



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Short-term pre-operative dietary restriction in vascular surgery

Kip, P.

Citation

Kip, P. (2022, February 3). *Short-term pre-operative dietary restriction in vascular surgery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3257108>

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/1887/3257108>

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

Nederlandse Samenvatting

Aderverkalking van de coronair en perifere bloedvaten is een chronische ziekte welke ontstaat door schade aan de beschermde binnenste laag van de vaatwand. Door roken, ongezond eten, hoge bloeddruk en suikerziekte ontstaat een gat in deze beschermende laag wat tot gevolg heeft dat circulerende ontstekingscellen de vaatwand in kunnen en een ontstekingsproces op gang brengen. Uiteindelijk kan dit ontstekingsproces tot gevolg hebben dat de wand van het bloedvat naar binnen groeit en de toevoer van bloed gedeeltelijk of geheel wordt gestopt. Dit resulteert in verminderde of geheel afwezige toevoer van zuurstof en voedingsstoffen in het omringende weefsel. Wanneer dit in de bloedvaten rond het hart plaatsvindt resulteert dit in een hartaanval en wanneer dit in de benen gebeurt leidt dit tot forse pijnklachten in het been en verminderde loopafstand of zelfs een afstervend ledemaat.

Wanneer gezonder leven en bepaalde medicijnen niet voldoende helpen tegen deze klachten, is de enige goede oplossing een chirurgische operatie. De eerste voorkeur heeft een zogenaamde “endovasculaire” ingreep, ook wel “dotteren” genoemd. Wanneer dit niet mogelijk is wordt met een stukje gezond bloedvat een omleiding om het dichtzittende deel van het bloedvat gelegd, een zogenaamde “bypass” operatie. Hierbij wordt de bloedtoevoer naar het achterliggende weefsel weer hersteld en krijgt het desbetreffende lichaamsgedeelte weer voldoende zuurstof en voedingsstoffen. Deze bypassoperatie heeft op de korte termijn goede resultaten, echter zie je vaak dat deze bloedvaten op termijn ook weer dicht gaan zitten door een ziekteproces dat vergelijkbaar is met de zojuist beschreven aderverkalking, dit wordt “veneuze graft ziekte” genoemd. Therapieën om veneuze graft ziekte af te remmen of te stoppen zijn momenteel niet voorhanden.

Al in 1937 bleek uit een experiment uitgevoerd met ratten dat wanneer je de totale hoeveelheid dagelijkse calorieën in het dieet verminderd met ongeveer 20-30%, deze ratten langer leven dan ratten die zoveel konden eten als ze wilden. Dit principe van “dietary restriction”, “dieet restrictie” of DR werd in dit experiment toegepast vanaf de geboorte tot hun dood. In vervolgstudies met DR in allerlei organismen, van wormen tot muizen tot katten tot apen, is dit effect van een levenslange vermindering van dagelijkse calorie intake aangetoond op een verlenging van de levensverwachting.

In 2010 besloot dr. James R. Mitchell om dit principe van DR toe te passen op de fase in aanloop naar een chirurgische operatie, de zogenaamde “preoperatieve” fase. Hij besloot om 4 weken voor de start van de operatie muizen op zo’n

DR-dieet te zetten, de operatie uit te voeren en ze meteen weer hun normale “controle” dieet te laten hervatten dat precies dezelfde hoeveelheid calorieën bevat als voordat ze op hun DR-dieet werden gezet. De operatie bestond uit het kortdurend klemmen van beide nier-arteriën en daarna de klem weer te verwijderen, om ischemie-reperfusie schade na te bootsen dat optreedt bij orgaantransplantaties en verscheidenen vaatchirurgische operaties. In z’n experiment bleek dat de muizen die in de 4 weken voorafgaande aan de operatie een DR-dieet hadden gekregen een verbeterde overleving hadden na de operatie, ook werd er minder schade aan de nier gemeten, in vergelijking met muizen die een normaal dieet hadden gekregen preoperatief.

In verscheidene follow-up studies heeft hij met z’n onderzoeksgroep uitgevonden dat een groot gedeelte van de effecten van deze DR-diëten op chirurgische uitkomsten worden veroorzaakt door versterkte lichaamseigen productie van waterstofsulfide (H_2S). Dit gasvormig molecuul, met z’n kenmerkende “rotte eieren” geur, heeft als voornaamste functie om de bloeddruk te reguleren en de bloedvaten te verwijden als de fysiologische situatie in het lichaam hierom vraagt. Nu blijkt dat dit gas ook wordt geproduceerd in reactie op een DR-dieet, en het dan verscheidene negatieve effecten van een chirurgische ingreep remt. Zo vermindert het de ontstekingsreactie en beschermt het cellen tegen celdood.

In mijn huidige proefschrift heb ik onderzocht wat de effecten zijn van zo’n DR-dieet in vaatchirurgische operaties. In **hoofdstuk 2** heb ik eerst bestudeerd wat het effect van zo’n preoperatief DR-dieet is op de postoperatieve wondgenezing is. Wanneer we een eiwit-restrictie dieet (dus een dieet waarbij de eiwitten zijn vervangen door koolhydraten, PR) vergeleken met een normaal dieet zagen we geen verschil in wondgenezing. Wanneer we een methionine-restrictie dieet (de hoeveelheid methionine aminozuur verminderen en vervangen door koolhydraten, MetR) toepasten in de preoperatieve periode, zagen we postoperatief ook geen verminderde wondgenezing. In zowel het PR als het MetR zagen we wel een verbeterde regulatie van de bloedsuiker vergeleken met het controle dieet. Uit eerder onderzoek is gebleken dat slecht gereguleerde bloedsuikers een voorspeller kunnen zijn voor slechte wondgenezing na een operatie.

