

Achtergrond Richtlijn

Cardiovasculair risico

Reikwijdte volwassenen met chronische nierschade met mild, matig en sterk verhoogd risico (stadium G1-A2/3, G2-A2/3, G3a, G3b en G4)
volwassenen met chronisch nierfalen stadium 5 en 5D

Inhoud

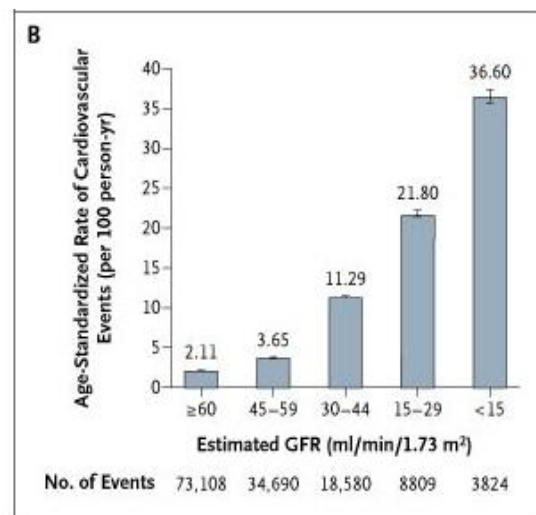
1. Inleiding
2. Lipidenspiegels
3. Calcium-fosfaatregulatie
4. Renine angiotensine aldosteron systeem (RAAS)
5. Hypertensie
6. Cardiovasculair risicomanagement
7. Natrium (zout)
8. Vitamine D
9. Vitamine K
10. Literatuur

Chronische nierschade en chronisch nierfalen zijn onafhankelijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Zowel traditionele als niet-traditionele risicofactoren spelen een rol. Niet-traditionele risicofactoren zijn o.a. anemie, volume-overbelasting, hyperfosfatemie en geactiveerd RAAS systeem. Voor de dieet- en leefstijladviezen wordt de multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening 2011) van het CBO gehanteerd. Natriumbeperving verdient extra aandacht. Vitamine D en vitamine K spelen mogelijk een beschermende rol.

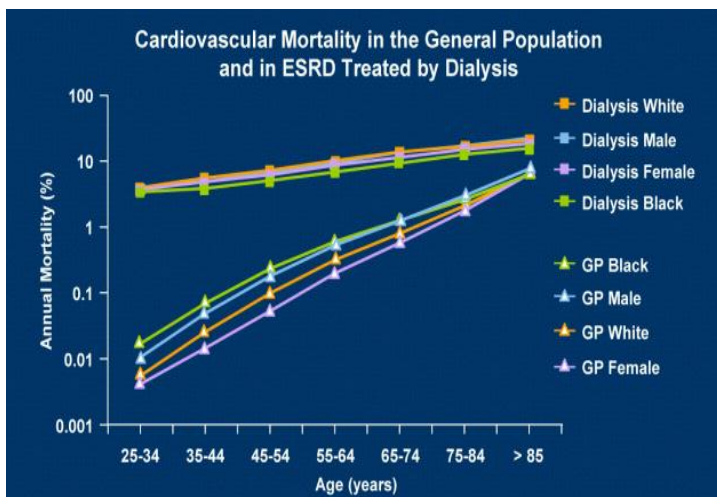
1. Inleiding

Er komt steeds meer bewijs dat een verminderde nierfunctie is een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van cardiovasculaire ziekten. Dit geldt eveneens voor de aanwezigheid van albuminurie. Er is een lineair verband tussen de mate van nierfunctieverlies en cardiovasculaire sterfte.

Figuur 1
Age-Standardized Rates of Death from cardiovascular Event According to the Estimated GFR among 1,120,295 persons ^[8]



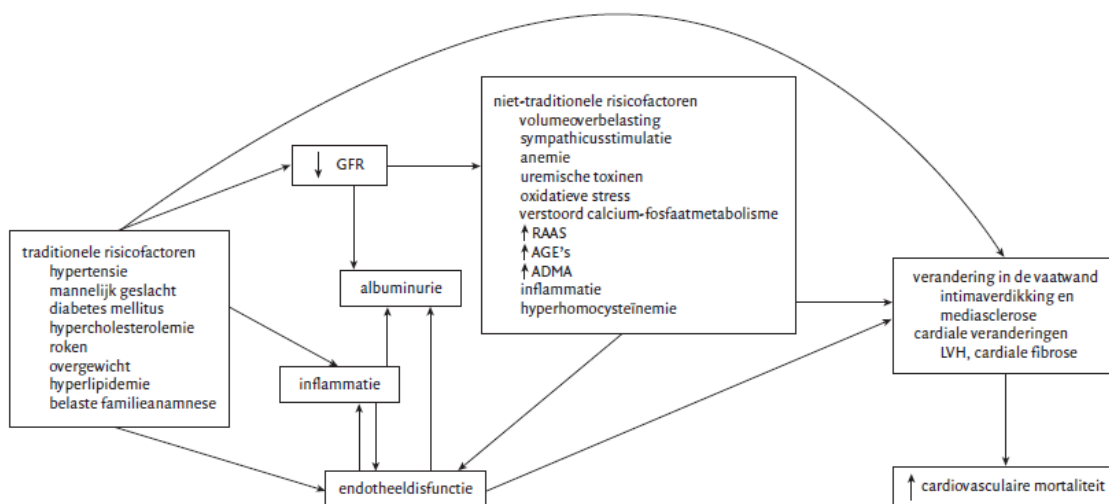
In figuur 2 is te zien dat voor dialysepatiënten het risico op cardiovasculaire sterfte veel hoger is dan voor de 'gezonde' populatie. Zo is het risico van een 25-jarige dialysepatiënt vrijwel even groot risico als van een 85-jarige 'gezond' persoon.



