



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Risk factors of chronic kidney disease progression: Dutch cohort studies**

Esmeijer, K.

### **Citation**

Esmeijer, K. (2020, March 19). *Risk factors of chronic kidney disease progression: Dutch cohort studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137184>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137184>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137184> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Esmeijer, K.

**Title:** Risk factors of chronic kidney disease progression: Dutch cohort studies

**Issue Date:** 2020-03-19

# **Chapter 10 -**

## **Appendices**

Dutch Summary - Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of Publications

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Inleiding

Gezonde nieren filteren afvalstoffen en schadelijke producten uit de bloedsomloop, maar reguleren ook de vochtbalans, de bloeddruk, aanmaak van rode bloedcellen, en de calcium-fosfaat huishouding. Een verstoorde werking van de nieren heeft dus grote gevolgen voor zowel onze lichamelijke als geestelijke gezondheid. De nierfunctie wordt bepaald door de snelheid waarmee de nierfilters, de glomeruli, het bloed filteren, en zo ontdoen van afvalstoffen. Deze glomerulaire filtratiesnelheid (glomerular filtration rate, GFR) wordt gemeten in milliliter per minuut, gecorrigeerd voor lichaamsoppervlakte. Met het ouder worden, neemt de nierfunctie af met ongeveer 1 mL/min/1,73m<sup>2</sup> per jaar boven de leeftijd van 40 jaar. Omdat deze natuurlijke daling van nierfunctie langzaam gaat, ontwikkelt de meerderheid van de mensen geen ernstige chronische nierschade (CNS) of nierfalen. Chronische nierschade wordt ingedeeld in stadia op basis van GFR (Tabel 1). Wel blijkt uit epidemiologisch onderzoek dat gemiddeld voor elke leeftijd een lagere nierfunctie gepaard gaat met een hoger risico op complicaties en overlijden, vergeleken met een hogere nierfunctie. Daarnaast hebben patiënten met bepaalde risicofactoren, zoals diabetes, hoge bloeddruk, of een ongezonde leefstijl, een snellere daling van de nierfunctie ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten, en daardoor een hoger risico op het ontwikkelen van chronische nierschade.

**Tabel 1: Classificatie van Chronische Nierschade (CNS), gebaseerd op de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR).**

CNS stadium	GFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Terminologie
1	≥ 90	Normaal of hoog
2	60 to 89	Mild verminderd
3a	45 to 59	Mild tot matig verminderd
3b	30 to 44	Matig tot ernstig verminderd
4	15 to 29	Ernstig verminderd
5	< 15	Nierfalen

Wereldwijd is de prevalentie van chronische nierschade de afgelopen decaden sterk toegenomen, wat gepaard gaat met een toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, verlies van kwaliteit van leven, en substantiële kosten van de gezondheidszorg. In Europa heeft 11% van de bevolking van 45 jaar en ouder chronische nierschade (stadium 3, GFR <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). In 2016 overleden 1,2 miljoen mensen wereldwijd aan de gevolgen van

chronische nierschade. Daarmee staat nierziekte op de 12<sup>de</sup> plaats als oorzaak van overlijden, terwijl dit 20 jaar eerder nog plaats 27 was. De toename van chronische nierschade wordt grotendeels veroorzaakt door vergrijzing, ongezondere leefstijl, en de toename van cardiovasculaire risicofactoren zoals hoge bloeddruk en diabetes. Gezien de huidige trend van zowel vergrijzing als ongezonde leefstijl de komende jaren doorzet, zal het aantal patiënten met chronische nierschade ook blijven toenemen.

Diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekte en leefstijl factoren dragen bij aan het risico op chronische nierschade. Voorbeelden van deze factoren zijn diabetes, hoge bloeddruk, roken, obesitas, ongezond dieet patroon, en gebrek aan lichamelijke beweging. De meeste factoren zijn met name onderzocht in gezonde populaties of in relatie tot hart- en vaatziekten. Er is echter nog weinig bekend over de rol van deze factoren in relatie tot de ontwikkeling van chronische nierschade in populaties met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten zoals bij patiënten na een hartinfarct. Het feit dat juist deze hoog-risico patiënten een steeds grotere groep vormen, met name door toenemende vergrijzing en ongezonde leefstijl, benadrukt de noodzaak voor meer onderzoek toegespitst op deze patiënten. Meer kennis over potentieel modificeerbare risicofactoren, leidt mogelijk tot minder gebruik van farmacologische interventies. Dit proefschrift gaat vanuit epidemiologisch perspectief in op de rol van verschillende cardiovasculaire risicofactoren en leefstijl factoren bij de progressie van chronische nierschade. Hierbij ligt de focus met name, maar niet uitsluitend, op cardiovasculair hoog-risico groepen. Uiteindelijk leidt een toegenomen inzicht in de rol van verschillende (modificeerbare) factoren in progressie van nierschade mogelijk tot de ontwikkeling van behandelopties of richtlijnen, specifiek gericht op preventie en progressie van chronische nierschade.

