

The renin-angiotensin system in the hypertensive kidney

Citation for published version (APA):

van Twist, D. (2016). *The renin-angiotensin system in the hypertensive kidney: clinical studies in patients with essential hypertension, fibromuscular dysplasia, and the atherosclerotic renal artery stenosis*.

Document status and date:

Published: 01/01/2016

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Introduction

Hypertension is still the most important individual risk factor for death and burden of disease worldwide. Although mortality and burden of disease due to hypertension can be reduced by reducing blood pressure with antihypertensive drugs, blood pressure remains above goal despite treatment in more than 50% of the hypertensive patients. Therefore, these patients continue to be at risk for kidney failure, cardiovascular diseases, and premature death. Hence, it is important to find new and better treatment strategies to reduce blood pressure in these patients. In order to develop new strategies it is necessary to understand the pathophysiological mechanisms that contribute to the development and persistence of hypertension. In this thesis we therefore evaluated several questions regarding one of the most important systems in the regulation of blood pressure: the renin-angiotensin system.

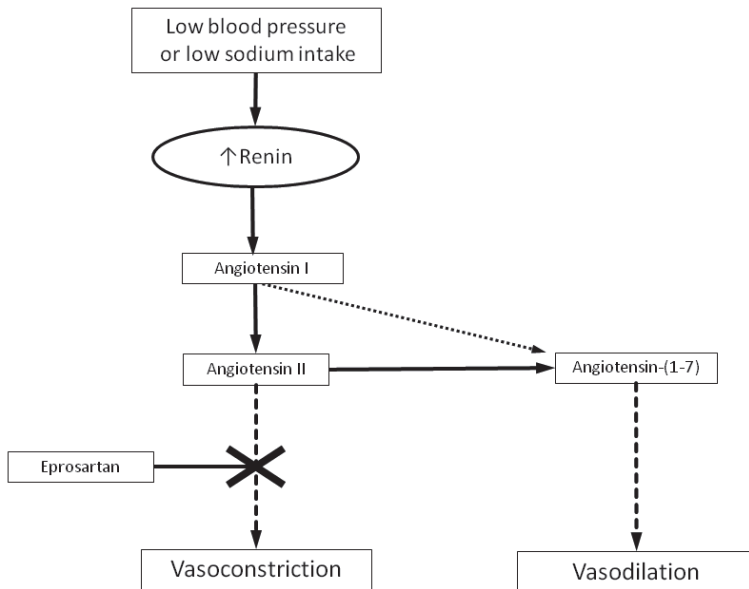
The renin-angiotensin system is a complex endocrine cascade leading to the production of angiotensins that exert several effects on the cardiovascular system. The kidneys play an essential role in the renin-angiotensin system: they are the sensor (detection of blood pressure and distal tubular sodium delivery), the regulator (secretion of renin, the rate-limiting activator), and the main target organ for the angiotensins (regulation of renal blood flow and water and sodium balance). The renin-angiotensin system enables the kidneys to maintain intraglomerular pressure at a stable level in case of changes in systemic blood pressure and/or circulating volume, for example due to dehydration or severe bleeding. However, next to these protective effects it is also one of the most important contributing factors in the development and persistence of hypertension. Hence, drugs targeting the renin-angiotensin system are nowadays considered the cornerstone in the treatment of hypertension.

Angiotensin-(1-7)

Activation of the renin-angiotensin system leads to the production of different angiotensins that eventually determine the effect of the renin-angiotensin system on the cardiovascular system. For a long time, it was thought that angiotensin II (Ang II), a potent vasoconstrictor, was the only clinically important angiotensin. However, over the past decades more and more studies demonstrated that other angiotensins also play an important role. One of these angiotensins is angiotensin-(1-7) [Ang-(1-7)], a peptide that is present in the plasma in levels comparable to those of Ang II. It is closely related to Ang II as the enzymes producing Ang-(1-7) use Ang II as its substrate (Figure 9.1). Thus far, only little was known on the role of Ang-(1-7) in humans, particularly in patients with pathologic conditions such as hypertension or chronic kidney disease. This knowledge, however, is indispensable to develop new therapeutic strategies that cure, prevent, or arrest such diseases' progress. Therefore, we focused

in this thesis on the renin-angiotensin system in the kidneys of humans with hypertension.

