/of hart- en vaatziekten noemen we geïsoleerde microalbuminurie. In **Hoofdstuk 3** werd geanalyseerd of geïsoleerde

microalbuminurie klinische relevantie heeft. In totaal voldeden in PREVENT 300 mensen aan de definitie voor geïsoleerde microalbuminurie. Deze mensen bleken een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart-en vaatziekten, hoge bloeddruk en suikerziekte, vergeleken met mensen zonder microalbuminurie, een voorgeschiedenis met hart-en vaatziekten, hoge bloeddruk en suikerziekte. Het verhoogde risico bleef significant na correctie voor leeftijd en geslacht. Het relatieve risico van deze groep met geïsoleerde microalbuminurie was vergelijkbaar met het relatieve risico van microalbuminurie bij mensen met een voorgeschiedenis met hart- en vaatziekten, suikerziekte en/of hoge bloeddruk. Geconcludeerd kan worden dat microalbuminurie, in afwezigheid van een voorgeschiedenis met hart-en vaatziekten, hoge bloeddruk en suikerziekte een slechte prognose heeft en daarom medische aandacht nodig heeft. De vraag is vervolgens of een dergelijke geïsoleerde microalbuminurie ook behandeling vereist.

Om een antwoord te kunnen geven of behandeling met bijvoorbeeld bloeddruk verlagende medicatie nodig is, moeten we niet alleen kijken naar het relatieve risico maar ook naar het absolute risico. De incidentie van cardiovasculaire events is 15,3% per 1000 persoonjaren, ofwel het 10-jaars risico op een cardiovasculair event of overlijden is 15,3%. Dat getal is in de range van bestaande richtlijnen om te overwegen of cardiovasculaire preventieve behandeling nodig is. Omdat de event rate bij ouderen waarschijnlijk hoger is, is het een optie om een dergelijke behandeling te starten bij ouderen met geïsoleerde microalbuminurie. Bij jongeren met geïsoleerde microalbuminurie zouden leefstijl veranderingen op de voorgrond moeten staan om hun risico te verlagen, zoals stoppen met roken, vermijden van overgewicht en zoutbeperkt dieet.

Beschadiging van nierfunctie manifesteert zich meestal eerst met verlies van albumine in de urine en pas in tweede instantie met achteruitgang van nierfunctie (estimated glomerular filtration rate, eGFR). De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar factoren die leiden tot achteruitgang in nierfunctie. Veel minder aandacht is er geschonken aan de factoren die leiden tot een toename van albuminurie. Het doel van de deelstudie, beschreven in **Hoofdstuk 4**, was om in de algemene bevolking de risicofactoren te identificeren voor toename (progressie) van albuminurie en om tevens het risico aan de hand van een score in kaart te brengen. In de groep van 5.825 mensen in PREVENT die bij start geen nierziekte had en geen macroalbuminurie (albuminurie >300 mg/24uur), en van wie we 1-4 follow-up metingen van de albuminurie hadden, vertoonden er 132 een stijging van mediaan 25,8 mg/24uur per jaar en hadden ze na een mediane follow-up van 9,3 jaar een albuminurie van >150 mg/24uur. Deze 132 mensen die een stijging van de albuminurie in die periode hadden van 67,4 tot 190,3 mg/24uur waren ouder, vaker van het mannelijk geslacht, en hadden een slechter cardiovasculair risicoprofiel



dan de groep die geen stijging in de albuminurie vertoonde (8,4 mg/24uur bij het begin en 9,0 mg/24uur aan het eind van de follow-up). Behalve de albuminurie bij het begin bleken mannelijk geslacht, hogere leeftijd en body mass index geassocieerd met stijging van albuminurie. Dit betekent dat de mensen met een (licht) verlaagde eGFR (<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) en de mensen met een (licht) verhoogde albuminurie (>30 mg/24uur) bij uitstek degenen zijn die in de jaren nadien progressief nierlijden laten zien, zeker als het een ouder persoon betreft en een man.

In aansluiting op Hoofdstuk 4 werd in **Hoofdstuk 5** onderzocht of het bepalen van markers in de urine, die schade in verschillende delen van het nefron weergeven, (glomerulus (IgG), proximale tubulus (KIM, B2M, NAG, cystatine), distale tubulus (HFAB), dan wel ontstekingsmarkers (NGAL, MCP1)), kunnen helpen bij het identificeren van deelnemers met 'progressieve albuminurie'. Elke 'progressor' werd gekoppeld aan 2 'controles'. Deze koppeling was gebaseerd op leeftijd, geslacht en baseline (waarde eerste screening) albuminurie. Anders dan we verwacht hadden, bleken de mensen met progressieve albuminurie geen verhoogde tubulaire schademarkers in de urine te hebben (dus geen tubulaire schade), maar juist een verhoogde IgG uitscheiding in de urine (dus glomerulaire schade). Deze data suggereren dat wanneer albuminurie geassocieerd is met glomerulaire schade, het vaker progressief is; albuminurie geassocieerd met tubulo-interstitiele schade blijft vaker stabiel.

