



## **Samenvatting proefschrift Aiko P.J. de Vries**

“Risk factors for late graft failure and mortality in renal transplantation”

**Promotie: 9 februari 2011  
Rijksuniversiteit Groningen**

**Promotores:**

Prof. dr. R.O.B. Gans  
Prof. dr. W.J. Van Son

**Co-promotores:**

Dr. S.J.L. Bakker  
Dr. J.J. Homan van der Heide

Alle ontwikkelingen in de transplantatiegeneeskunde in de afgelopen 30 jaar ten spijt, verliest nog steeds ongeveer de helft van de getransplanteerden de functie van hun transplantaat binnen 10 tot 12 jaar na transplantatie. Dit transplantaatfalen komt enerzijds doordat patiënten zogenaamde ‘chronische transplantaatdysfunctie’ (CTD) ontwikkelen, en anderzijds doordat zij vroegtijdig komen te overlijden aan voornamelijk hart- en vaatzieken, waardoor de transplantaatfunctie op indirecte manier verloren gaat. CTD is een soort versnelde slijtage van het niertransplantaat, dat parallellen vertoont met vaatziekte (atherosclerose) zonder dat altijd een eenduidige oorzaak valt aan te wijzen.

Hoofdstuk 2 bespreekt de hypothese dat insulineresistentie ten grondslag ligt aan veel niet-immunologische risicofactoren voor CTD, zoals overgewicht, hoge bloeddruk, hoog triglyceriden, laag HDL-cholesterol en (post-transplantatie) suikerziekte. Deze hypothese is moeilijk te toetsen omdat insulineresistentie gemeten dient te worden met de hyperinsulinemische euglycemische clamp techniek. Deze gouden standaard is echter te bewerkelijk en te tijdrovend voor grote populatiestudies.

In hoofdstuk 3 valideerden we daarom drie bekende surrogaat markers voor insulineresistentie in een kleine groep niertransplantatiepatiënten tegen de gouden standaard. Het bleek dat de McAuley index, een simpele maat dat berust op alleen het meten van nuchter glucose, insuline, en triglyceriden in het bloed, het beste overeenkwam met de gouden standaard van insulineresistentie, maar dat twee andere veel gebruikte maten, gebaseerd op alleen nuchter insuline en/of glucose ook valide waren.

In hoofdstuk 4 gebruikten we de gevalideerde McAuley index om te kijken welke traditionele (oa. overgewicht, weinig bewegen) en welke meer transplantatie-gebonden factoren (bv. afweeronderdrukkende medicatie, opportunistische virussen als CMV) geassocieerd waren met insulineresistentie in stabiele transplantatiepatiënten. We



toonden aan dat overgewicht (m.n. de zgn. appelvorm) en het afweeronderdrukkende medicijn prednisolon de belangrijkste determinanten van insulineresistentie zijn langer dan 1 jaar na niertransplantatie. Insulineresistentie wordt gedacht centraal te staan in de ontwikkeling van het metabool syndroom. Een persoon heeft het metabool syndroom als 3 of meer van de volgende risicofactoren voor hart- en vaatziekten in een persoon clusteren: overgewicht, hoge bloeddruk, hoog triglyceriden, laag HDL-cholesterol en (post-transplantatie) suikerziekte.

Uit hoofdstuk 5 blijkt dat een meerderheid van de onderzochte niertransplantatiepatiënten het metabool syndroom had en dat dit geassocieerd was met insulineresistentie en een verminderde transplantaatfunctie. Binnen het metabool syndroom waren m.n. hoge bloeddruk en hoge triglyceridenconcentraties debet aan deze associatie. Opvallend was dat vrouwen relatief meer last hadden van post-transplantatie gewichtstoename en metabool syndroom dan mannen.

In hoofdstuk 6 onderzochten we daarom in hoeverre functie van het transplantaat, eiwitverlies in de urine (als maat voor nierschade), en een maat voor vaatweerstand in de transplantatienier (als indirecte maat voor vaatziekte) het ontwikkelen van transplantaatfalen konden voorspellen. Het bleek dat alle drie redelijk goede voorspellers waren van transplantaatfalen. Het meten van de vaatweerstand was echter niet beduidend beter dan het meten van nierfunctie en eiwitverlies in de urine. Omdat transplantaatfalen ook indirect plaats kan vinden door het overlijden van patiënten, onderzochten we ook in hoeverre deze drie ook mortaliteit konden voorspellen. De vaatweerstand in de nier bleek ook mortaliteit te voorspellen, maar deze associatie werd voornamelijk verklaard door een verhoogde bloeddruk.

In hoofdstuk 7 onderzochten we in hoeverre niertransplantatiepatiënten vaker kwamen te overlijden door het metabool syndroom dan mensen in de algemene bevolking (PREVEND populatie). Het bleek dat niertransplantatiepatiënten een 6-7x hoger risico hebben om versneld te overlijden in vergelijking met niet-getransplanteerde mensen van hetzelfde geslacht en leeftijd. Een maat voor hartfalen (NT-proBNP), de nierfunctie, en het gebruik van bloeddrukverlagende middelen verklaarden dit verhoogde risico op versneld overlijden meer dan de toegenomen aanwezigheid van het metabool syndroom.

In hoofdstuk 8 vonden we tot slot dat onderdelen van het metabool syndroom geassocieerd waren met latente infectie van het cytomegalovirus (CMV); CMV bleek ook een onafhankelijke risicofactor voor transplantaatverlies. Er kon niet aangetoond worden dat metabool syndroom en CMV elkaar versterkten. De preciese samenhang van het metabool syndroom met CMV blijft vooralsnog onduidelijk.

Een gezonde levensstijl (gezond eten, veel bewegen), alsook het zoveel mogelijk reduceren en op maat toesnijden van de afweeronderdrukkend medicijnen, zullen waarschijnlijk het ontstaan van het metabool syndroom na transplantatie kunnen vertragen. ◀