

Achtergrond Richtlijn

Cardiovasculair risico

Doelgroep: volwassenen met chronische nierschade met mild, matig en sterk verhoogd risico (stadium G1-A2/A3, G2-A2/A3, G3 t/m G5 en G5D)

Deze achtergrond richtlijn is geschreven door Inez Jans (Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede) namens de DNN werkgroep richtlijnen.

Inhoud

1. Inleiding
2. Hypertensie
3. Renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)
4. Cardiovasculair risicomanagement
5. Leefstijl
6. Natrium (zout)
7. Kalium en magnesium
8. Glycyrrhizinezuur
9. Lipiden
10. Calcium-fosfaatregulatie
11. Vitamine D
12. Vitamine K
13. Literatuur

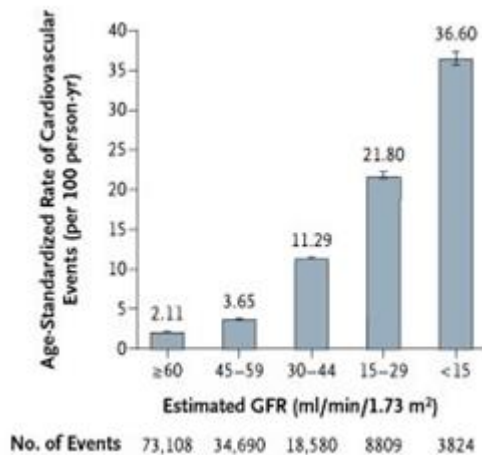
Patiënten met chronische nierschade (CNS) hebben een verhoogd cardiovasculair risico, zich uitend in coronaire hartziekte, hartfalen, aritmieën en plotselinge hartdood. Hoewel in vergelijking met de algemene bevolking de incidentie en de prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen al significant hoger is bij patiënten met CNS G1–G3, hebben patiënten met CNS G4–G5 een sterk verhoogd cardiovasculair risico. Bij eindstadium nierfalen is de belangrijkste reden van overlijden een cardiovasculaire aandoening (40-50%).

CNS veroorzaakt een systemische, chronische laaggradige inflammatie resulterend in atherosclerotische laesies, vasculaire verkalking en vasculaire veroudering evenals myocardiale fibrose en verkalking van hartkleppen. CNS zorgt voor een versnelde cardiovasculaire veroudering. CNS is daarmee een onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Zowel traditionele als niet-traditionele risicofactoren spelen een rol. Niet-traditionele risicofactoren zijn o.a. een geactiveerd RAAS systeem, anemie, volume-overbelasting, inflammatie en hyperfosfatemie.

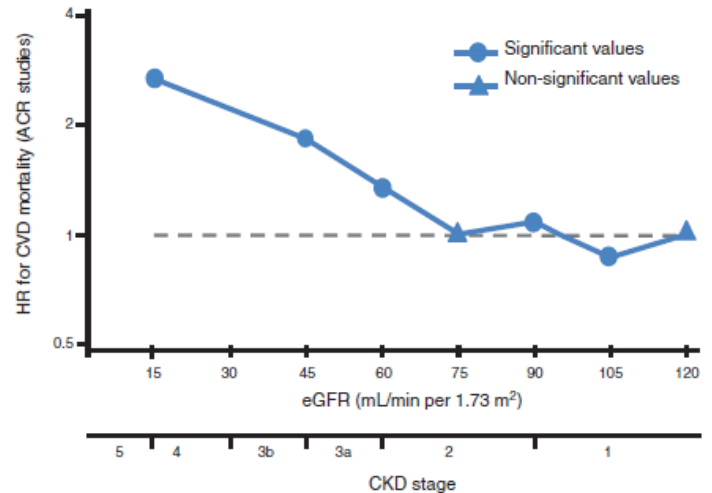
Voor de dieet- en leefstijladviezen wordt de *FMS richtlijn Cardiovasculair risicomanagement* gehanteerd. Natriumbeperking verdient extra aandacht. Kalium, magnesium, vitamine D en vitamine K spelen tevens een beschermende rol.

1. Inleiding

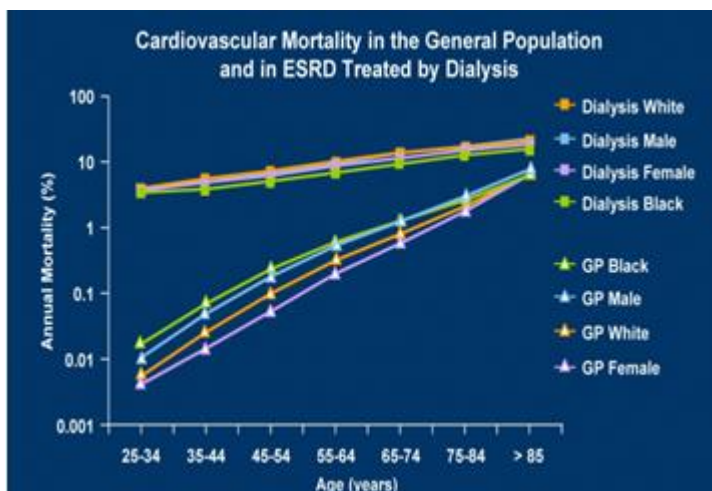
Chronische nierschade (CNS) is een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van cardiovasculaire ziekten. Dit geldt eveneens voor de aanwezigheid van albuminurie (verhoogde albumine/kreatinine ratio, ACR). Er is een lineair verband tussen de mate van nierfunctieverlies en cardiovasculaire sterfte. Zie figuur 1 en figuur 2.