Figuur 2

Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. [6]

Er spelen vele factoren een rol. Het betreft zowel traditionele risicofactoren (zoals hypertensie en dislipidemie) als niet-traditionele risicofactoren (zoals inflammatie, verstoring van het RAAS systeem en slecht gereguleerde calcium-fosfaathuishouding). [10]



Schematische weergave van de relatie van nierfunctiestoornissen tot cardiovasculaire mortaliteit; GFR = glomerulaire filtratiesnelheid; RAAS = renine-angiotensine-aldosteronsysteem; AGE's = geglyceerde eindproducten; ADMA = asymmetrisch dimethylarginine; LVH = linkerventrikelhypertrofie.

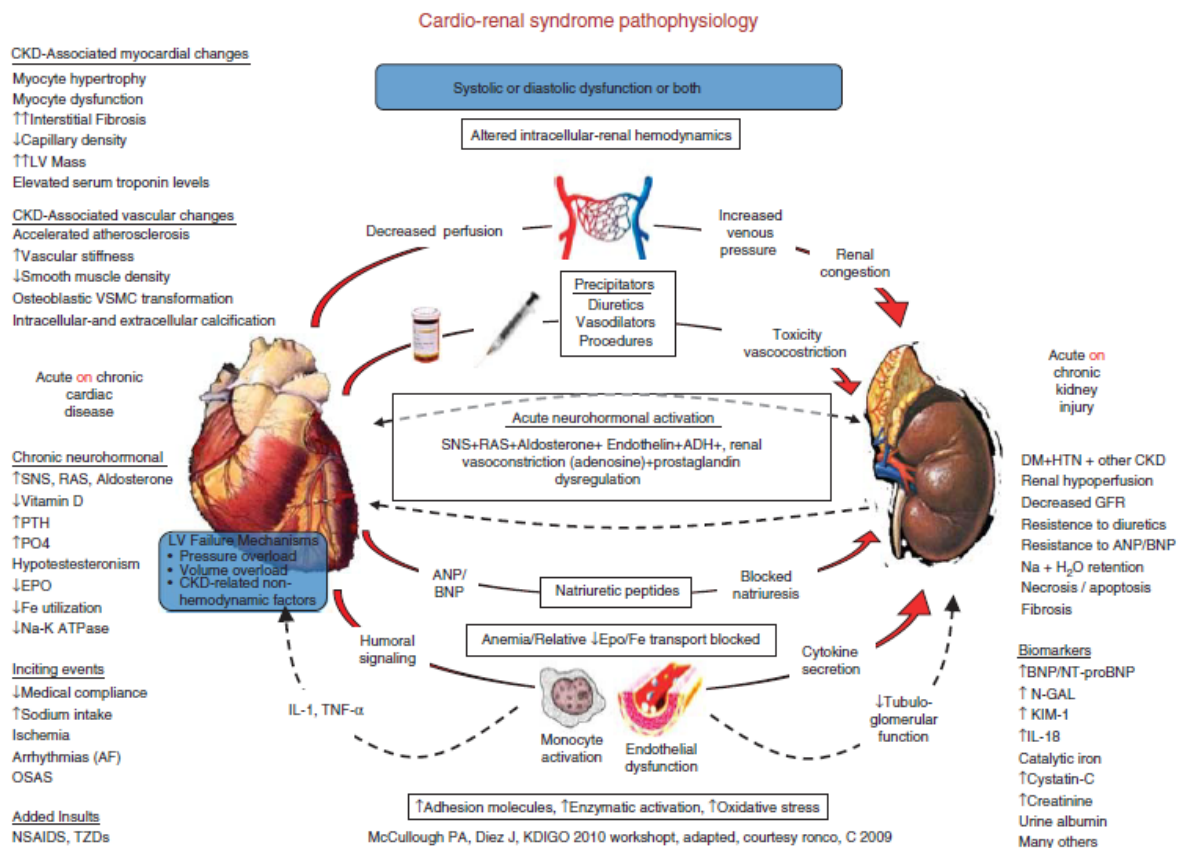
Figuur 3 Relatie chronische nierinsufficiëntie en hart- en vaatziekten [10]

De Jager *et al* hebben de sterfte van een cohort van 123407 patiënten die starten met dialyse bestudeerd (follow up van 3 jaar). [12] Het risico op overlijden, zowel cardiovasculair als niet-cardiovasculair, is beduidend hoger dan in de algemene populatie. Kanker en infecties waren de belangrijkste oorzaken van niet-cardiovasculair overlijden. De verhoogde cardiovasculaire sterfte wordt veroorzaakt door vaatverkalking. Maar ook frailty (kwetsbaarheid, bestaande uit o.a. gewichtsverlies, vermoeidheid, spierzwakte en verminderde lichamelijke activiteit) en een verhoogd CRP worden in verband gebracht met zowel cardiovasculaire als niet-cardiovasculaire sterfte.

Een goede endotheelfunctie van de bloedvaten vormt de spil in het geheel. Albuminurie wordt gezien als uiting van endotheelschade.