### **Belangrijkste resultaten uit dit proefschrift per hoofdstuk**

**Hoofdstuk 2 tot en met 4** zijn uitgevoerd in het Alpha Omega Cohort, en hierin onderzochten we de rol van verschillende cardiovasculaire risicofactoren en leefstijl factoren bij de progressie van nierschade bij patiënten die een hartinfarct hadden doorgemaakt. Het gaat om een patiëntengroep van gemiddeld 69 jaar oud, 80% man, en medicamenteus behandeld volgens de medische richtlijnen. De mediane tijd na het hartinfarct was 4 jaar. De geschatte GFR (eGFR) was 81,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, gebaseerd op serum cystatine C. Initieel waren deze 4837 patiënten geïncludeerd in een gerandomiseerde interventie studie tussen 2002 en 2006, de Alpha Omega Trial, waarin het effect van suppletie van omega-3 vetzuren op onder andere recidief hartinfarct werd onderzocht. De Alpha Omega Trial is vervolgens voortgezet als cohort studie,

genaamd Alpha Omega Cohort. Voor de analyses in het huidige proefschrift werd ongeveer de helft van de 4837 patiënten geïnccludeerd, namelijk alleen de patiënten van wie bloed afgenomen was bij inclusie en na 41 maanden follow-up. Dit waren de patiënten bij wie voor augustus 2009 de follow-up van 41 maanden compleet was. Omdat deze chronologische selectie gebaseerd was op financiële gronden, leidde dit niet tot selectiebias, maar hoogstens tot een lagere power. De onderzoeksvragen in de komende hoofdstukken zijn etiologisch van aard, wat inhoudt dat de analyses zoveel mogelijk gecorrigeerd zijn voor factoren die de te onderzoeken verbanden kunnen verstoren (confounders).

In **Hoofdstuk 2** werd de associatie tussen diabetes, hoge bloeddruk ( $\geq 140/90$  mmHg), hoog LDL-cholesterol ( $\geq 2,5$  mmol/L), roken van sigaretten, en obesitas (body-mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) in relatie tot nierfunctie achteruitgang onderzocht. De gemiddelde nierfunctie daling van het cohort was 1,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup> per jaar. Patiënten met diabetes of hoge bloeddruk, vergeleken met patiënten zonder deze risicofactoren, hadden een extra daling per jaar van 0,9 en 0,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, respectievelijk. Voor obesitas en roken was dit 0,3 en 0,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, en voor hoog LDL-cholesterol werd geen relatie gezien met een snellere daling van nierfunctie. Logistische regressie analyses toonden vergelijkbare resultaten: patiënten met diabetes of hoge bloeddruk, vergeleken met patiënten zonder deze factoren, hadden een 1,7 en 1,4 keer hoger risico op een jaarlijkse daling van tenminste 3 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Vervolgens analyseerden we het verband tussen het hebben van meerdere risicofactoren en daling van nierfunctie, waarbij combinaties van diabetes, hoge bloeddruk, roken, en obesitas werden bestudeerd. Het bleek dat het hebben van meer van deze risicofactoren nauw samenhangt met de snelheid waarmee de nierfunctie daalt, in deze hoog-risico patiënten. In patiënten die tenminste drie van deze vier factoren hadden, zagen we een gemiddelde jaarlijkse nierfunctie daling van 2,4 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, en een 2,6 keer hoger risico op een “snelle” daling van tenminste 3 mL/min/1,73m<sup>2</sup> per jaar, vergeleken met patiënten die geen van deze risicofactoren hebben. Patiënten zonder deze risicofactoren hadden een jaarlijkse daling van 0,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Concluderend, deze resultaten suggereren dat het reduceren van risicofactoren, en optimaliseren van leefstijl, zinvol is in het kader van preventie van nierschade, in patiënten die een hartinfarct hebben door gemaakt.