Figuur 1 Age-standardized rates of death from cardiovascular event according to the eGFR. [13]



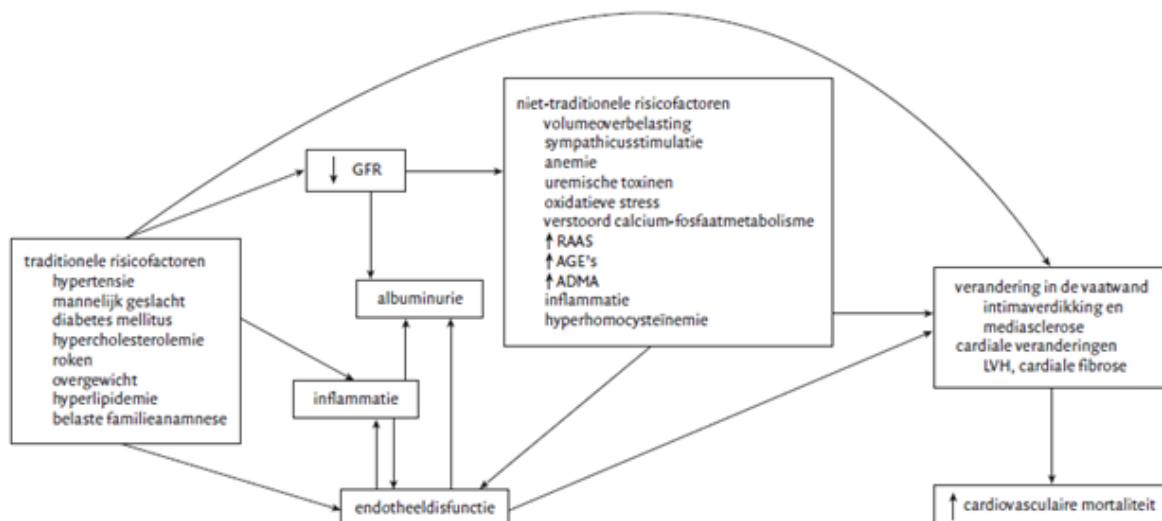
Figuur 2 Independent association of kidney function (eGFR and ACR) with cardiovascular mortality. [18]



Figuur 3 Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. [10]

In figuur 3 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 en daarmee een factor 500-1000 hoger is dan een gezonde leeftijdsgenoot.

Er spelen vele factoren een rol. Het betreft zowel traditionele risicofactoren (zoals hypertensie, insuline resistentie/diabetes, dislipidemie, roken en overgewicht) als niet-traditionele risicofactoren (zoals inflammatie, overvulling, verstoring van het RAAS systeem en slecht gereguleerde calcium-fosfaathuishouding). Zie figuur 4 en figuur 5. [15,16]



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 4 Relatie chronische nierschade en hart-en vaatziekten. ^[15]

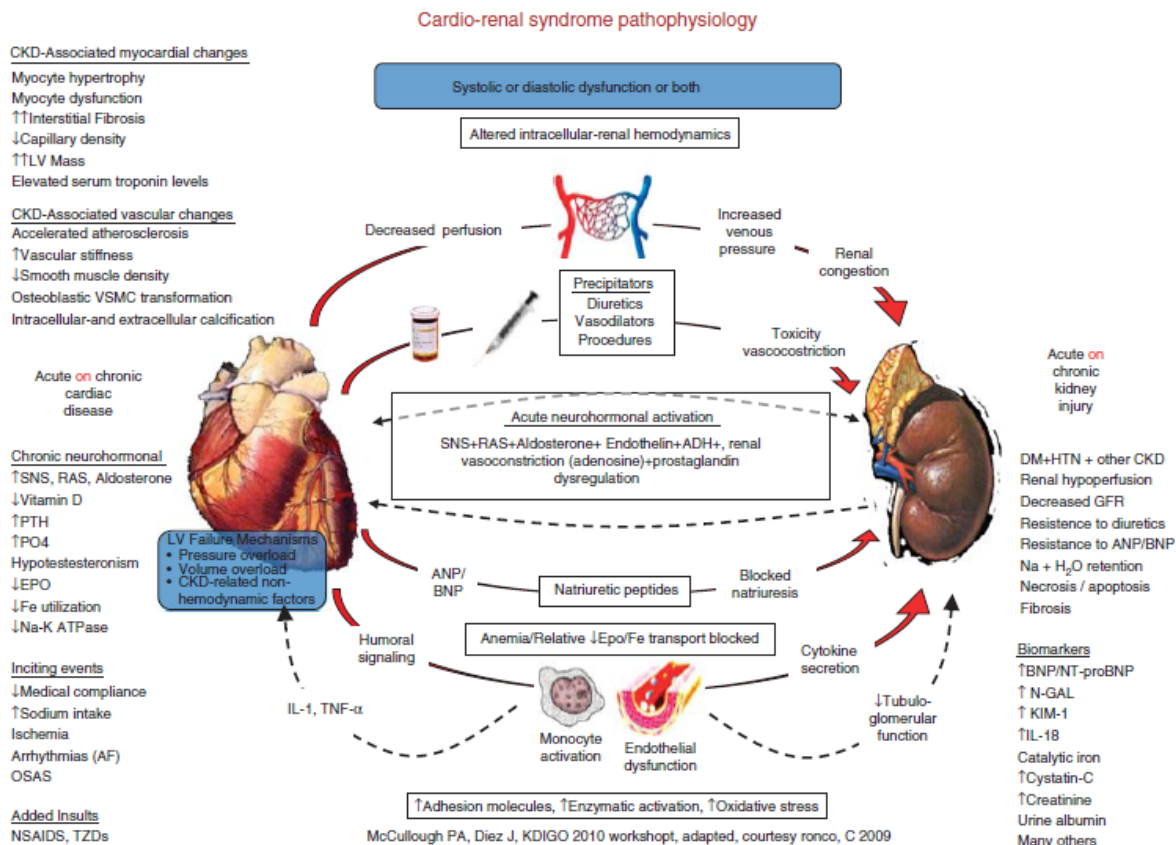
De uiting van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met CNS manifesteert zich anders dan bij patiënten zonder CNS. Zie figuur 5. Het effect van preventie en behandeling kan daardoor ook anders zijn. ^[16] Ondanks dat er nog onvoldoende op deze patiëntencategorie toegespitste onderzoeksresultaten bekend zijn, maakt cardiovasculair risicomanagement volgens de huidige richtlijn toch deel uit van de behandeling van patiënten met CNS en/of nefrotisch syndroom. ^[22,25]