Atherosclerotische veranderingen treden met name op aan de intima van de bloedvaten; door plaquevorming wordt het lumen kleiner, neemt de bloeddorstrooming af en zal trombotische occlusie tot ischemie leiden. Naast de bekende risicofactoren, waaronder ook hyperhomocysteinemie en sympathicus-overactivatie door het slaapapneusyndroom (OSAS), wordt atherosclerose bij nierinsufficiëntie ook beïnvloedt door o.a. renale anemie, uremie en verminderde klaring van uremische toxinen leidend tot oxidatieve stress.

Ook figuur 4 geeft de samenhang tussen nieren en het hart weer. [11]



Figuur 4 Cardio-renal syndrome pathophysiology.

ADH, antidiuretic hormone; ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, B-type natriuretic peptide; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; EPO, erythropoietin; HTN, hypertensioim; IL-1, interleukin-1; KIM-1, kidney injury molecule-1; LV, left ventricular; N-GAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; PTH, parathyreoid hormone; SNS, sympathetic nervous system; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; TZD, thiazolidinediones; VSMC, vascular smooth muscle cell.

2. Lipidenspiegels

Bij de meeste patiënten met nierinsufficiëntie zijn het totaal cholesterol en LDL niet afwijkend, met uitzondering van patiënten met nefrotisch syndroom. ^[15]

	LDL en totaal Cholesterol	Triglyceriden	HDL
Nefrotisch syndroom	↑ ↑	↑	N
Nierinsufficiëntie zonder dialyse	N ↓	↑	↓
Hemodialyse	N ↓	↑	↓
Peritoneale dialyse	↑	↑ ↑	↓

Tabel 1 Lipidenspiegels bij nierschade

Bij patiënten met nierinsufficiëntie leidt gebruik van een statine tot vermindering van het cardiovasculaire risico. Het effect van een statine op de achteruitgang op de nierfunctie is zeer gering en niet eenduidig. ^[8] Het effect bij patiënten die dialyseren is minder duidelijk, waarschijnlijk omdat de mediaverkalking dan een grotere rol gaat spelen. Uit de SHARP studie, waarbij simvastatine in combinatie met ezetimibe werd voorgeschreven aan dialysepatiënten, bleek er een daling te zijn van ernstige complicaties, maar niet in sterfte. ^[11,15] Bij hemodialysepatiënten met een laag LDL is de kans op sterfte verhoogd; dit wordt toegeschreven aan het 'malnutrition-inflammation' syndroom.

Voor de behandeling van hyperlipidemie met betrekking tot dieet en leefstijl wordt de multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening 2011) van het CBO gehanteerd.

In 2013 is de KDIGO Guideline for Lipid Management in CKD verschenen. ^[13] De daarin opgenomen adviezen zijn:

1. Sluit behandelbare oorzaken van dislipidemie uit.
2. Ga na of er een indicatie is voor behandeling; bepaal middel en dosering.
 - a. Controleer lipidenprofiel bij diagnose CKD.
 - b. Behandel patiënten ≥ 50 jaar met chronisch nierfalen zonder dialyse of transplantatie met een cholesterolsyntheseremmer (statine) en/of cholesterolabsorptieremmer.
 - c. Behandel patiënten < 50 jaar met chronisch nierfalen zonder dialyse of transplantatie met een cholesterolsyntheseremmer (statine) en/of cholesterolabsorptieremmer bij de aanwezigheid van hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, doorgemaakt CVA en/of geschat kg/m^2 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ $> 10\%$
 - d. Bij patiënten behandeld met dialyse wordt geadviseerd geen cholesterolsyntheseremmer (statine) en/of cholesterolabsorptieremmer te starten. Wordt dit al voor start dialyse gebruikt, dan wel continueren.
 - e. Voor alle patiënten met een niertransplantatie wordt wel een cholesterolsyntheseremmer (statine) en/of cholesterolabsorptieremmer geadviseerd.
3. Stel behandeling in volgens de 'fire and forget' strategie. Herhaling van controle lipidenprofiel is niet nodig, tenzij dat leidt tot verandering van beleid. Controle van de spiegels na start behandeling is volgens de richtlijn over het algemeen niet zinvol aangezien er onvoldoende bewijs is dat het behalen van de streefwaarde enig extra voordeel oplevert en evenmin bekend is of een hogere dosis statine veilig is.

Statine	GFR stadium 1-2	GFR stadium 3-5
Atorvastatine	Algemeen advies	20 mg
Fluvastatine	Algemeen advies	80 mg
Lovastatine *	Algemeen advies	Niet onderzocht
Pravastatine	Algemeen advies	40 mg
Rosuvastatine	Algemeen advies	10 mg
Simvastatine	Algemeen advies	40 mg
Ezetimibe/simvastatine	Algemeen advies	10/20 mg

Tabel 2 Aanbevolen dosering statines voor volwassenen met CNS ^[13]

* Lovastatine is in Nederland niet verkrijgbaar, maar de werkzame stof komt overeen met die in het voedingssupplement Rode Gist Rijst

4. Bij verhoogd triglyceride gehalte wordt voor alle patiënten met CKD aanpassing van de leefstijl geadviseerd.

In 2015 heeft deze KDIGO richtlijn beoordeeld en is de NfN Richtlijn Dislipidemie bij Chronische nierschade verschenen. ^[19] De KDIGO richtlijn is grotendeels overgenomen, met de volgende kanttekeningen:

- Vanwege verschillen van mening ten aanzien van de bewijskracht is het verdedigbaar patiënten met totaal cholesterol < 5.5 mmol/L en/of BMI < 28 kg/m² niet met een statine te behandelen.
- Het principe 'fire and forget' past niet in de Nederlandse benadering. Hoewel er onvoldoende bewijs is voor een targetwaarde van LDL, kan bepaling wel een bijdrage leveren aan de compliance.