In **Hoofdstuk 3** werd dieper ingegaan op obesitas als risicofactor voor progressie van chronische nierschade. De prevalentie van obesitas in de Westerse wereld neemt snel toe, hoofdzakelijk als gevolg van ongunstige leefstijlveranderingen. Hoewel obesitas het risico op chronische nierschade indirect verhoogt via verhoging van het risico op diabetes en hoge bloeddruk, zijn er ook directe mechanismen via welke obesitas nierschade kan induceren.

Obesitas creëert een staat van chronische inflammatie en leidt tot glomerulaire hyperfiltratie. Toch duiken er in de literatuur regelmatig publicaties op die concluderen dat obesitas beschermend zou zijn in chronisch zieke patiënten (de “obesitas paradox”). Mede om deze reden, werd in dit proefschrift een separaat hoofdstuk aan dit vraagstuk gewijd. In patiënten die een hartinfarct hadden meegemaakt werd onderzocht wat de associatie tussen overgewicht en nierfunctie daling was, waarbij body-mass index (BMI) en middelomtrek als maten van overgewicht gebruikt werden. De middelomtrek wordt gezien als een meer representatieve maat voor visceraal vet. Analyses in categorieën van BMI, toonden dat met name patiënten met een BMI van meer dan 30 kg/m<sup>2</sup> (obesitas) een snellere daling hadden dan patiënten met een BMI van minder dan 25 kg/m<sup>2</sup>. Wanneer BMI niet in categorieën, maar als continue maat, werd geanalyseerd, was iedere 5 kg/m<sup>2</sup> BMI geassocieerd met een extra jaarlijkse nierfunctie daling van 0,21 (95% betrouwbaarheids-interval: 0,10; 0,46) mL/min/1,73m<sup>2</sup>. We vonden vergelijkbare verbanden voor mannen en vrouwen, en vergelijkbare uitkomsten voor BMI en middelomtrek. We concludeerden dat in stabiele post-hartinfarct patiënten een hogere BMI of middelomtrek geassocieerd was met een snellere daling van nierfunctie. Deze conclusie is in lijn met de huidige richtlijnen, die adviseren naar een BMI van minder dan 25 kg/m<sup>2</sup> te streven. Onze resultaten pleiten tegen het bestaan van een “obesitas paradox”.

In **Hoofdstuk 4** stond de dagelijkse inname van eiwit uit voeding centraal. In de huidige nefrologische richtlijnen wordt voor bepaalde patiënten groepen met hoog risico op chronische nierschade een eiwitbeperkt dieet geadviseerd namelijk <0,8 gram per kg lichaamsgewicht per dag. Echter, voor gezonde personen, of hoog-risico patiënten met nog een relatief goede nierfunctie, bestaan nog geen heldere adviezen. In dit hoofdstuk werd daarom het verband tussen eiwit inname uit voeding en daling van nierfunctie onderzocht, in post-hartinfarct infarct patiënten met een relatief goede nierfunctie. Omdat er aanwijzingen zijn dat eiwit uit plantaardige bron gezonder zou zijn dan uit dierlijke bron, onderzochten we tevens de associaties van eiwit uit deze verschillende bronnen apart. Uit de analyses bleek een duidelijk lineair verband tussen een hogere totale eiwit inname en snellere nierfunctie daling. Patiënten met een dagelijkse eiwit inname van meer dan 1,2 g/kg lichaamsgewicht vergeleken met <0,8 g/kg, hadden een twee keer snellere jaarlijkse nierfunctie daling (1,60 vergeleken met 0,84 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Met additionele spline analyses, waarbij verbanden flexibeler gemodelleerd worden, werd dit sterke lineaire verband bevestigd. Het verband tussen nierfunctie en plantaardig of dierlijk eiwit was vergelijkbaar. Ook werd geen verschil in effect gevonden voor mannen en vrouwen. Concluderend, post-hartinfarct patiënten met een lagere

eiwit inname hadden een minder snelle afname van nierfunctie. Dit impliceert dat in deze post-hartinfarct patiënten, met een relatief goede nierfunctie, een eiwitbeperkt dieet een reële interventie kan zijn bij de preventie van progressie van chronische nierschade.