De Jager et al. (2009) hebben de sterfte van een cohort van 123407 patiënten die starten met dialyse bestudeerd (follow up van 3 jaar). ^[6] 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 CNS ook beïnvloedt door o.a. renale anemie, uremie en verminderde klaring van uremische toxinen leidend tot oxidatieve stress en inflammatie.

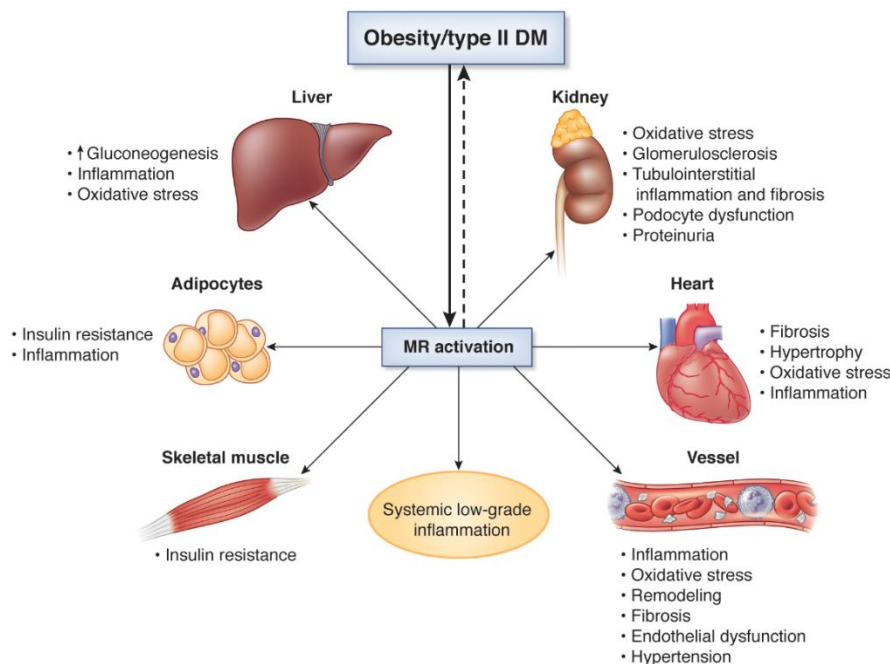
Bij ongeveer een derde van de patiënten met CNS komt linker ventrikelhypertrofie voor; bij eindstadium nierfalen oplopend tot 70-80%. Oorzaken zijn o.a. arteriële vaatstijfheid, systolische hypertensie, volume-overbelasting. ^[18]

Ook overgewicht en diabetes type 2 beïnvloeden vele organen en weefsels via activatie van de mineralocorticoïdreceptor (MR) door aldosteron met als gevolg weefselbeschadiging. Zie figuur 6.



Figuur 5 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, hypertension; 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, parathyroid hormone; SNS, sympathetic nervous system; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; TZD, thiazolidinediones; VSMC, vascular smooth muscle cell. [16]



Figuur 6 Relatie overgewicht en diabetes type II met MR activatie.

Cardiovasculair risico - versie 7, 11/2024 - status definitief - geldig tot 2029

Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactpersoon(en) : Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen, met instemming van NFN kwaliteitscommissie

Afdrukdatum : 19-12-2024

In een systematic review en meta-analyse hebben Lozier et al. (2019) gekeken of er verschil is in cardiovasculaire uitkomst, zowel het optreden van een cardiovasculair event als cardiovasculaire sterfte, tussen de behandeling met hemodialyse en peritoneale dialyse. De veronderstelling is dat peritoneale dialyse tot minder cardiovasculaire problemen leidt doordat het continue karakter van deze dialysebehandeling een betere behandeling van de bloeddruk en volumestatus mogelijk maakt en er geen hemodynamische stress en uremische pieken en dalen zijn. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een shunt door hyperdynamische flow van de bloedstroom kan leiden tot atherosclerose. Er zijn echter ook theorieën die stellen dat juist peritoneale dialyse leidt tot meer atherosclerose o.a. door een hogere prevalentie van insuline resistentie, hyperlipidemie en metabool syndroom als gevolg van de hoge glucosebelasting via de dialysevloeistof. Daarnaast ontstaan na verloop van morfologische veranderingen van het peritoneale membraan met als gevolg ultrafiltratiefalen. Dit kan bijdragen aan het ontstaan van hypertensie, overvulling en cardiomyopathie. De conclusie van deze systematische review en meta-analyse is dat peritoneale dialyse gelijkwaardig is aan hemodialyse aangaande het optreden van cardiovasculaire events en cardiovasculair overlijden. Belangrijke kanttekening is dat de resultaten zijn verkregen uit observationeel onderzoek. ^[24]

2. Hypertensie

Bij patiënten met CNS is behandeling van een te hoge bloeddruk belangrijk om progressie van nierschade tegen te gaan én om het additionele cardiovasculaire risico ten gevolge van de CNS te verminderen. De *FMS richtlijn chronische nierschade* (afgeleid van de *KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*) adviseert een streefbloeddruk voor patiënten met matig en sterk verhoogd risico of eGFR <60 ml/min/1,73 m² van 130/80 mmHg gemeten in de spreekkamer. ^[9] De recentere *KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD* en *KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease* hanteren een systolische streefbloeddruk van 120 mmHg. ^[21,23] Deze streefwaarden zijn lager dan de streefwaarden genoemd in de multidisciplinaire richtlijn *Cardiovascular risicomanagement*. ^[9]

Sommige antihypertensieve middelen vertragen de progressie van de CNS 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. ^[31] Zie [DNN AR Natrium en Vocht CNS](#).

3. Renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Het renine-angiotensine-aldosteron systeem is door de regulatie van de uitscheiding van water en natrium door de nieren van cruciaal belang voor het handhaven van de bloeddruk. Bij het RAAS zijn de lever, hypofyse, longen en nieren betrokken. Drukveranderingen door hypovolemie of hypotensie worden waargenomen door baroreceptoren in de halsslagaders en aortaboog waardoor het sympathisch zenuwstelsel wordt geactiveerd. Het gevolg hiervan is dat de granulaire cellen in het extraglomerulaire mesangium bij de macula densa in het juxtaglomerulaire apparaat renine gaan produceren. Daarnaast hebben verminderde rek van de afferente arteriolen van de glomeruli door verminderde perfusie en een verminderd aanbod van natriumchloride aan de macula densa van het juxtaglomerulair apparaat een renineafgifte stimulerend effect.

Onder invloed van renine, een proteolytisch enzym, wordt angiotensinogeen uit de lever omgezet in angiotensine I en vervolgens angiotensine II. Deze laatste omzetting wordt

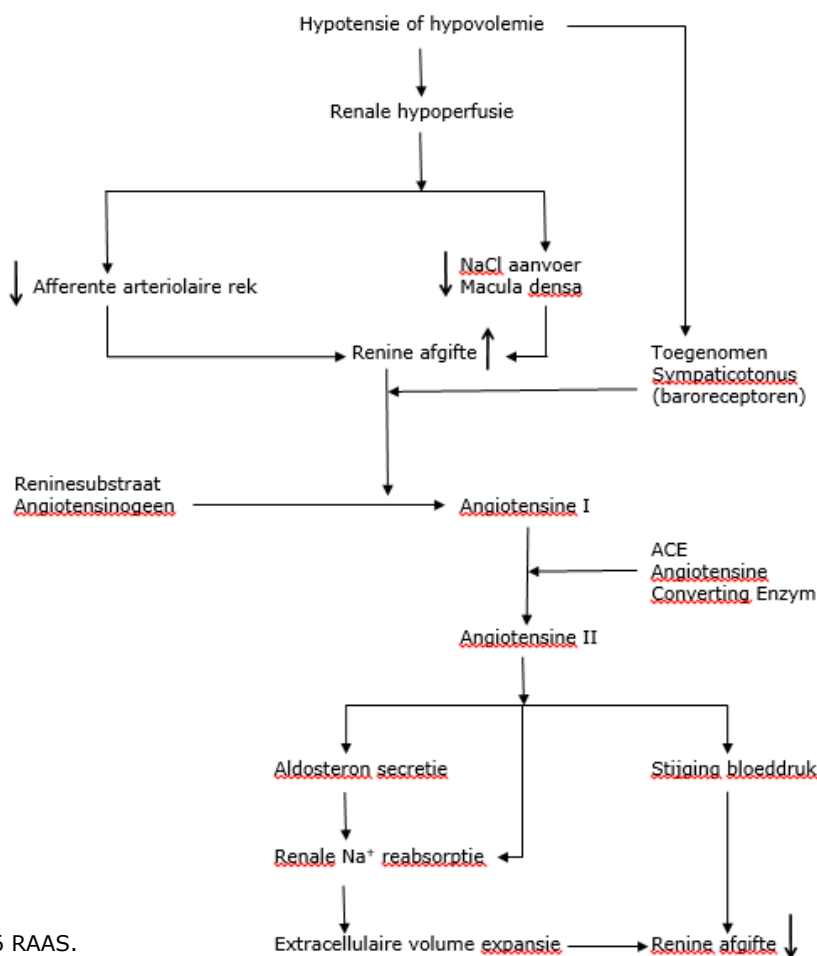
bevordert door het angiotensineconverterend enzym (ACE), dat wordt geproduceerd door het endotheel van de longen en de nieren. De effecten van angiotensine II zijn grotendeels tegengesteld aan die van angiotensine I.

De effecten van Angiotensine II zijn:

- vasthouden van water, reabsorptie van natrium en chloride en extra uitscheiding van kalium in de niertubuli;
- extra afscheiding van aldosteron in de bijnierschors, waardoor de nieren water vasthouden;
- extra afscheiding van antidiuretisch hormoon (ADH, vasopressine) door de hypofyse, waardoor de nieren water vasthouden.