3. Calcium-fosfaatregulatie

Bij verminderde nierfunctie ontstaan onder invloed van een verstoorde calcium-fosfaatregulatie ook afwijkingen in de media van de bloedvaten; de vaatwanden verstijven. Hypertensie, volumeoverbelasting en activatie van het RAAS-systeem bevorderen eveneens de vaatstijfheid. Deze mediaverkalkingen leiden tot een hogere systolische druk met als gevolg meer ischemische herseninfarcten en een grotere cardiale belasting zich uitend in linker-ventrikel-hypertrofie (LVH). De lagere diastolische druk leidt tot een verminderde coronaire perfusie en daarmee tot een grotere cardiovasculaire sterfte.

Uit een review is gebleken dat een hoge fosfaatwaarde samenhangt met een significant hogere sterfte; een verhoogde calciumwaarde hangt samen met een hogere cardiovasculaire sterfte. Er is geen verband gevonden met PTH-spiegels. Deze associaties gelden bij elk stadium van nierfalen. ^[21]

4. Renine angiotensine aldosteron systeem (RAAS)

Het renine angiotensine aldosteron systeem is van cruciaal belang voor het handhaven van een normale bloeddruk.

Renine wordt in het juxtaglomerulaire apparaat (zie figuur 4) door de granulaire cellen gelegen in het extraglomerulaire mesangium bij de macula densa geproduceerd in reactie op hypovolemie of hypotensie. De drijvende kracht hierachter is activatie van het sympathisch zenuwstelsel, als reactie op drukveranderingen geregistreerd door de baroreceptoren in de aa carotis en de arcus aortae. Daarnaast hebben verminderde rek van de afferente arteriolen van de glomerulus door verminderde perfusie en een

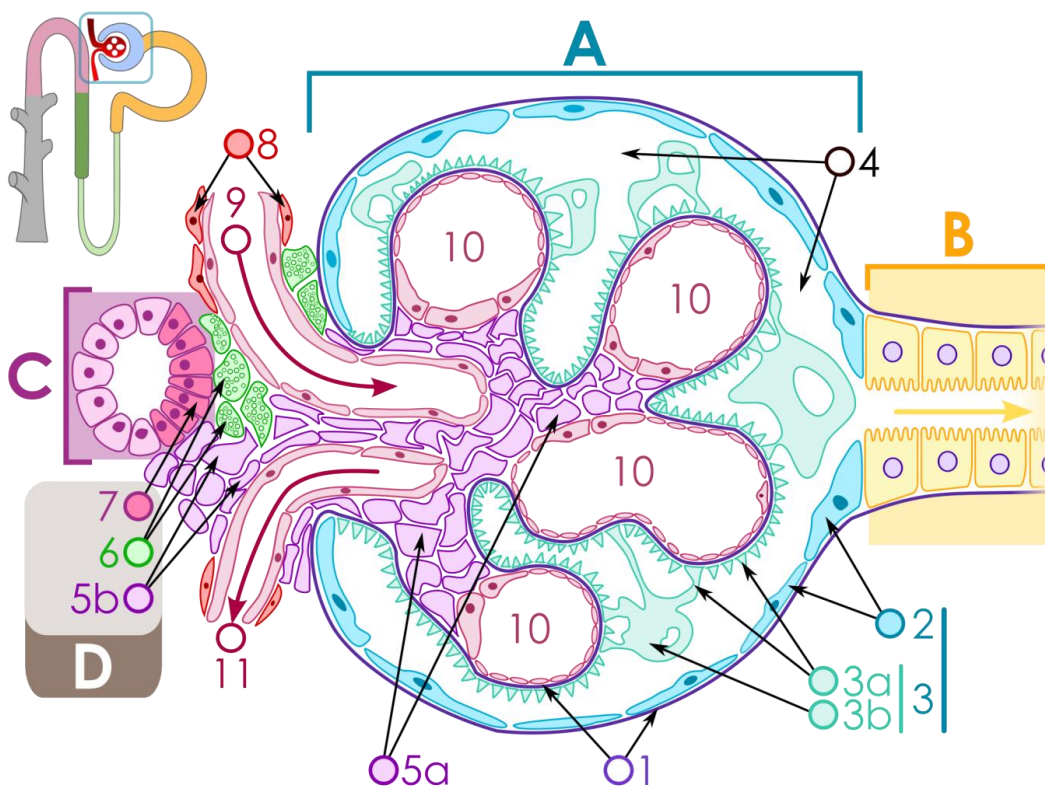
verminderd aanbod van natriumchloride aan de macula densa van het juxtaglomerulair apparaat een renineafgifte stimulerend effect.

Renine is een proteolytisch enzym dat door de granulaire cellen wordt afgegeven aan het juxtaglomerulaire interstitium en vervolgens aan de bloedbaan, en wel in de afferente arteriool van de glomerulus.

Renine splitst het in de lever gemaakte angiotensinogeen in angiotensine I. Vervolgens wordt angiotensine I door het in endotheel (vooral in long-) aanwezige angiotensine I convertie enzym (ACE) omgezet in angiotensine II. Angiotensine I heeft effecten die grotendeels tegengesteld zijn aan de angiotensine II effecten. Deze effecten worden meestal door prostaglandines gemedieerd.