Uit literatuur is bekend dat in niet-hypertensieve personen een hoog-zout-dieet op korte termijn weinig effect heeft op de bloeddruk, maar dat een hoog-zout-dieet op lange termijn mogelijk leidt tot hoge bloeddruk. De gepubliceerde artikelen over dit onderwerp zijn echter niet eenduidig. In **hoofdstuk 6** wordt onderzocht of een hoog-zout-dieet geassocieerd is met een stijging in de markers van endotheeldisfunctie, zoals serum urinezuur concentratie en albuminurie, en of een hoog zout dieet alleen geassocieerd is met het ontwikkelen van hoge bloeddruk bij mensen met endotheeldisfunctie. Elke gram hogere zoutinname was geassocieerd met een stijging in de serum urinezuur concentratie van 1,2 µmol/L en met een stijging in albuminurie van 4,6 mg/24uur in een periode van gemiddeld 6,4 jaar. De relatie tussen de zoutinname en het nieuw optreden van hoge bloeddruk was afhankelijk van de baseline serum urinezuur concentratie en albuminurie. Voor elke gram hogere zoutinname was het risico op het optreden van hoge bloeddruk neutraal in het laagste een derde deel van serum urinezuur en significant verhoogd in het hoogste derde deel. Het risico op nieuwe hoge bloeddruk bij personen met lage albuminurie (<10 mg/24uur) was eveneens neutraal en significant verhoogd bij mensen met een hoge albuminurie (>15 mg/24uur). Bij deelnemers met een hoger serum urinezuur en een hogere albuminurie was meer zout inname een risicofactor voor het ontwikkelen van hoge bloeddruk. Een zoutbeperkt dieet lijkt daarom zinvol om hoge

bloeddruk te voorkomen bij personen met endotheel disfunctie, gemeten als bijvoorbeeld een hogere albuminurie of een verhoogd serum urinezuur.

Een verhoogd serum urinezuur en albuminurie zijn beide risicofactoren voor hart- en vaatziekten. In **hoofdstuk 7** wordt de relatie tussen serum urinezuur en albuminurie in relatie met hart-en-vaatziekten onderzocht. Serum urinezuur en albuminurie zijn geassocieerd met elkaar. Serum urinezuur geeft vaatschade, waardoor er vervolgens albuminurie kan ontstaan. In hoofdstuk 7 wordt een andere relatie onderzocht: kan albuminurie een oorzaak zijn voor een verhoging in het serum urinezuur en wat zou dan het onderliggende mechanisme zijn. In deze studie zijn 6,955 deelnemers van PREVEND geïncludeerd waarvan serum urinezuur en 24uurs-urine albumine excretie bekend waren en die geen medicatie gebruiken dat het serum urinezuur beïnvloedt. Albuminurie blijkt positief geassocieerd met serum urinezuur, ook na correctie voor beïnvloedende factoren. Albuminurie is ook positief geassocieerd met tubulaire terugresorptie van urinezuur, ook na correctie voor beïnvloedende factoren. Binnen een follow-up periode van mediaan 10,5 jaar hebben er 704 cardiovasculaire events plaatsgevonden. Na correctie voor cardiovasculaire risicofactoren zijn zowel albuminurie als serum urinezuur geassocieerd met cardiovasculaire events. Wel is er een negatieve interactie zichtbaar tussen beide variabelen. Dit geeft aan dat een hoge serum urinezuurspiegel een minder voorspellende waarde heeft voor cardiovasculaire events wanneer er ook sprake is van een hoge albuminurie, en vice versa. Geconcludeerd kan worden dat albuminurie een verhoogd serum urinezuur kan veroorzaken door een toename van tubulaire terugresorptie van urinezuur. Dit kan mogelijk deels verklaren waarom albuminurie geassocieerd is met cardiovasculaire events.

In het laatste hoofdstuk wordt onderzocht wat de betekenis is van cardiale markers (stoffen die schade aan het hart kunnen weerspiegelen) bij mensen met een verminderde nierfunctie en/of albuminurie). Het is bekend dat bij patiënten met ernstig nierfalen de cardiale schademarkers hs-troponine T (een maat voor zuurstoftekort van het hart) en NT-pro-BNP (een maat voor overbelasting van het hart) verhoogd zijn. Lange tijd werd verondersteld dat deze stoffen niet betrouwbaar kunnen zijn bij mensen met een verminderde nierfunctie. Door een verminderde uitscheiding door de nier is de bloedspiegel verhoogd, zonder dat dat hoeft te duiden op schade aan het hart. In **Hoofdstuk 8** wordt geanalyseerd of high sensitive troponine T (hsTnT) en N-terminal pro-B-type natriuretisch peptide (NT-pro-BNP) waarden al oplopen in relatie tot beginnende nierschade, dus een (geringe) stijging van de albuminurie en een (lichte) daling van de eGFR. Ook wordt onderzocht of die cardiale schademarkers bij vroege nierschade een voorspeller zijn van cardiovasculaire events, onafhankelijk van nierfunctie, albuminurie en bekende cardiovasculaire risicofactoren. In het onderzochte cohort had 6,7% een verhoogd