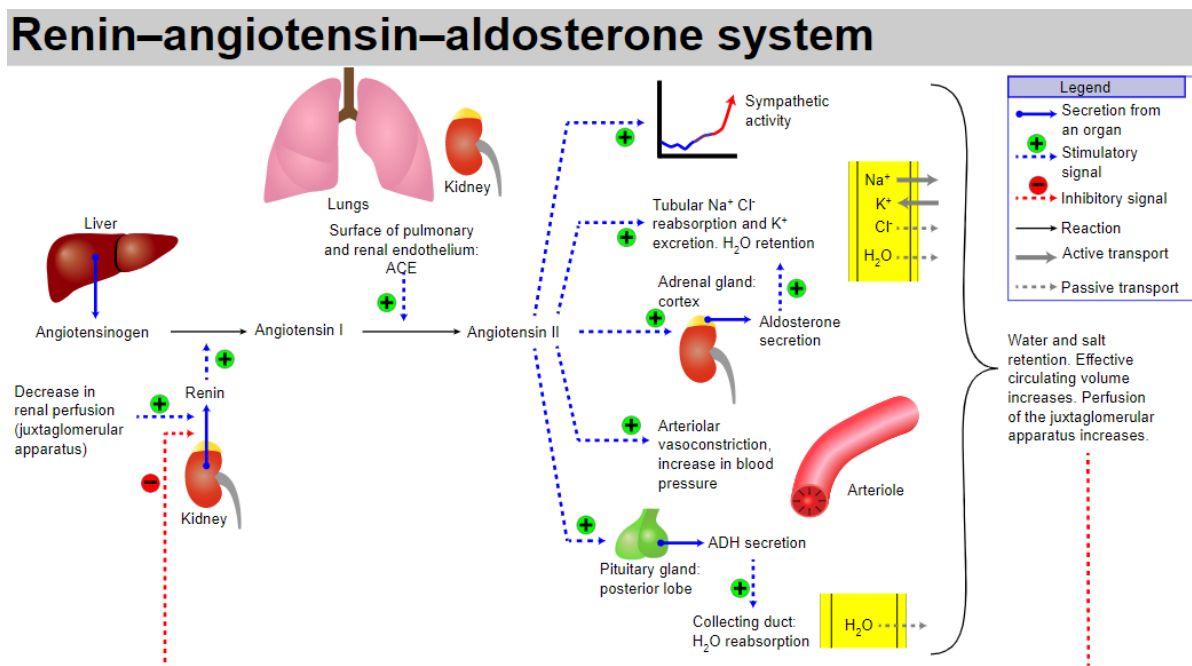
Deze drie effecten zorgen ervoor dat de nieren water en zout vasthouden en de bloeddruk stijgt. Als feedback mechanisme neemt de renineproductie af en neemt daarmee het stimulerende effect op de omzetting van angiotensine I af. Daarnaast veroorzaakt het een directe toename van natriumresorptie in de 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 glomeruli: het veroorzaakt vooral een efferente vasoconstrictie met als gevolg een toename van de intraglomerulaire druk en derhalve van de GFR. In figuur 6 is het RAAS systeem schematisch weergegeven.



Figuur 6 RAAS.

In figuur 7 is te zien welke organen bij het RAAS-systeem betrokken zijn.



Figuur 7 RAAS.

Bron: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/36/Renin-angiotensin-aldosterone_system.svg

4. Cardiovasculair risicomanagement

De FMS richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (2024) heeft patiënten met CNS met matig en sterk verhoogd risico (oranje en rode categorieën) ingedeeld in de risicocategorie met (zeer) hoog risico. Voor deze patiënten is een risico-inschatting aan de hand van de SCORE-tabel niet nodig. [9] Het risico is nog sterker bij de combinatie chronische nierschade met diabetes.

CVRM risico	Patiënten met
Zeer hoog cardiovasculair risico Leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen	chronische nierschade met sterk verhoogd risico: - eGFR <29 ml/min/1.73 m² (G4-G5) - eGFR 30-44 ml/min/1.73 m² met ACR 3-30 mg/mol (G3bA2 en G3bA3) - eGFR 45-59 ml/min/1.73 m² met ACR >30 mg/mol (G3aA3)
Zeer hoog cardiovasculair risico Leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen	chronische nierschade in combinatie met diabetes type 2 of diabetes type 1 én ouder dan 40 jaar : - eGFR <45 ml/min/1,73 m² ongeacht albuminurie (G3b) of - eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² met ACR 3-30 mg/mmol (G3aA2) of proteïnurie (ACR >30 mg/mmol) (G3bA3) of - microalbuminurie (ACR 3-30 mg/mmol; A2 of A3) in combinatie met microvasculaire aandoeningen op minimaal 2 andere plaatsen (zoals retinopathie en neuropathie) ongeacht eGFR

CVRM risico	Patiënten met
Hoog cardiovasculair risico Leefstijladvies aangewezen; overweeg medicamenteuze therapie	chronische nierschade met matig verhoogd risico: - eGFR 30-44 ml/min/1.73 m² met ACR <3 mg/mol (G3bA1) - eGFR 45-59 ml/min/1.73 m² met ACR 3-30 mg/mol (G3aA2 en G3aA3) - eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² met ACR >30 mg/mol (G1A3 en G2A3)

Tabel 1 Risicocategorieën CVRM. ^[9]

5. Leefstijladviezen

Adviseer verbetering van de leefstijl volgens het BRAVO-principe: stimuleren van Beweging, stoppen met Roken, matigen met Alcohol, gebruik goede Voeding (en streven naar gezond gewicht) en aandacht voor Ontspanning (en slaap). Er is inmiddels voldoende bewijs dat zowel gewichts-reductie als beperking van zout (DASH studie) een bijdrage leveren aan verlaging van de bloeddruk. Beweging heeft wel een positief effect, maar dat is mogelijk indirect het gevolg van gewichtsverlies. ^[14]

De leefstijladviezen bestaan uit:

- Hanteer de *Richtlijn goede voeding* (2015). ^[11]
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 volkoren-producten
 - eet wekelijks peulvruchten
 - eet tenminste 15 gram ongezoeten 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 (vlees van zoogdieren) 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 dieet-beperkingen (denk o.a. aan kalium en fosfaat).
- Het gebruik van voedingsstofsupplementen is niet nodig, behalve voor mensen die tot een specifieke groep behoren waarvoor een suppletieadvies geldt (zoals voor vitamine D).
- 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 PP Energie HD](#).
 - bij een hogere BMI en/of middelomtrek is een gewichtsreductie van minimaal

- 5-10% wenselijk of een afname van de buikomvang met $\pm 10\%$.
- Stop met roken.
- Beweeg voldoende (indien haalbaar) conform de *Beweegrichtlijnen* (2017): verricht minstens 150 minuten per week matige of zwaar intensieve inspanning, verspreid over diverse dagen. Hierbij wordt geadviseerd minstens 2x per week spier- en botversterkende activiteiten (voor ouderen inclusief balansoefeningen) en veel stilzitten te voorkomen. ^[12] Bij overgewicht moet het activiteitsniveau nog verder worden verhoogd.