Angiotensine II is een krachtige arteriolaire vasoconstrictor, hetgeen resulteert in een bloeddrukstijging.

Daarnaast veroorzaakt het een directe toename van Na resorptie in de proximale tubulus en toegenomen Na resorptie in de verzamelbuizen. Deze laatste is aldosteron gemedieerd. Al deze effecten hebben tot doel het effectief circulerend volume te doen toenemen en zodoende de hypoperfusie te bestrijden. Angiotensine II wordt niet alleen onder invloed van renine gevormd, maar ook lokaal, bijvoorbeeld in nieren, bloedvaten, bijniere en hersenen. Angiotensine II heeft ook een direct effect op de glomerulus: het veroorzaakt vooral een efferente vasoconstrictie met als gevolg een toename van de intraglomerulaire druk en derhalve van de GFR.

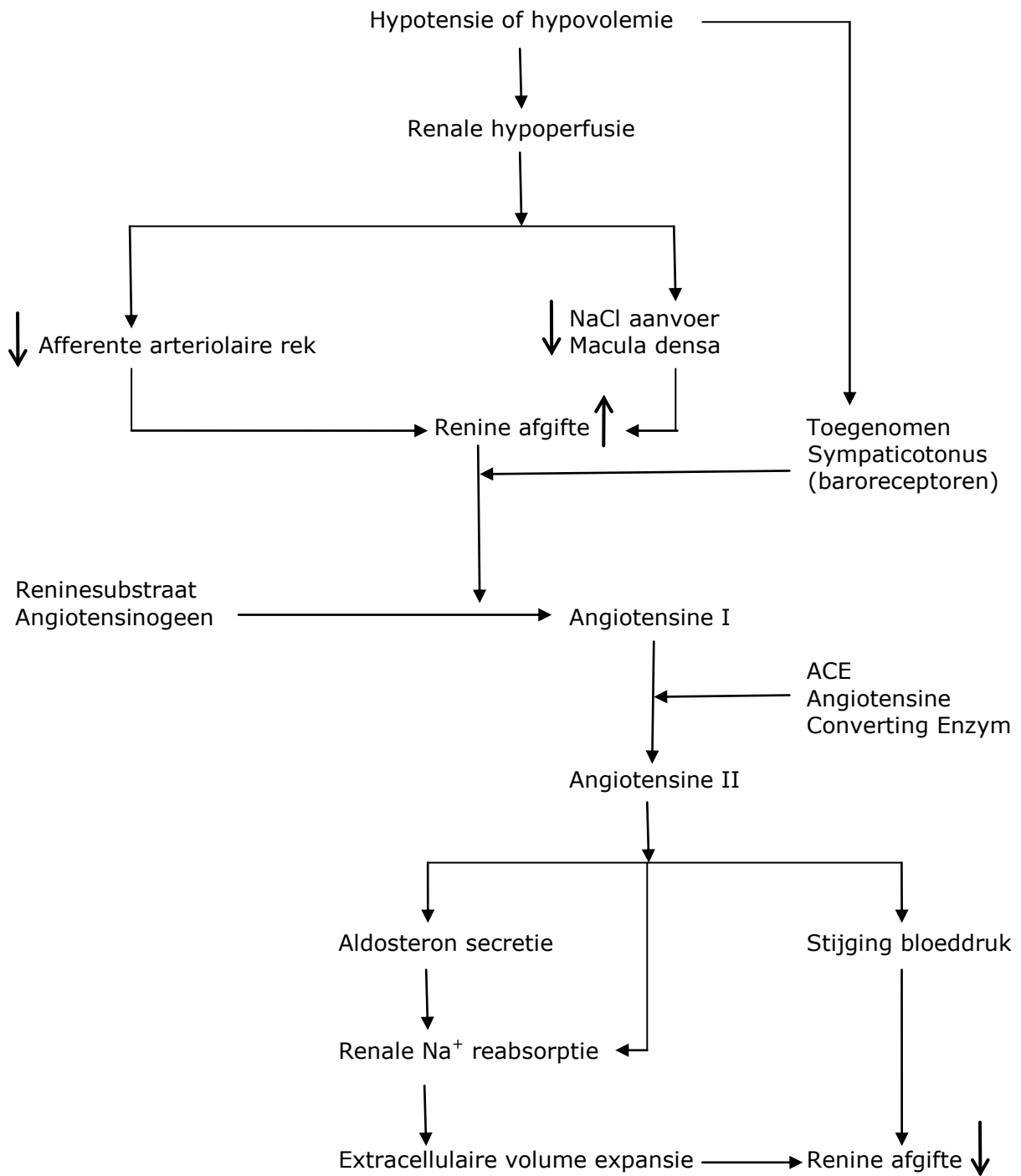


Figuur 5

Schematische weergave van een glomerulus (A), begin van de proximale tubulus (B), dikke, opstijgend deel van tubulus (C) en het juxtaglomerulair apparaat (D).