Figure 9.1 The renin-angiotensin system.



Simplified overview of the renin-angiotensin system. On the left side angiotensin II which induces vasoconstriction and on the right side angiotensin-(1-7) which induces vasodilation. The enzymes producing angiotensin-(1-7) use angiotensin II as its substrate, but can also form it directly out of angiotensin I. Eprosartan, used in Chapter 5, blocks the vasoconstrictory effects of angiotensin II.

In **Chapter 2** we evaluated the effects of intrarenal infusion of Ang-(1-7) on renal blood flow. We found that Ang-(1-7) is able to induce vasodilation in the kidneys of humans with essential hypertension. Furthermore, Ang-(1-7) partially counteracts the vasoconstrictory effects of Ang II, while Ang II, on its turn, attenuates the vasodilatory effects of Ang-(1-7). This indicates that in the human hypertensive kidneys a balance exists between Ang II-induced vasoconstriction and Ang-(1-7)-induced vasodilation. Our finding that Ang-(1-7) is able to induce vasodilation in patients with hypertension as well provides a strong basis for further development of drugs targeting Ang-(1-7), for example by increasing the plasma concentration of Ang-(1-7) or by developing agonists that stimulate the Mas-receptor [Ang-(1-7)s target receptor]. Recent animal studies about Ang-(1-7) as a potential therapeutic target were summarized in **Chapter 4** and demonstrated promising results, which could on the long term lead to the introduction of new pharmacotherapeutic strategies for patients with hypertension.

Influence of renin-angiotensin activity

In this thesis we also questioned whether renin-angiotensin system activity has any influence on the effect of angiotensins. We studied this kidneys from hypertensive patients (off medication) under three different conditions that induce renin-angiotensin system activation: 1) endogenous activation by using a low sodium diet, 2) exogenous activation of the ACE/Ang II/AT₁R axis by infusion of Ang II, and 3) endogenous activation due to the presence of a high-grade atherosclerotic renal artery stenosis.

As previously mentioned, we found in **Chapter 2** that intrarenal infusion of Ang-(1-7) induces vasodilation. Low sodium intake and/or co-infusion of Ang II, however, attenuated the vasodilatory effects of Ang-(1-7). We furthermore found that the prevailing renin level is the only independent predictor of Ang-(1-7)-induced intrarenal vasodilation. This indicates that Ang-(1-7)-induced vasodilation is reduced during activation of the renin-angiotensin system, which could have implications for the effectiveness of future drugs using Ang-(1-7) as a target.

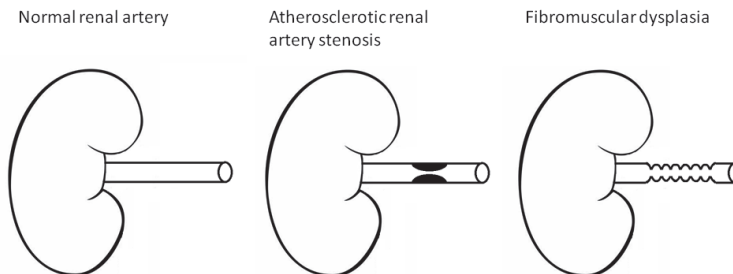
As the renin-angiotensin activation is also activated in the presence of a high grade atherosclerotic renal artery stenosis we hypothesized that this would also attenuate the intrarenal effects of Ang-(1-7). We studied this in **Chapter 3** and found that Ang-(1-7)-induced vasodilation is indeed reduced in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. However, in patients with unilateral renal artery stenosis we found that the vasodilatory effect of Ang-(1-7) is preserved in the contralateral, non-affected kidney. This suggests that the reduced effect of Ang-(1-7) in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis is a local phenomenon and not related to systemic activation of the renin-angiotensin system or generalized atherosclerotic burden, as this would have attenuated the effect of Ang-(1-7) in the contralateral kidney as well.