6. Natrium (zout)

Beperken van zout is één van de pijlers in de *Richtlijnen goede voeding* (2015) ter preventie van hart- en vaatziekten en hypertensie. ^[11] In de (dieet)behandeling van chronische nierschade speelt de natriumbeperving een prominente rol.

Mente et al. (2016) hebben data van vier grote studies opnieuw geanalyseerd en naar aanleiding daarvan het nut van een natriumbeperving ter discussie gesteld. ^[27] 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. ^[3,7]

Onderdeel van de *Richtlijnen goede voeding* (2015) is een algemeen advies om maximaal 6 gram zout per dag te gebruiken. Deze aanbeveling wordt over het algemeen ook gehanteerd voor patiënten met chronische nierschade en/of hypertensie, hoewel de *KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease* en *KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease* aangeven dat patiënten met hoge bloeddruk en/of CNS niet meer dan 5 gram zout zouden moeten gebruiken. ^[8,11,21,23]

Bij een inname van 6 gram zout is de natriumuitscheiding in de 24-uurs urine ± 100 mmol (ervan uitgaande dat er geen natriumbevattende medicatie wordt gebruikt, zoals natriumbicarbonaat). Is de natriumuitscheiding beduidend lager, dan is evaluatie van de intake van belang om een inadequate voedingsinname uit te kunnen sluiten.

Zie [DNN AR Natrium en vocht CNS](#), [DNN AR Natrium, vocht en IDWG HD](#) en [DNN AR Natrium en vocht PD](#).

7. Kalium en magnesium

Uit observationele studies komen sterke aanwijzingen dat een juiste verhouding tussen de inname van natrium en kalium mogelijk nog belangrijker is voor de bloeddrukregulatie dan alleen het gebruik van een natriumbepaalde voeding. ^[4,17] Een lage kalium-inname leidt tot natrium- en waterretentie. Dit verhoogt de bloeddruk. Een verhoging van de kaliuminname leidt daarentegen tot een hogere natriumuitscheiding via de urine, en de daarmee gepaard gaande wateruitscheiding. Dit helpt de bloeddruk te verlagen. Een kaliuminname van <3500 mg/dag wordt gezien als een risicofactor voor een hogere bloeddruk. Volgens de laatste voedselconsumptiepeiling is de verhouding natrium : kalium ongeveer 1 : 1,15. ^[29] De bij de voedselconsumptiepeiling geschatte natrium-inname lijkt lager dan in de praktijk vaak wordt gezien. Een kaliumrijke voeding heeft mogelijk meer effect bij zoutgevoelige hypertensie, wat vaak gezien wordt bij o.a. diabetes en negroïde personen. ^[14]

Hoewel er onvoldoende onderzoek is gedaan naar het effect van vervanging van zout door kaliumbevattende zoutvervangers, ontraadt de *KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD* in afwachting van onderzoeksresultaten naar de voor- en nadelen het gebruik hiervan. ^[21] Naar verwachting zal Nederlands onderzoek in het K+ONSORTIUM project hier uitsluitsel over geven. Ernstige hyperkaliëmie kan leiden tot ritmestoornissen en plotse hartdood. Zie [DNN AR Kalium](#).

Ook een lage magnesiuminname wordt geassocieerd met een verhoogd risico op hypertensie. Een DASH-voeding (een kalium- en magnesiumrijke voeding door gebruik van veel groente, fruit, peulvruchten en noten, volkorenproducten, magere zuivel) zorgt voor een significante daling van de systolische en diastolische bloeddruk. Dit wordt versterkt door de combinatie met een lage zoutinname. Ditzelfde geldt voor een Mediterrane voeding.

8. Glycyrrhizinezuur

Speciale aandacht binnen de diëtadvisering verdient glycyrrhizinezuur. Het is afkomstig uit de wortel van de zoethoutstruik *Glycyrrhiza glabra*. Het is een natuurlijke zoetstof, 30-50x zo zoet als suiker. Zoethoutextract geeft drop de specifieke smaak maar zit ook in producten zoals zoethoutthee, sterrenmixthee en Minty Maroethee, hoestdrank, keelpastilles, Iberogast®, Ouzo, Pernod, veel Belgische biersoorten en (als 'smaakverbeteraar') in tabak.

Glycyrrhizinezuur wordt in het maag-darmkanaal door hydrolyse omgezet in glycyrrhetinezuur, waarna dit wordt opgenomen in de bloedbaan. Dit glycyrrhetinezuur remt in de nieren het enzym II-beta-hydroxysteroiddehydrogenase type 2, wat verantwoordelijk is voor de omzetting van cortisol in cortison. Het gevolg is een stijging van vrij cortisol in de nieren. Dit stimuleert de mineralocorticoïde receptoren met als eindresultaat natriumretentie en kaliumexcretie. Dit kan resulteren in hypertensie en oedeem.