In hoofdstuk 3 hebben we gekeken naar de effecten van PR op veneuze graft ziekte in muizen. We hebben in die studie gezien dat je maar 1 week preoperatief muizen op een PR-dieet hoeft te zetten, en dat dan 4 weken na de

operatie er veel minder veneuze graft ziekte is in vergelijking met muizen die voor de operatie een normaal dieet mochten eten. Dit effect werd veroorzaakt door toegenomen productie van een van de enzymen die H_2S produceert in het lichaam.

In **hoofdstuk 4** hebben we wat specifiekier gekeken welk gedeelte van de veneuze graft wand het meeste effect van het dieet ondervindt. De veneuze graft bestaat uit een binnenste intinale wand, een mediale wand en een buitenste adventitia wand. Ook bevindt zich rondom de graft nog een laag vetweefsel, het zogenaamde perivasculaire vet (PVAT). Dit vet bevat zeer veel signaal-moleculen en factoren die een forse invloed hebben op de onderliggende vaatwand. In ons experiment hebben we de helft van de veneuze grafts gestript van het PVAT voordat we ze in de muis aanlegden. De andere helft hield als z'n PVAT. In beide cohorten was de ene helft eerst een week op MetR gezet, de andere helft mocht het controle dieet eten. Vier weken na de operatie bleek dat de muizen die preoperatief MetR hadden gekregen en vervolgens het PVAT rondom hun veneuze graft hadden behouden de minste veneuze graft ziekte hadden. De muizen op een controle dieet met het PVAT nog intact hadden de meest hevige vorm van veneuze graft ziekte. In beide dieet-groepen zonder PVAT was er geen meetbaar verschil. Anders gezegd, we hebben ontdekt dat er een specifieke interactie bestaat tussen het MetR-dieet en het PVAT, en dat je deze interactie nodig hebt om een positief effect op veneuze graft ziekte te zien.

In **hoofdstuk 5** hebben we gekeken wat er gebeurt als je direct H_2S op de veneuze graft aanbrengt in plaats van de productie daarvan op te wekken via een preoperatief dieet. Door een medicijn dat H_2S bevat op te lossen in een zogenaamde "pluronic gel", een gel die op $4^\circ C$ vloeibaar is maar op kamertemperatuur stolt, konden we de veneuze graft tijdens de operatie omvatten met een soort deken van H_2S deeltjes. 4 weken na de operatie bleek dat de groep die de gel + H_2S had gekregen in plaats van de gel + een placebo een veneuze graft had met een veel grotere diameter en een gezondere vaatwand.

In **hoofdstuk 6 en 7** hebben we ons preklinische werk in muismodellen om kunnen zetten naar twee klinische studies met vaatchirurgische patiënten. De eerste trial in **hoofdstuk 6** betrof patiënten die waren gepland voor een halsslagader desobstructie operatie, waarbij ze werden gerandomiseerd in of 3 dagen protein-calorie restriction (zowel restrictie van eiwitten als calorieën,

PCR) of hun normale dieet. Gezien het de eerste pilotstudie ooit betrof in deze patiëntenpopulatie hebben we ze gedurende het dieet in het ziekenhuis laten verblijven om ze goed te kunnen observeren. Er werden geen negatieve effecten van het PCR-dieet geobserveerd in onze studie-patiënten, maar de hoeveelheid geworven patiënten was te laag om een uitspraak over dieet-effecten te kunnen doen. Wel zagen we een toename van H_2S producerende bacteriën in de ontlasting van patiënten die het dieet net achter de rug hadden. In **hoofdstuk 7** hebben we patiënten geworven die voor een willekeurige open vaatchirurgische operatie gepland stonden en het dieet verlengd met 1 dag tot 4 dagen PCR preoperatief. Patiënten hoefden tijdens het dieet niet meer in het ziekenhuis te verblijven. Helaas moest de werving van patiënten gestopt worden vanwege het uitbreken van de COVID-19 pandemie maar desalniettemin zagen we een kleine verbetering in de bloedsuiker regulatie, ondanks het relatief kleine aantal patiënten.

Concluderend, in dit proefschrift hebben we de werkzaamheid van preoperatieve DR-diëten aan kunnen tonen. Specifiek hebben we laten zien dat het veneuze graft ziekte verminderd, en dat dit waarschijnlijk afhankelijk is van de interactie tussen het dieet en het PVAT. Verder hebben we laten zien dat je het dieet ook kunt vervangen door een peroperatieve toediening van H_2S , om zo de dieet effecten op de veneuze graft na te bootsen. Verder hebben we tevens een tweetal klinische trials uit kunnen voeren in vaatchirurgische patiënten, waarbij we hebben kunnen vaststellen dat het dieet veilig is en ervaring op hebben kunnen doen met het organiseren van dergelijke dieet-restrictie trials in de vaatchirurgische patiëntenpopulatie.

In **de toekomst** zullen we ons op preklinisch vlak richten op het verder uitdiepen van de relatie tussen het PVAT en het dieet, om te kijken of we dit effect verder kunnen versterken dan wel nabootsen met een medicijn. Op het klinische vlak richten we ons op het optimaliseren van het meest geschikte dieet dat therapietrouw combineert met effectiviteit. In de niet-zo-verre toekomst bestaat er hopelijk een vaatchirurgische praktijk waarbij elke patiënt een preoperatief dieet tot zich zal nemen, of peroperatief een middel krijgt toegediend dat de effecten van DR nabootst, of beide. Hopelijk legt dit proefschrift de basis voor een dergelijk klinisch toekomstbeeld.