Thereafter, we questioned whether renin-angiotensin system activity would also affect other axes of the renin-angiotensin system. In **Chapter 5** we performed a similar experiment with eprosartan (a blocker of the AT₁-receptor, Ang II's target receptor) in patients with essential hypertension. We found that acute intrarenal infusion of eprosartan indeed induces renal vasodilation. However, in contrast to our findings on Ang-(1-7) the vasodilatory effect of eprosartan was not influenced by dietary sodium intake or Ang II co-infusion. This finding was rather unexpected and differed from our findings with Ang-(1-7), but can be explained by the presence of several 'escape routes' for Ang II (e.g. by conversion into Ang-(1-7) or vasodilation induced by stimulation of the AT₂-receptor), differences in renin-angiotensin system activity between the kidneys and the systemic circulation, and differences in the effect of sodium intake on intrarenal renin-angiotensin system between hypertensive patients and healthy subjects.

Fibromuscular dysplasia versus atherosclerotic renal artery stenosis

Fibromuscular dysplasia is a renovascular abnormality that is less often found than atherosclerotic renal artery stenosis. This non-atherosclerotic, non-inflammatory disease of the vascular wall is predominantly known for its typical string-of-beads appearance (Figure 9.2). Although it is the second most common renovascular abnormality, pathophysiological mechanisms and changes in kidneys of patients with this disease have hardly been studied. It is generally assumed that renal artery fibromuscular dysplasia causes hypertension due to a decrease in renal blood flow, followed by increased renin secretion, which on its turn increases blood pressure. This view, however, is mainly based on experiments in animal models and studies in patients with atherosclerotic renal artery stenosis, but not on studies in patients with fibromuscular dysplasia. Therefore, we evaluated the pathophysiological mechanisms in fibromuscular dysplasia **Chapters 6 and 7**. We found that renal blood flow is higher in kidneys with fibromuscular dysplasia as compared to kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis and that it is comparable to renal blood flow in patients with essential hypertension (without renovascular abnormalities). Moreover, renin secretion was not increased in kidneys with fibromuscular dysplasia, this in contrast to patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Most strikingly was our finding that the association between renin levels and blood pressure is inverted in fibromuscular dysplasia as compared to atherosclerotic renal artery stenosis: in patients with fibromuscular dysplasia high renin levels are associated with lower blood pressure, while in patients with atherosclerotic renal artery stenosis high renin levels are associated with higher blood pressure. Taken together, these findings all contradict the generally accepted view that fibromuscular dysplasia induces hypertension via decreased renal blood flow and increased renin secretion. Unfortunately, it remains unknown what mechanism is responsible for high blood pressure in these patients. Nevertheless, it appears to be related to the string-of-beads, given the relatively good effects of balloon angioplasty on blood pressure in these patients.

Figure 9.2 Schematic overview of a normal renal artery, atherosclerotic renal artery stenosis, and multifocal fibromuscular dysplasia with a typical string-of-beads appearance.



Microvascular function in fibromuscular dysplasia

Given the fairly good effects of balloon angioplasty (in contrast to patients with atherosclerotic renal artery stenosis) we hypothesized that renal microvascular function is preserved in kidneys with fibromuscular dysplasia. In **Chapters 6 and 7** we found that renal blood flow, glomerular filtration rate, and the response to renin-angiotensin system modulation [stimulation or blockade of Ang II and Ang-(1-7)] were higher as compared to kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis and comparable to that in patients with essential hypertension. These findings indicate that in kidneys with fibromuscular dysplasia, the intrarenal renin-angiotensin system is not disturbed and microvascular function is relatively preserved, this in contrast to kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. This could explain the difference in effect of balloon angioplasty on blood pressure between atherosclerotic renal artery stenosis and fibromuscular dysplasia: as sufficient and qualitatively good renal tissue is preserved the kidney will be able to function relatively normal again after revascularization. Furthermore, our finding that the kidneys still respond normally to renin-angiotensin modulation suggests that patients with fibromuscular dysplasia would respond relatively well to antihypertensive drugs. This could explain why fibromuscular dysplasia is underdiagnosed, as often no diagnostic renovascular studies are performed in patients who reach blood pressure targets quite easily with antihypertensive drugs.