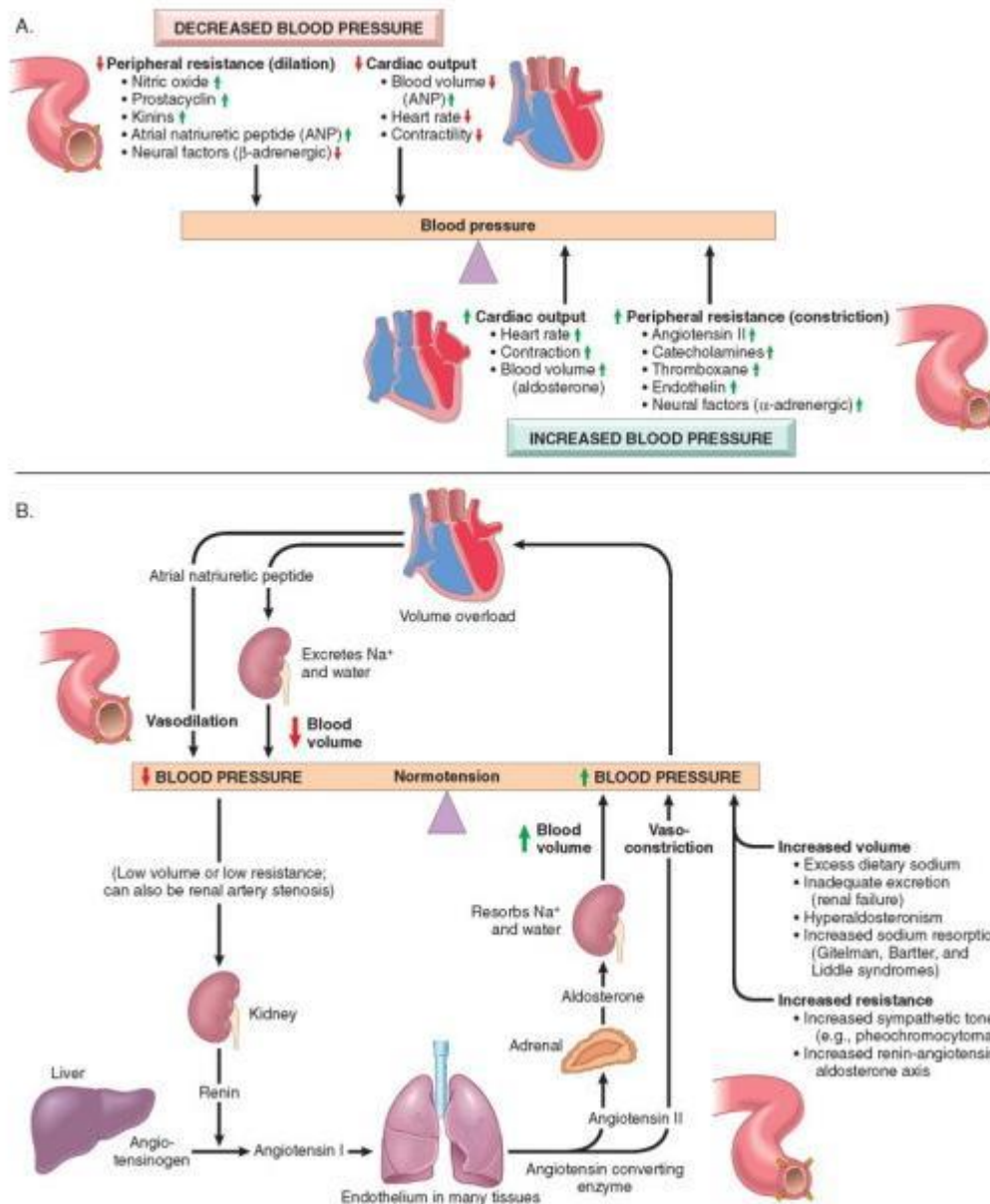
1: glomerulair epitheel, 2: pariëtale epitheel van het kapsel van Bowman, 3: distale tubulus, 4: urineruimte, 5a: glomerulaire mesangiale cellen, 5b: extraglomerulaire mesangiale cellen, 6: granulaire cellen, 7: macula densa, 8: endotheel, 9: afferente arteriool, 10: glomerulaire vasculaire ruimte bekleed met endotheel, 11: efferente arteriool

In figuur 6 wordt de gehele RAAS cyclus schematisch weergegeven.



Figuur 6 RAAS

In figuur 7 wordt het RAAS op een nadere wijze getoond.



Figuur 7 RAAS systeem uit: Robbins en Cotran. Pathologic Basis of Disease, 8e editie.

5. Hypertensie

Behandeling van hypertensie vertraagd de achteruitgang van chronisch nierfalen en verlaagt het cardiovasculair risico. Sommige antihypertensieve middelen vertragen de progressie van de nierinsufficiëntie ook door middel van andere mechanismen naast het antihypertensieve effect. Veelal zijn meerdere typen antihypertensiva nodig. Dubbele RAAS-blokkade wordt afgeraden vanwege het toegenomen risico op hyperkaliëmie, lage bloeddruk en een verslechtering van de nierfunctie.

Gebruik van veel zout onderdrukt het RAAS, waardoor het effect van antihypertensiva die aangrijpen op het RAAS systeem minder werkzaam zijn. ^[16]

6. Cardiovasculair risicomanagement

Er is toenemend bewijs dat de uiting van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met nierinsufficiëntie zich anders manifesteert dan bij patiënten zonder nierinsufficiëntie. Het effect van preventie en behandeling kan daardoor ook anders zijn. ^[11] Ondanks dat er nog onvoldoende op deze patiëntencategorie toegespitste onderzoeksresultaten bekend zijn, maakt cardiovasculair risicomanagement volgens de huidige richtlijn toch deel uit van de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en/of nefrotisch syndroom. ^[3,14,20]