hsTnT en 12,2% een verhoogd NT-pro-BNP. Milde afwijkingen in albuminurie en eGFR waren inderdaad al geassocieerd met een stijging in zowel hsTnT als NT-pro-BNP. Zowel een verhoogde hsTnT als een verhoogde NT-pro-BNP zijn bovendien geassocieerd met cardiovasculaire events. Geconcludeerd kan worden dat een verhoogd hsTnT of NT-pro-BNP serieus genomen moet worden als een voorspellende marker voor een slechte cardiovasculaire outcome en niet alleen afgedaan moet worden als een reflectie van een verminderde nierfunctie. Het exacte mechanisme, waarom er bij een geringe stijging van de albuminurie of een lichte daling van de GFR al schade aan het hart valt vast te stellen, is hiermee niet verklaard en moet nog nader worden geanalyseerd.

## Toekomstperspectief

Dit proefschrift geeft antwoord op een aantal vragen, maar er zijn nog altijd een aantal vragen niet beantwoord. Voor een deel is dit te verklaren door het soort cohort dat onderzocht is. Allereerst, het PREVEND cohort dat in de tijd vervolgd is wat betreft prognose op hart-, vaat- en nierziekten bestaat voornamelijk uit deelnemers van het Caucasische ras en bevat tevens maar weinig deelnemers met minimaal CKD stage 4 (eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Vervolgstudies zouden antwoord moeten geven op de vraag of onze data ook gelden voor andere populaties en voor deelnemers met een verminderde nierfunctie. Ten tweede, het PREVEND cohort is 'ontworpen' zodat het verrijkt is met deelnemers met een hogere albuminurie waarde. Dit kan invloed gehad hebben op de resultaten en de interpretatie van de resultaten. Aan de andere kant, bij elke uitgevoerde studie werden zogenaamde sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, waarbij gecorrigeerd werd voor deze verrijking. Deze analyses lieten dezelfde resultaten zien. Daarom is niet te verwachten dat de kenmerken van dit PREVEND cohort geresulteerd hebben in een vertekend beeld.

Wanneer we een kritische blik werpen op de hoofdstukken met betrekking tot de mechanismen onderliggend aan een lek van albumine in de urine, dan zijn er ook een aantal aandachtspunten voor vervolgonderzoek. In hoofdstuk 3 zijn er maar 300 deelnemers die voldoen aan de definitie van geïsoleerde microalbuminuria, wat maakt dat er een beperkte kracht van uitspraken is voor de analyses. Tevens blijft nog niet duidelijk wanneer de aanwezigheid van geïsoleerde microalbuminurie zou leiden tot een medische interventie, dit ook zal resulteren in preventie van hart-, vaat- en nierziekten, de novo diabetes mellitus en hypertensie. Vooral bij ouderen, die meestal een hoger risicoprofiel hebben wat betreft hart-, vaat- en nierziekten, diabetes mellitus en hypertensie, zou de vraag wat betreft medische (medicamenteus) ingrijpen van belang zijn. Gerandomiseerde studies zullen nodig zijn, om te onderzoeken wat de voordelen van

het behandelen van geïsoleerde microalbuminurie zullen zijn en of behandelen kosteneffectief zal zijn. Hetzelfde geldt voor het verlagen van de zoutinname bij patiënten met een hogere baseline albuminuria ter voorkoming van hoge bloeddruk.

Wanneer we kijken naar de hoofdstukken die de toename van albuminurie bestuderen, dan valt op dat de risicoscore weergegeven in Hoofdstuk 4 nog onafhankelijk, extern gevalideerd zal moeten worden, voordat we deze risicoscore toe kunnen passen voor interventiestudies of in de kliniek.

Onze laatste vraag, of albuminuria voorspellend is voor niet alleen nierschade, maar ook voor hart- en vaatschade, was een hele brede vraag. We hebben geprobeerd deze vraag aan de hand van Hoofdstuk 8 te beantwoorden. Milde afwijkingen in albuminurie en eGFR waren geassocieerd met een toename van zowel hsTnT als NT-pro-BNP, en een stijging van beide cardiale markers, onafhankelijk van elkaar, was geassocieerd met hart-en-vaatziekten. Het zou interessant zijn om te onderzoeken hoe deze relatie geldt voor deelnemers met milde CKD.