Main findings in this thesis

In this thesis we evaluated several questions regarding new and older concepts on the renin-angiotensin system and the kidneys in patients with essential hypertension, atherosclerotic renal artery stenosis, and fibromuscular dysplasia. Our main findings in this thesis were:

- Ang-(1-7) induces vasodilation in the kidneys of patients with essential hypertension.
- The vasodilatory effect of Ang-(1-7) in the human hypertensive kidney is attenuated by renin-angiotensin system activation due to low sodium intake or Ang II co-infusion.
- The vasodilatory effect of Ang-(1-7) is reduced in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis, but not in the contralateral, non-affected kidney.
- In patients with essential hypertension, eprosartan-induced vasodilation is not influenced by sodium intake or Ang II co-infusion.
- Microvascular function and intrarenal renin-angiotensin system are relatively preserved in kidneys with fibromuscular dysplasia.
- Renin secretion is not increased in kidneys with fibromuscular dysplasia.
- Pathophysiological mechanisms in hypertension due to atherosclerotic renal artery stenosis differ from hypertension due to fibromuscular dysplasia.

Nederlandstalige samenvatting

Introductie

Hoge bloeddruk (hypertensie) is nog altijd de belangrijkste individuele risicofactor voor ziektelast en sterfte. Wereldwijd lijden op dit moment meer dan 1 miljard mensen aan hoge bloeddruk. Langdurige blootstelling aan hoge bloeddruk kan leiden tot nierfunctieachteruitgang en hart- en vaatziekten, zoals hartinfarcten en beroertes. Samen zijn hartinfarcten en beroertes verantwoordelijk voor bijna 1 op de 4 sterfgevallen wereldwijd. Gelukkig kan een deel van de sterfte en ziektelast als gevolg van hart- vaatziekten voorkomen worden door verlaging van de bloeddruk, bijvoorbeeld met bloeddrukverlagende medicatie. Echter, bij meer dan 50% van de patiënten blijft de bloeddruk verhoogd, ondanks het gebruik van medicatie. Deze patiënten blijven daardoor het risico lopen op nierfunctieachteruitgang en hart- en vaatziekten. Daarom is het belangrijk nieuwe en betere behandelingen te vinden voor het verlagen van hoge bloeddruk. Om dit te kunnen doen is het echter noodzakelijk om eerst beter inzicht te krijgen in de mechanismen die bijdragen aan het ontstaan en in stand houden van hoge bloeddruk.

Het renine-angiotensine systeem

In dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar één van de belangrijkste systemen die het lichaam ter beschikking heeft voor de regulatie van bloeddruk: het renine-angiotensine systeem (RAS). Om de resultaten van ons onderzoek goed te kunnen begrijpen is enige uitleg over het RAS vereist. Het RAS vormt een keten van signaalstoffen die uiteindelijk tot een effect leiden in nieren en bloedvaten. Dit zorgt er voor dat de bloeddruk hoger of lager wordt. De nieren spelen bij het RAS een centrale rol die onder te verdelen valt in een aantal functies:

- 1) De sensor: de nieren detecteren of de bloeddruk hoog of laag is en of er sprake is van een verminderd zoutaanbod.
- 2) De activator: indien de nieren een te lage bloeddruk of een verminderd zoutaanbod detecteren geven ze het eiwit renine af. Renine zet op zijn beurt een keten in gang die leidt tot de productie van signaalstoffen: de angiotensines.
- 3) Het doelorgaan: de angiotensines hebben allerlei effecten in de nier. De meest belangrijke effecten zijn het verminderen van de uitscheiding van water en zout en het vernauwen van de bloedvaten in de nier. Dit laatste doen de angiotensines ook in de rest van het lichaam. Het vernauwen van de bloedvaten en het beter vasthouden van zout en water leidt uiteindelijk tot een toename van de bloeddruk.

Het RAS is van levensbelang bij gezonde mensen. In geval van weinig drinken, weinig zoutinname en vochtverlies (bijvoorbeeld als gevolg van braken, diarree of een ernstige bloeding) zorgt het er namelijk voor dat de bloeddruk, het zoutgehalte en de hoeveelheid vocht in het lichaam hoog genoeg blijven om de organen goed te laten

functioneren. Zonder het RAS zou een eenvoudige buikgriep er al toe kunnen leiden dat de nieren onvoldoende doorbloed worden en daardoor niet meer goed kunnen functioneren. Echter, naast het beschermende effect van het RAS schuilt er ook een gevaar in dit systeem. Het RAS blijkt namelijk een belangrijke rol te spelen in het ontstaan en in stand houden van hoge bloeddruk. Daarom vormen medicijnen die het RAS beïnvloeden (zogenaamde ACE-remmers, zoals perindopril, lisinopril en quinopril, en angiotensine II receptor-blokkeerders, zoals losartan, eprosartan, en irbesartan) tegenwoordig een essentieel onderdeel van de behandeling van hoge bloeddruk.