**Hoofdstuk 5** richtte zich op type 1 diabetes patiënten met eind-stadium nierfalen. Type 1 diabetes wordt veroorzaakt door een auto-immunreactie tegen de insuline-producerende  $\beta$ -cellen van de pancreas, en vormt 5-10% van het wereldwijde aantal patiënten met diabetes. Type 1 diabetes ontwikkelt zich meestal op kinderleeftijd of in tijdens de adolescentie, en leidt tot een 7% cumulatief risico op het ontwikkelen van eind-stadium nierfalen binnen 30 jaar. Door dit hoge risico op nierfalen, zal een substantieel deel van de type 1 diabetes patiënten uiteindelijk in aanmerking komen voor niertransplantatie. Echter, niertransplantatie vormt geen behandeling van de diabetes. Het transplanteren van zowel een nier als een pancreas verbetert zowel de nierfunctie als de diabetes, maar het transplanteren van twee organen geeft ook een hoger risico op korte-termijn complicaties zoals mortaliteit en reëctie. Bovendien tonen de studies tot nu toe niet eenduidig aan dat een gecombineerde nier-pancreas transplantatie substantieel beter is dan een niertransplantatie alleen, en beperkt voorgaand onderzoek zich vaak tot een follow-up tijd ruim onder de 10 jaar. Wij hebben daarom onderzocht of een simultane nier-pancreas transplantatie geassocieerd was met een betere patiënt overleving, ten opzichte van een niertransplantatie alleen van zowel een overleden als levende donor. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van registratie data van alle 2796 type 1 diabetes patiënten die getransplanteerd zijn in Nederland in de periode 1986 – 2016. Daarnaast maakt de lange follow-up van onze data ook onderzoek naar uitkomsten op de lange termijn, 10 en 20 jaar na transplantatie, mogelijk.

Na correctie voor confounders, bleken patiënten met een gecombineerde nier-pancreas transplantatie respectievelijk een 33% en 15% lagere kans te hebben om binnen 10 jaar te overlijden, ten opzichte van patiënten die alleen een nier ontvingen van een levende of overleden donor. De hoogste overleving werd geobserveerd voor nier-pancreas patiënten waarbij de getransplanteerde pancreas na één jaar nog functioneerde. Echter, de patiënten die de verschillende typen transplantaties ondergaan verschillen intrinsiek van elkaar, zowel qua pre-transplantatie traject, donor en ontvanger karakteristieken. Ondanks correctie voor dergelijke factoren, blijft een directe vergelijking tussen verschillende transplantatie groepen lastig. Daarom hebben we gebruik gemaakt van het feit dat in Nederland de verschillende transplantatie centra een voorkeur hebben voor ofwel het transplanteren van een nier met pancreas (regio Leiden), ofwel het transplanteren van een nier alleen (overige regio's). Op deze manier werd de invloed van verschillen in patiënt karakteristieken tussen



transplantatie typen op de uitkomst gereduceerd. Met deze analyse toonden we aan dat een behandelstrategie met een voorkeur voor een gecombineerde nier-pancreas transplantatie geassocieerd was met een 4,4% lagere 10-jaars mortaliteit dan een strategie met een voorkeur voor een niertransplantatie alleen. Hieruit concluderen we dat voor type 1 diabetes patiënten met eindstadium nierfalen, het transplanteren van een nier plus pancreas waarschijnlijk de voorkeur verdient boven het transplanteren van een nier alleen.

**Hoofdstuk 6** is een netwerk meta-analyse waar de potentiële gunstige effecten van verschillende statines ten aanzien van preventie van chronische nierschade in kaart gebracht worden. We includeerden alle gerandomiseerde interventie studies, met ten minste één jaar follow-up, waarin het effect van een statine op de nierfunctie of het optreden van proteïnurie werd gerapporteerd. Dit resulteerde in 43 studies met in totaal meer dan 110.000 patiënten, die tezamen zeven verschillende statines onderzochten. Wanneer alle statines samen vergeleken werden met controle of placebo patiënten, bleken statines een voordelig effect te hebben op de nierfunctie. Gebruik van statines resulteerde in een nierfunctie daling die 0,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> per jaar trager was dan in de controle groep. Ook werd een klein gunstig effect op progressie van proteïnurie aangetoond, hoewel de data in dit geval suggestief waren voor mogelijke publicatiebias. In de uiteindelijke netwerk meta-analyse bleek dat over het algemeen iedere statine een voordelig effect had op beide eindpunten, vergeleken met de controle interventie. Echter, voor vergelijkingen tussen individuele statines bestond veel overlap tussen de betrouwbaarheidsintervallen, waardoor het niet mogelijk was om van één bepaalde statine superioriteit te concluderen. Concluderend, gebruik van statines vergeleken met placebo, leidde tot een tragere achteruitgang van nierfunctie, en vertraagde mogelijk ook de progressie van proteïnurie. Of één bepaalde statine de voorkeur verdient in het kader van progressie van chronische nierschade kan aan de hand van de huidige studie niet vastgesteld worden.