Er is inmiddels voldoende bewijs dat zowel gewichtsreductie als beperking van zout (DASH studie) een bijdrage leveren aan verlaging van de bloeddruk. Het effect van kaliumverrijking op de bloeddruk is minder duidelijk, mogelijk met name werkzaam bij zoutgevoelige hypertensie bij negroïde personen. Ook het effect van meer calcium of magnesium is niet eenduidig. Beweging heeft wel een positief effect, maar dat is mogelijk indirect het gevolg van gewichtsverlies. ^[9]

Bij de leefstijladviezen moet aandacht uitgaan naar:

- Hanteer de Richtlijn Goede Voeding (2015). ^[7]
 - Eet volgens een meer plantaardig en minder dierlijk voedingspatroon conform onderstaande richtlijnen:
 - eet dagelijks ten minste 200 gram groente en ten minste 200 gram fruit
 - eet dagelijks ten minste 90 gram bruin brood, volkorenbrood of andere volkorenproducten
 - eet wekelijks peulvruchten
 - eet tenminste 15 gram ongezouten noten per dag
 - neem enkele porties zuivel per dag, waaronder melk of yoghurt
 - eet 1 keer per week vis, bij voorkeur vette vis
 - drink dagelijks 3 koppen thee (zwarte of groene thee)
 - vervang geraffineerde graanproducten door volkorenproducten
 - vervang boter, harde margarine en bak- en braadvetten door zachte margarine, vloeibaar bak- en braadvet en plantaardige oliën
 - vervang ongefilterde koffie door gefilterde koffie
 - beperk de consumptie van rood vlees en met name bewerkt vlees
 - drink zo min mogelijk suikerhoudende dranken
 - drink geen alcohol of in ieder geval niet meer dan één glas per dag
 - beperk de inname van zout tot maximaal 6 g/dag (max. 2400 mg natrium/dag)
 - Uiteraard moeten bovenstaande adviezen worden ingepast in de bestaande dieetbeperkingen (denk o.a. aan kalium en fosfaat).
- Streef naar een optimaal gewicht:
 - middelomtrek van < 80 cm voor vrouwen resp. < 94 cm voor mannen
 - Bij een middelomtrek van 80-88 cm voor vrouwen resp. 94-102 cm voor mannen is er een verhoogd risico op co-morbiditeit en bij een middelomtrek > 102 cm bij mannen en > 88 cm bij vrouwen is dit risico ernstig verhoogd.
 - BMI < 25 kg/m²; voor ouderen is de relatie tussen BMI en gezondheid minder

duidelijk, een BMI tot 28 kg/m² is waarschijnlijk nog een gezond gewicht. Bij hemodialyse lijkt een hogere BMI geen negatief effect te hebben op de overleving (obesitas paradox), zie DNN Position Paper Energie HD.

- bij een hogere BMI en/of middelomtrek is een gewichtsreductie van minimaal 5-10% wenselijk of een afname van de buikomvang met ± 10%.
- Stop met roken
- Beweeg voldoende (indien haalbaar): minimaal 5 dagen per week 30 minuten per dag matig inspannende lichamelijke activiteit. Bij overgewicht moet het activiteitsniveau nog verder worden verhoogd tot ten minste een uur matig inspannende activiteit per dag.

7. Natrium (zout)

Beperken van zout is één van de peilers in de Richtlijnen Goede Voeding ter preventie van hart- en vaatziekten en hypertensie. ^[7] In de (dieet)behandeling van chronische nierschade speelt de natriumbepanking een prominente rol. Recent heeft Mente et al (2016) een onderzoek gepubliceerd waarin het nut van een natriumbepanking ter discussie wordt gesteld. ^[17] In dit onderzoek zijn data van vier grote studies opnieuw geanalyseerd. Er is gekeken naar het verband tussen enerzijds de natriumuitscheiding in de ochtendurine (en vervolgens omgerekend naar de 24-uurs uitscheiding) en anderzijds het risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten en overlijden. Er is hierbij een onderscheid gemaakt tussen mensen met en zonder hypertensie.

De conclusie is op zijn minst opmerkelijk:

- In beide groepen neemt het risico op hart en vaatziekten en overlijden toe bij een dagelijkse consumptie van 3 gram natrium of minder. Nota bene: 3 gram natrium is 7,5 gram zout!
- Een natriuminname van 7 gram of meer (17,5 gram zout) geeft vergeleken met een natriuminname van 4-5 gram (10-12,5 gram zout) bij mensen zonder hypertensie geen toename in risico op hart en vaatziekten en overlijden.
- Bij mensen met hypertensie leidt een natriuminname van 7 gram of meer vergeleken met een natriuminname van 4-5 gram wel tot een hogere systolische bloeddruk en toename in risico op hart en vaatziekten en overlijden.

Deze resultaten staan haaks op de internationale wetenschappelijke consensus die stelt dat gebruik van minder dan 5-6 gram zout (2-2,4 gram natrium) belangrijk is om het risico op hart- en vaatziekten en nierschade terug te dringen. Zowel Geleijnse (2016) als Bos en Navis (2016) hebben hun bedenkingen bij het onderzoek en geven aan dat er methodologisch haken en ogen aan zitten. De follow-upduur van 4 jaar is kort, de schatting van de natriuminname op basis van de ochtendurine is onnauwkeurig en de samenstelling van de voeding is geheel buiten beschouwing gelaten. Een lage natriumuitscheiding kan een gevolg zijn van een slechte intake bij ziekte en/of ondervoeding. ^[2,5]

Voor patiënten met chronische nierschade en/of hypertensie blijft het advies: gebruik maximaal 5-6 gram zout. De natriumuitscheiding in de 24-uurs urine is dan ± 100 mmol. Is de natrium-uitscheiding beduidend lager, dan is evaluatie van de intake van belang om een inadequate voedingsinname uit te kunnen sluiten.