Onderzoeksmethode

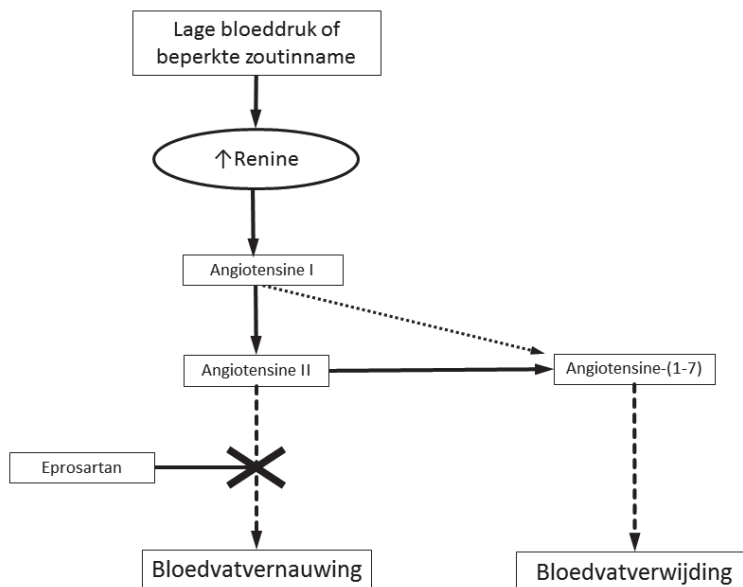
Veel van de kennis over het RAS is opgedaan uit onderzoek met proefdieren. Het is echter maar de vraag of het RAS in een proefdier hetzelfde werkt als in een menselijke patiënt met hoge bloeddruk. Daarom onderzochten wij het RAS bij patiënten met hoge bloeddruk die een onderzoek van de niervaten ondergingen om te zien of sprake was van een vernauwing van de nierslagader (zie verderop). Dit deden we door de bloedstroom door de nier en de afgifte van renine te meten. De patiënten ondergingen hierbij een katheterisatie, een procedure waarbij een slangetje vanuit een bloedvat in de lies naar een ander bloedvat in het lichaam wordt opgevoerd. We plaatsten hierbij zowel slangetjes in de nierslagaders (de aanvoerende bloedvaten) alsook in de nieraders (de afvoerende bloedvaten). Uit deze bloedvaten namen we bloed af, waarmee we de afgifte (verschil in concentratie tussen het afvoerende en aanvoerende bloedvat) van onder andere renine konden bepalen. Vervolgens werd de bloeddorstrooming in de nier gemeten door een radioactief gas (¹³³Xenon) rechtstreeks in de nierslagader te spuiten. Door de verandering van de radioactiviteit in de nier te meten (met een gammacamera) konden we bepalen hoeveel bloed er per minuut door de nier stroomt.

Angiotensine II en angiotensine-(1-7)

Zoals reeds aangegeven zorgt het RAS voor de productie van angiotensines die het uiteindelijke effect van het systeem bepalen. Een vereenvoudigd overzicht van de vorming van angiotensines is weergegeven in Figuur 10.1. Lange tijd werd gedacht dat slechts één angiotensine belangrijk was: angiotensine II. Als gevolg van toegenomen renine-activiteit (door een lage bloeddruk of weinig zoutinname) wordt eerst angiotensine I gevormd. Hieruit wordt vervolgens angiotensine II gemaakt, dat ervoor zorgt dat de bloeddruk wordt verhoogd door bloedvatvernauwing en het vasthouden van water en zout door de nier. Echter, de laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat ook andere angiotensines een rol spelen. Een andere angiotensine met een

belangrijke rol is angiotensine-(1-7). Angiotensine-(1-7) wordt met name gevormd door afbraak van angiotensine II, maar een klein deel wordt rechtstreeks gevormd uit angiotensine I. In tegenstelling tot angiotensine II zorgt angiotensine-(1-7) juist voor bloedvatverwijding en daardoor afname van de bloeddruk.

Figuur 10.1 Het renine-angiotensine systeem.