In **Hoofdstuk 7** werd de waarde van twee urine biomarkers voor het voorspellen van acute nierschade onderzocht, in electieve cardiochirurgie patiënten. Acute nierschade is een plotselinge episode van nierfunctie daling, gepaard gaande met een stijging van serum kreatinine waarden en verlaagde urine productie. Vaak is acute nierschade het gevolg van medisch handelen, bijvoorbeeld door peri-operatief verlaagde doorbloeding van de nier. Acute nierschade gaat gepaard met verhoogde mortaliteit en verhoogd tevens het risico op chronische nierziekte. Omdat acute nierschade moeilijk te voorspellen is, en het serum creatinine pas in een relatief laat stadium stijgt, wordt de diagnose acute nierschade vaak te laat gesteld, namelijk als irreversibele schade al is opgetreden. Er is daarom behoefte aan nieuwe biomarkers die acute

nierschade in een vroeg stadium al kunnen voorspellen of diagnosticeren. Twee potentiële kandidaten zijn tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2) en Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7), beide reeds goedgekeurd door de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten in het kader van acute nierschade. Eerder gepubliceerde resultaten van de voorspellende waarde van beide biomarkers waren veelbelovend. Wij hebben onderzocht of deze biomarkers toegevoegde waarde hadden om in een vroeg stadium ernstige acute nierschade te voorspellen, waarbij nierfunctie vervangende therapie noodzakelijk was, in een cohort van patiënten die electieve cardiochirurgie ondergingen tussen 2006 en 2010. De discriminatieve waarde van beide biomarkers met betrekking tot het voorspellen van noodzaak voor nierfunctie vervangende therapie bleek redelijk. Met name IGFBP7 waarden voorafgaand aan de operatie, en de verandering van TIMP-2 waarden gedurende de operatie, hadden een goede discriminatieve waarde. Toevoeging van deze biomarkers in een predictiemodel met basale klinische variabelen leidde tot een beperkte verbetering van de reeds zeer goede voorspellende waarde van deze modellen. Wij concludeerden daarom dat deze biomarkers redelijk presteerden in het voorspellen van acute nierschade in deze patiëntengroep. De klinische relevantie met name ook bij minder ernstige vormen van acute nierschade blijft nog onduidelijk.

In **Hoofdstuk 8** onderzochten we de associatie tussen geboortegewicht en nierfunctie op middelbare leeftijd (45 tot 65 jaar) van gezonde proefpersonen van de Netherlands Epidemiology of Obesity (NEO) studie. De NEO studie is opgezet om de invloed van obesitas op verschillende chronische ziekten te onderzoeken. De studie wordt gekenmerkt door een overrepresentatie van individuen met een BMI boven de 27 kg/m<sup>2</sup>. Door de analyses te herwegen naar de BMI verdeling van de algemene Nederlandse populatie, zijn de resultaten toch te generaliseren naar de algemene populatie. In dit hoofdstuk is de relatie tussen geboortegewicht en nierfunctie op middelbare leeftijd op drie manieren onderzocht. In de NEO studie is geboortegewicht van de deelnemers door middel van vragenlijsten geregistreerd. Na correctie voor confounders werd geen verband gevonden tussen geboortegewicht en nierfunctie. Vervolgens werd een Mendeliaanse randomisatie analyse uitgevoerd, waarbij als instrument voor geboortegewicht een gewogen genetische score gebruikt wordt, die bestond uit 59 genetische varianten die met geboortegewicht samenhangen. Deze genetische varianten zijn eerder gepubliceerd in een “genome wide association study”, en verklaarden ongeveer 2% van de variatie in geboortegewicht. Hoewel 2% laag lijkt, is dit voor Mendeliaanse randomisatie studies niet ongebruikelijk. De genetische score voor geboortegewicht was in de NEO deelnemers geassocieerd met het gerapporteerde geboortegewicht, en voldeed aan de eisen

voor een valide instrumentele variabele. Voorts werd een statistisch significante relatie tussen de genetische score en nierfunctie aangetoond in de NEO studie. Een 500-gram genetisch verhoogd geboortegewicht was geassocieerd met een 3,7 mL/min/1,73m<sup>2</sup> hogere nierfunctie op middelbare leeftijd. Tenslotte werd ter validatie een “two-sample” Mendeliaanse randomisatie studie uitgevoerd, met dezelfde genetische score voor geboortegewicht als determinant. Hier werd gebruik gemaakt van publiekelijk beschikbare summary-data van de genetische nierfunctie data van 133.814 individuen van het CKDgen consortium. De resultaten toonden geen effect van geboortegewicht op nierfunctie op middelbare leeftijd. Concluderend, op basis van deze resultaten was er geen eenduidig effect van geboortegewicht op nierfunctie op middelbare leeftijd.