8. Vitamine D

Er is mogelijk een beschermende rol van vitamine D₃ in het ontstaan van hart- en vaatziekten (pleiotrope effecten). Zie DNN position paper Vitaminesuppletie. ^[4] Het exacte mechanisme van vitamine D in relatie tot het effect op hart- en vaatziekten is nog onbekend. Er wordt verondersteld dat het arteriële calcificatie en atherosclerose remt, maar het effect kan ook via indirecte effecten op PTH of renine ontstaan. ^[1] Een adequate vitamine D voorziening moet daarom worden geadviseerd.

9. Vitamine K

Hemodialysepatiënten hebben een functionele vitamine K deficiëntie. [22] Vitamine K vervult een sleutelrol bij het behoud van sterke botten en gezonde bloedvaten via carboxylering van osteocalcine en matrix Gla-proteïne; ondercarboxylering is een risicofactor voor calcificatie. Er is echter nog onvoldoende onderzoek verricht naar het effect van suppletie.

10. Literatuur

1. Armas, L.A.G. & Heaney, R.P. (2011). Vitamin D: The iceberg nutrient. *Journal of Renal Nutrition*, 21,(2), 134-139. doi: 10.1053/j.jrn.2010.09.002
2. Bos, W.J.W & Navis, G.J. (2016). Staat zoutbeperking nu ter discussie? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2016;160:D786
3. Centraal Begeidings Orgaan CBO. (2011). *Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement* (herziening 2011). Geraadpleegd 21 januari 2013, van <http://www.diliguide.nl/document/323>
4. Diëtisten Nierziekten Nederland (DNN). (2012). Werkgroep richtlijnen. Angelique van Empel en Inez Jans. *Position Paper Vitaminesuppletie*. Geraadpleegd op 26 januari 2016, van <http://www.dietistennierziekten.nl/index.php/dietist/vakkennis/achtergrond-informatie>
5. Drost, D. (2016). Grotere risico's op hart- en vaatziekten en overlijden door te lage zoutinname (update). Geraadpleegd op 14 juni 2016, van http://www.voedingnu.nl/Nieuws/Grotere_risicos_op_hart_en_vaatziekten_en_overlijden_door_te_lage_zoutinname-160601132447
6. Foley, R.N., Parfrey, P.S. & Sarnak, M.J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Disease*, 32(5), S112-S119. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
7. Gezondheidsraad. (2015). *Richtlijnen goede voeding*. Geraadpleegd op 21 februari 2016, van https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201524_richtlijnen_goede_voeding_2015.pdf
8. Go, A.S. et al. (2004). Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296-1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031
9. Hedayati, S.S., Elsayed, E.F. & Reilly, R.F. (2011). Non-pharmacological aspects of blood pressure management: What are the data? *Kidney International*, 79(10), 1061-1070. doi: 10.1038/ki.2011.46
10. Hermans, M.M.H., Kooman, J.P. & Stehouwer, C.D.A. (2008). Chronische nierziekte als cardiovasculaire risicofactor. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 152,(29), 1614-1618.
11. Herzog, C.A. et al. (2011). Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDDIGO). *Kidney International*, 80(6), 572-586. doi: 10.1038/ki.2011.223
12. Jager, D.J. de et al. (2009). Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting. *Journal of the American Medical Association*, 302(16), 1782-1789. doi: 10.1001/jama.2009.1488.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. (2013). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(3), 259-305. doi: 10.1038/kisup.2013.27 t/m doi: 10.1038/kisup.2013.42
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (2012). Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 2. General principles in the Management of Glomerular Disease. *Kidney International Supplements*, 2(2), 156-162. doi: 10.1038/kisup.2012.15

15. Massy, Z.A. & Zeeuw, D. de (2013). LDL cholesterol in CKD – to treat or not to treat? *Kidney International*, 84(3), 451-456. doi: 10.1038/ki.2013.181
16. Meiracker, A.H. van den & Danser, A.H.J. (2013). Combinatietherapie bij hypertensie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 157:A6243
17. Mente, A. et al (2016). Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular Events in individuals wit hand without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *The Lancet*, 388(10043), 465-475. doi:10.1016/S0140-6736(16)30467-6
18. Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN). (2009). *Richtlijn voor de behandeling van patiënten met chronische nierschade*. Geraadpleegd op 24 september 2012, van <http://www.nefro.nl/uploads/U-/Ot/U-OtzipykXWoNqgCMYvaWbA/CNS-2009.pdf> dialysis
19. Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN). (2015). *Richtlijn dislipidemie bij chronische nierschade*. Geraadpleegd op 30 november 2015, van http://www.nefro.nl/home/richtlijnen/richtlijnen/dislipidemie-bij-cns-2015?objectSynopsis=NYEejTw7JyN9kuOSMchyZq#WQ76LzRQnssXoThyX50_9w
20. Reiner, Z. et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *European Heart Journal*, 32(14), 1769-1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
21. Vervloet, M. (2011). Cardiovasculair risico bij nierfalen: fosfaat belangrijk en PTH zegt niets. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 155,(25), A3529.
22. Westenfeld, R. et al. (2012). Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *American Journal of Kidney Disease*, 59(2), 185-195. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.041

Tenslotte

Het onderdeel RAAS is geschreven door dr. G.W. Feith, internist-nefroloog Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede (tot 05-2016).