Vereenvoudigde weergave van het renine-angiotensine systeem met aan de linkerkant angiotensine II welk leidt tot bloedvatvernaauwing (en dus stijging van de bloeddruk) en aan de rechterkant angiotensine-(1-7), welk leidt tot bloedvatverwijding. Angiotensine-(1-7) wordt met name gevormd uit angiotensine II, maar voor een klein deel ook direct uit angiotensine I. Eprosartan, een bloeddrukverlagend medicijn gebruikt in hoofdstuk 5, blokkeert het bloedvatvernaauwend effect van angiotensine II.

Althans in proefdiermodellen, want over de effecten bij patiënten met hoge bloeddruk is hierover weinig bekend. In **hoofdstuk 2** onderzochten we daarom wat er bij patiënten met hoge bloeddruk gebeurt met de bloeddorstrooming door de nier op het moment dat de concentratie angiotensine-(1-7) toeneemt. Dit deden we door verschillende concentraties angiotensine-(1-7) rechtstreeks in de nierslagader te spuiten en vervolgens de bloeddorstrooming door de nier te meten. We vonden dat hogere concentraties angiotensine-(1-7) ook bij patiënten met hoge bloeddruk voor een behoorlijke toename van de bloeddorstrooming door de nieren zorgen. Dit is een interessante bevinding, omdat het aannemelijk is dat angiotensine-(1-7) dan ook in de rest van het lichaam kan zorgen voor gegeneraliseerde bloedvatverwijding. Een hoge concentratie angiotensine-(1-7) kan zo via de nieren en de bloedvaten in de rest van

het lichaam waarschijnlijk zorgen voor een afname van de bloeddruk, waardoor angiotensine-(1-7) een interessante optie zou kunnen zijn voor de behandeling van hoge bloeddruk. Dit zou bijvoorbeeld kunnen door medicijnen die de concentratie van de angiotensine-(1-7) in het bloed verhogen of door medicijnen die het effect van angiotensine-(1-7) nabootsten (zogenoeten agonisten). De ontwikkeling van zulke medicijnen vindt momenteel plaats en de eerste, veelbelovende resultaten van zulke onderzoeken werden samengevat in **hoofdstuk 4**.

Wij vroegen ons echter af wat er zou gebeuren met het effect van angiotensine-(1-7) als het we het eigen RAS van de patiënt zouden activeren. Hiervoor gaven we sommige patiënten een dieet met weinig zout (circa 4 gram keukenzout per dag, hetgeen voldoende bleek om een toename van renine-afgifte uit te lokken) en bij anderen gaven we een infuus met angiotensine II [dat dus bloedvatvernauwing geeft, omgekeerd aan het effect van angiotensine-(1-7)]. Het bleek dat zowel activatie van het RAS door een laag-zout dieet als een infuus met angiotensine II de effecten van angiotensine-(1-7) fors verminderden.

Hierop vroegen wij ons af of dit verminderde effect tijdens laag-zout dieet en/of een infuus met angiotensine II ook op zou treden bij andere bloedvatverwijde substanties. Daarom herhaalden we in **hoofdstuk 5** het experiment, alleen spotten we dit keer geen angiotensine-(1-7) in, maar eprosartan, een angiotensine II type-1 receptor-blokkeerder. Een angiotensine II type-1 receptor-blokkeerder is in staat het bloedvatvernauwende effect van angiotensine II tegen te gaan. Inderdaad bleek dat eprosartan leidde tot een toename van de bloeddorstrooming in de nier, dit als gevolg van bloedvatverwijding. Echter, bij patiënten die weinig zout innamen en patiënten die een infuus kregen met angiotensine II was dit effect even groot als bij de patiënten die een hoog zout dieet volgden en geen infuus met angiotensine II kregen. In tegenstelling tot het effect van angiotensine-(1-7) is het effect van angiotensine II type-1 receptor-blokkeerders dus niet afhankelijk van activatie van het RAS.

Angiotensine-(1-7) en vernauwing van de nierslagader

Een bijzondere vorm van hoge bloeddruk is hoge bloeddruk als gevolg van een vernauwing van de nierslagader: een nierarteriestenose. De meest voorkomende oorzaak van een nierarteriestenose is aderverkalking (atherosclerose). Bij aderverkalking ontstaan ophopingen van cholesterol en kalk aan de binnenkant van de slagaders. Dit neemt over de jaren langzaam toe waardoor de slagader steeds nauwer wordt. Het orgaan dat bloed ontvangt via deze slagader krijgt op een bepaald moment een tekort aan bloed waardoor het niet meer goed kan functioneren. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld een hartinfarct, een beroerte of etalagebenen ontstaan.