### **Conclusies en implicaties**

In dit proefschrift hebben we aangetoond dat niet alle post-hartinfarct patiënten een versnelde nierfunctiedaling hebben, vergeleken met de gemiddelde jaarlijkse daling in de algemene bevolking. Zowel het aantal risicofactoren dat een patiënt heeft, als het type risico factor, bepaalt de snelheid van de nierfunctiedaling. Hoe meer risicofactoren een patiënt heeft, hoe sneller de nierfunctiedaling. Diabetes en hoge bloeddruk zijn de risicofactoren met het sterkste effect op nierfunctiedaling. Het optimaliseren van cardiovasculaire risicofactoren is dus van belang, naast de standaard medicamenteuze behandeling, om progressie van chronische nierschade te vertragen. Daarnaast toonden we aan dat obesitas bij post-hartinfarct patiënten een nadelig effect heeft op de snelheid van nierfunctiedaling. Deze resultaten zijn in lijn met de huidige Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) richtlijnen, welke adviseren te streven naar een gezond gewicht wat overeenkomt met een body-mass index lager dan 25 kg/m<sup>2</sup>. In het kader van cardiovasculair risico management, concluderen we ook dat het gebruik van een statine, onafhankelijk van de cholesterol waarden, gepaard gaat met een vertraagde nierfunctiedaling. Echter, we konden niet aantonen dat één specifieke statine het meest effectief was, ter voorkoming of vertraging van progressie van chronische nierschade. Ook deze resultaten ondersteunen de huidige KDIGO richtlijnen, die adviseren onafhankelijk van cholesterol waarden een statine voor te schrijven aan niet-dialyse afhankelijke chronische nierschade patiënten van 50 jaar of ouder, met een nierfunctie van minder dan 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, of ten minste 30 mg/g albuminurie. De richtlijnen specificeren niet welke statine de voorkeur verdient.

Naast de welbekende cardiovasculaire risicofactoren, kunnen ook aanpassingen aan het dieet van invloed zijn op progressie van chronische nierschade. Ons observationele onderzoek toont aan dat een eiwit-beperkt dieet waardevol kan zijn bij het vertragen van progressie van chronische nierschade.

Echter, gerandomiseerde studies naar de effecten van een eiwit-beperkt dieet zijn geïndiceerd om uiteindelijk onomstotelijk bewijs te leveren voor het gunstige effect van eiwitbeperkt dieet op progressie van chronische nierschade.

Op basis van data van alle type 1 diabetes mellitus patiënten in Nederland met nierfunctie vervangende therapie tussen 1986 en 2016, bleek dat behandeling met gecombineerde nier-pancreas transplantatie vergeleken met een nier transplantatie alleen, gepaard ging met een betere overleving. Voor deze patiëntengroep zou daarom mogelijk de eerste keuze van behandeling een simultane nier-pancreas transplantatie moeten zijn.

In electieve cardiochirurgie patiënten hebben de urine biomarkers TIMP-2 en IGFBP7 mogelijk een toegevoegde waarde voor het voorspellen van acute nierschade in een vroeg stadium. Hoewel beide biomarkers in andere heterogene intensive care populaties zeer goede voorspellers voor acute nierschade bleken te zijn, was de waarde in de relatief gezonde populatie die wij onderzochten beperkter. De focus van toekomstige studies in electieve cardiochirurgie patiënten zou moeten liggen bij het onderzoeken van de waarde van deze biomarkers als deel van een biomarker panel.

Tenslotte, een laag geboortegewicht bleek marginaal geassocieerd met een verminderde nierfunctie op middelbare leeftijd. Op middelbare leeftijd is waarschijnlijk het effect van cardiovasculaire risicofactoren en ongezonde leefstijl op progressie van chronische nierschade groter dan een laag geboorte gewicht.