Zoals gezegd kan een nierarteriestenose leiden tot hoge bloeddruk. Dit komt doordat de bloedtoevoer naar de nier verminderd is. De nier detecteert dit alsof sprake is van

een lage bloeddruk en start met de afgifte van renine en activeert zo (eigenlijk onterecht) het RAS, waarbij uiteindelijk angiotensine II ervoor zorgt dat de bloeddruk toeneemt. Het opheffen van een nierarteriestenose (bijvoorbeeld door deze op te rekken met een ballonnetje, het zogenaamde 'dotteren') kan ervoor zorgen dat de bloeddruk weer daalt. Dit is dan ook de reden dat de patiënten die meededen aan de wetenschappelijke onderzoeken in dit proefschrift een onderzoek van hun niervaten ondergingen: hun arts wilde weten of sprake was van een nierarteriestenose om deze eventueel te kunnen opheffen. Tijdens zulke onderzoeken hebben wij uit wetenschappelijke interesse extra metingen verricht.

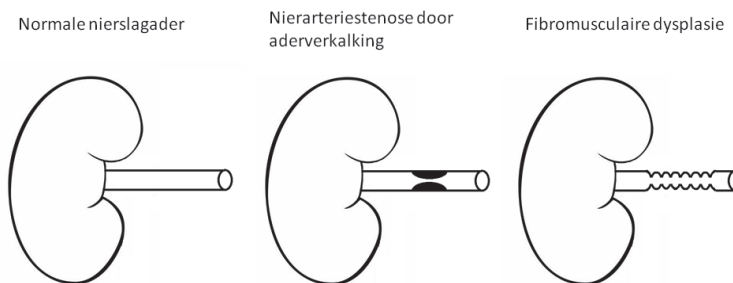
Aangezien in **hoofdstuk 2** bleek dat de bloedvatverwijdende effecten van angiotensine-(1-7) verminderd waren tijdens activatie van het eigen RAS (door een laag-zout dieet en/of een infuus met angiotensine II) vroegen wij ons af hoe dit zit bij activatie van het RAS als gevolg van een nierarteriestenose. Daarom herhaalden wij in **hoofdstuk 3** het experiment met angiotensine-(1-7), maar nu in patiënten met een nierarteriestenose. Het bleek dat in nieren met een nierarteriestenose inderdaad nauwelijks bloedvatverwijding optrad bij het verhogen van de concentratie angiotensine-(1-7). Echter, bij patiënten met een eenzijdige nierarteriestenose (dus één nier met een nierarteriestenose en één nier zonder vaatafwijkingen) bleek dat angiotensine-(1-7) in de niet-aangedane nier nog altijd bloedvatverwijding gaf. Dit duidt er dan ook op dat het verminderde effect van angiotensine-(1-7) het gevolg is van lokale veranderingen in de nier met de nierarteriestenose en niet het gevolg is van generaliseerde nierschade door langdurige hoge bloeddruk of gegeneraliseerde veranderingen in het RAS, want dan zou ook angiotensine-(1-7) ook geen effect meer hebben in de niet-aangedane nier.

Fibromusculaire dysplasie

Een minder vaak geziene vorm van vernauwing van de nierslagader is fibromusculaire dysplasie (afgekort als FMD). Meestal is een langgerekt deel van de nierslagader aangedaan, waarbij de afwijkingen typisch lijken op een kralensnoer (Figuur 10.2). De oorzaak van deze afwijking is niet duidelijk, maar in elk geval is dit niet het gevolg van aderverkalking of ontsteking. In tegenstelling tot een nierarteriestenose door aderverkalking is slechts weinig bekend over fibromusculaire dysplasie. Aangenomen werd dat hoge bloeddruk bij patiënten met fibromusculaire dysplasie ook het gevolg is van een verminderde bloeddorstrooming en, als gevolg daarvan, activatie van het RAS. In **hoofdstukken 6 en 7** onderzochten we of dit inderdaad zo is. Hierbij ontdekten we dat de bloeddorstrooming door nieren met fibromusculaire dysplasie beter is dan bij nieren met een nierarteriestenose als gevolg van aderverkalking en dat deze zelfs vergelijkbaar is met de bloeddorstrooming van nieren bij patiënten met hoge bloeddruk zonder afwijkingen aan de niervaten. Verder blijkt de afgifte van renine niet verhoogd in nieren met fibromusculaire dysplasie. Ook ontdekten we dat patiënten

met fibromusculaire dysplasie juist bij een lagere bloeddruk een hoger renine hebben, dit in tegenstelling tot nierarteriestenose als gevolg van aderverkalking, waarbij juist een hoger renine samengaat met een hogere bloeddruk. Deze drie bevindingen passen niet bij het idee dat de verhoogde bloeddruk bij patiënten met fibromusculaire dysplasie wordt veroorzaakt door een verminderde bloeddoorstroming en verhoogde renine-afgifte zoals dit bij nierarteriestenose door aderverkalking het geval is. Hoe fibromusculaire dysplasie dan wel hoge bloeddruk veroorzaakt is helaas nog niet geheel duidelijk en vereist verder onderzoek. In elk geval lijkt de vernauwing wel een rol te spelen, aangezien een dotterbehandeling vaak een bloeddrukverlagend effect heeft bij deze patiënten.

Figuur 10.2 Schematische weergave van een normale nierslagader, een nierarteriestenose door aderverkalking en fibromusculaire dysplasie met een typisch kralensnoer patroon.



Verder ontdekten we in de **hoofdstukken 6 en 7** dat de kwaliteit van het nierweefsel bij patiënten met fibromusculaire dysplasie relatief behouden is gebleven. De bloeddoorstroming en de nierfunctie (mate waarin de nier afvalstoffen kan uitscheiden) was namelijk vergelijkbaar met nieren van patiënten met hoge bloeddruk zonder vaatafwijkingen en een stuk beter dan bij nieren met een nierarteriestenose door aderverkalking. Daarnaast bleek dat de effecten van angiotensine II en angiotensine-(1-7) en van blokkeerders van deze angiotensines vergelijkbaar waren met de effecten bij patiënten zonder vaatafwijkingen. Dit in tegenstelling dus tot nieren van patiënten met een nierarteriestenose door aderverkalking, waarin het effect van angiotensine-(1-7) en een blokkeerder hiervan sterk verminderd is (zoals we in **hoofdstuk 4** en in een eerdere studie ontdekten). Dit duidt erop dat het nierweefsel van patiënten met fibromusculaire dysplasie van betere kwaliteit is dan dat in nieren met een nierarteriestenose door aderverkalking. Bovendien functioneert het RAS (nog) normaal in deze nieren. Deze bevinding is wel interessant, met name omdat het effect van een dotterbehandeling op de bloeddruk bij patiënten met fibromusculaire dysplasie aanmerkelijk beter is dan bij patiënten met een nierarteriestenose door aderverkalking. Wij vermoeden dan ook dat de kwaliteit van het nierweefsel bepalend is voor de uitkomst van een dotterbehandeling. Immers, een kwalitatief goede nier is uiteindelijk na de dotterbehandeling weer in staat normaal te functioneren.

Belangrijkste conclusies uit dit proefschrift

- Angiotensine-(1-7) induceert bloedvatverwijding in de nieren van patiënten met hoge bloeddruk.
- Het bloedvatverwijdende effect van angiotensine-(1-7) in de nieren van patiënten met hoge bloeddruk is verminderd bij activatie van het renine-angiotensine systeem als gevolg van een zoutarm dieet of toediening van angiotensine II.
- Het bloedvatverwijdende effect van eprosartan is niet afhankelijk van zoutinname en/of toediening van angiotensine II.
- Het bloedvatverwijdende effect van angiotensine-(1-7) is verminderd in nieren met een nierarteriestenose door aderverkalking.
- In nieren met fibromusculaire dysplasie is de nierfunctie en de werkzaamheid van het renine-angiotensine systeem relatief intact.
- Renine afgifte is niet verhoogd in nieren met fibromusculaire dysplasie.
- De mechanismen die tot hoge bloeddruk leiden verschillen tussen fibromusculaire dysplasie en nierarteriestenose door aderverkalking.