Consumptie van drop en zoethoutthee wordt beschouwd als mogelijke oorzaak van hypertensie. ^[2,5] In Nederland is het dropgebruik een factor van betekenis: er wordt per jaar 32 miljoen kg drop geconsumeerd. Gemiddeld is dit 2 kg drop per persoon per jaar (het feitelijke aantal per persoon ligt waarschijnlijk hoger, omdat er bij dit aantal uitgegaan is van aantal inwoners). Van andere producten met zoethout is niet bekend hoeveel er jaarlijks wordt geconsumeerd. De hoeveelheid glycyrrhizine varieert per dropsoort. Gemiddeld zit in drop ongeveer 100 mg glycyrrhizine per 100 gram. In zoethoutthee zit 2000 mg glycyrrhizine per 100 gram droge thee, wat voor een kopje thee (getrokken van een theezakjes van ongeveer 2g ram) ongeveer 40 mg glycyrrhizine is. ^[28]

Vanaf ongeveer 95 mg glycyrrhizinezuur per dag is een stijging in de bloeddruk waarneembaar. Dit komt overeen met ongeveer 170 mg glycyrrhizine ($\pm$ 15 zoete dropjes of 60 dubbelzoute dropjes per dag). Na een maand dagelijks drop eten wordt de bloeddruk systolisch 5 à 6 mmHg hoger bij mensen met een normale bloeddruk en 12 mmHg hoger bij mensen met hypertensie. Sommige mensen zijn echter gevoeliger voor glycyrrhizinezuur. Vrouwen hebben eerder last van het bloeddrukverhogende effect dan mannen, vermoedelijke doordat hun peristaltiek trager is zodat het glycyrrhetinezuur beter opgenomen wordt. Mensen met hypertensie of een aanleg daarvoor reageren ook sneller. [2,5]

In de voedseltechnologie is het de gewoonte een veiligheidsmarge in bouwen, veelal een factor 10. In de praktijk komt het er op neer dat iemand per dag 10-30 gram drop (2 tot 6 dropjes) en 0,5 kopje zoethoutthee kan consumeren zonder dat dit een bloeddrukstijging veroorzaakt. Bij reeds aanwezige hypertensie of aanleg voor oedeemvorming, is gebruik van drop of zoethoutthee af te raden. [2]

Drop bevat per 100 gram ongeveer 125 mg natrium (dat zoute drop het zouter smaakt komt doordat er in zoute drop minder suiker zit). [28] De hoeveelheid zout in drop draagt echter nauwelijks bij aan stijging van de bloeddruk. Onderzoek wijst uit dat in personen met een normale bloeddruk een gemiddelde systolische bloeddrukstijging van 2,3 mmHg werd gemeten na inname van 2300 mg natrium in 24 uur. Bij een consumptie van 200 gram drop per dag (circa 250 mg zout bevattend) zou de bloeddrukstijging als gevolg van de zoutinname ongeveer 0.2-0.3 mmHg bedragen. De bijdrage van het zout in drop aan de bloeddrukstijging lijkt hiermee verwaarloosbaar. [2,5]

9. Lipidenspiegels

Patiënten met CNS hebben vaak een afwijkend, meer atherogeen lipidenprofiel. Het totaal cholesterol en LDL zijn vaak niet afwijkend, met uitzondering van patiënten met nefrotisch syndroom. Daarentegen zijn de triglyceriden vaak verhoogd en is het HDL verlaagd. Zie tabel 2. [18,26]

	LDL en totaal Cholesterol	Triglyceriden	HDL
Nefrotisch syndroom	↑ ↑	↑	N
Chronische nierschade zonder dialyse	N of ↓	↑	↓
Hemodialyse	N of ↓	↑	↓
Peritoneale dialyse	↑	↑ ↑	↓

Tabel 2 Lipidenspiegels bij nierschade. [17,19,22]

Bij patiënten met CNS 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. [12] Het effect van een statine 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. [16,26] Bij hemodialysepatiënten met een laag LDL is de kans op sterfte verhoogd; dit wordt toegeschreven aan het 'malnutrition-inflammation' syndroom.

De adviezen in de *KDIGO 2013 Guideline for lipid management in chronic kidney disease* zijn: [20]

1. Sluit behandelbare oorzaken van dislipidemie uit.
2. Ga na of er een indicatie is voor behandeling; bepaal middel en dosering. Zie tabel 3.
 - a. Controleer eenmalig het lipidenprofiel bij diagnose CNS.

- b. Behandel patiënten ≥ 50 jaar met CNS zonder dialyse met een cholesterol-syntheseremmer (statine) en/of cholesterolabsorptieremmer.
- c. Behandel patiënten < 50 jaar met CNS zonder dialyse met een cholesterol-syntheseremmer (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. Start geen cholesterol-syntheseremmer (statine) en/of cholesterolabsorptieremmer bij patiënten behandeld met dialyse. Als dit al voor start dialyse wordt gebruikt, dan wel continueren.
- e. Voor alle patiënten met een niertransplantatie wordt wel een cholesterol-syntheseremmer (statine) en/of cholesterolabsorptieremmer geadviseerd.

Statine	CNS G1-G2	CNS G3-G5
Atorvastatine	Algemeen advies	20 mg
Fluvastatine	Algemeen advies	80 mg
Lovastatine *	Algemeen advies	Niet onderzocht
Pitavastatine **	Algemeen advies	2 mg
Pravastatine	Algemeen advies	40 mg
Rosuvastatine	Algemeen advies	10 mg
Simvastatine	Algemeen advies	40 mg
Ezetimibe/simvastatine	Algemeen advies	10/20 mg

Tabel 3 Aanbevolen dosering statines voor volwassenen met CNS. ^[20]

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

** Niet verkrijgbaar in Nederland

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

De *NFN richtlijn Dislipidemie bij chronische nierschade* (2015) is geactualiseerd en onderdeel geworden van de *FMS richtlijn Chronische nierschade*. ^[8] De *KDIGO 2013 Guideline for lipid management in chronic kidney disease* ^[2] is grotendeels overgenomen:

- Bij chronische nierschade met matig of sterk verhoogd risico (oranje en rode categorieën) wordt behandeling met een statine (of statine in combinatie met ezetimibe) aanbevolen.
- Bij chronische nierschade met mild verhoogd risico (gele categorie) moet het cardiovasculair risico worden ingeschat, waarbij chronische nierschade als additionele factor moet worden meegeteld. Wel of niet behandelen hangt af van de uitkomst van deze schatting. Voor het schatten van cardiovasculaire risico bestaan risicoscore-tabellen, zoals de SCORE-tabel. Deze tabel bepaalt het risico aan de hand van een aantal factoren, o.a. leeftijd, geslacht, wel/niet roken, bloeddruk en ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol. Zie module 3.2 in de *FMS richtlijn Cardiovasculair risicomangement* (2024). De [SCORE-tabel](#) is ook digitaal in te vullen. Uit onderzoek van Schoofs et al. (2023) blijkt dat de risicoscore modellen echter het risico op hart- en vaatziekten onderschat. Een mogelijk oorzaak is dat de doelgroep waarmee het model is ontwikkeld relatief gezonder was dan de doelgroep waarvoor het SCORE-model wordt toegepast. ^[29]
- 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/m^2 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, en dus routinematig meten van het lipidenprofiel tijdens behandeling niet noodzakelijk is, kan bepaling wel een bijdrage leveren aan de compliance.

De *FMS richtlijn Cardiovasculair risicomanagement* (2024) hanteert voor mensen met een hoog of zeer hoog risico (zie tabel 1) een algemene streefwaarde voor LDL-C <2,6 mmol/L (dit komt overeen met een non-HDL-C van 3,4 mmol/L). Voor patiënten met een zeer hoog risico, jonger dan 70 jaar én reeds een doorgemaakt cardiovasculair event wordt ene streefwaarde geadviseerd van <1,8 mmol/L (dit komt overeen met een non-HDL-C van 2,6 mmol/L). Streefwaarden voor totaal cholesterol zijn losgelaten. ^[9]

10. Calcium-fosfaatregulatie

Bij verminderde nierfunctie ontstaan onder invloed van een verstoorde calcium-fosfaatregulatie ook afwijkingen in de media van de bloedvaten waardoor 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 CNS. ^[32] Zie [DNN AR Calcium en Fosfaat](#).

In het NOCTx-onderzoek is onderzocht of behandelingen die een sterkere fosfaatverlagend effect hebben (zoals nachtelijke hemodialyse of niertransplantatie) leiden tot minder vaatverkalking. Anders dan verwacht blijkt dat in de loop van de tijd vaatverkalking toeneemt, ongeacht de behandeling. Bij nachtelijke hemodialyse en na niertransplantatie verloopt het proces wel langzamer. ^[19]

11. Vitamine D

Er is mogelijk een beschermende rol van vitamine D₃ in het ontstaan van hart- en vaatziekten (pleiotrope effecten). Zie [DNN PP Vitaminesuppletie](#). 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 wordt geadviseerd.

12. Vitamine K

Hemodialysepatiënten hebben een functionele vitamine K deficiëntie. ^[33] 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. Zie [DNN PP Vitaminesuppletie](#).

13. Literatuur

1. Armas, L. A. G., & Heaney, R. P. (2011). Vitamin D: The iceberg nutrient. *Journal of Renal Nutrition*, 21,(2), 134-139. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.09.002>
2. Boganen, H., Van Hee, K., & Grundmeijer, H. G. L. M. (2007). Hypertensie door drop en zoethoutthee. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 151:2825-8

3. Bos, W. J. W., & Navis, G. J. (2016). Staat zoutbeperking nu ter discussie? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2016;160:D786
4. Boslooper-Meulenbelt, K., & Navis, G. J. (2018). Overmatig zoutgebruik – meer dan bloeddruk alleen. In M. Former, G. Van Asseldonk, J. Drenth & C. Schuurman (Reds.), *Voedingskennis.nl*. Bohn Stafleu van Loghum.
5. Brouwers, A. J. B. W., & Van der Meulen, J. (2001). Droghypertensie: ook door zoethoutthee. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145:744-7
6. De Jager, D. J., Grootendorst, D. C., Jager, K. J., Van Dijk, P. C., Tomas, L. M. J., Ansell, D., Collart, F., Finne, P., Heaf, J. G., De Meester, J., Wetzels, J. F. M., Rosendaal, F. R., & Dekker, F. W. (2009). Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting. *Journal of the American Medical Association*, 16,(302), 1782-1789. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1488>
7. Drost, D. (2016). Grotere risico's op hart- en vaatziekten en overlijden door te lage zoutinname (update). Geraadpleegd op 20 augustus 2023, van <https://voedingnu.nl/nieuws/grotere-risicos-op-hart-en-vaatziekten-en-overlijden-door-te-lage-zoutinname-update>
8. Federatie Medisch Specialisten (FMS, 2018). *Richtlijn Chronische nierschade (CNS)*. Geraadpleegd op 20 augustus 2023, van https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns
9. Federatie Medisch Specialisten (FMS, 2024). *Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM)*. Geraadpleegd op 10 november 2024, van https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrn
10. 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. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470>
11. Gezondheidsraad. (2015). *Richtlijnen goede voeding*. Geraadpleegd op 20 augustus 2023, van <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2015/11/04/richtlijnen-goede-voeding-2015>
12. Gezondheidsraad. (2017). *Beweegrichtlijnen*. Geraadpleegd op 20 augustus 2023, van <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/08/22/beweegrichtlijnen-2017>
13. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C.-Y. (2004). Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296-1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
14. 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. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.46>
15. 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.
16. Herzog, C. A., Asinger, R. W., Berger, A. K., Charytan, D. M., Diez, J., Hart, R. G., Eckhardt, K.-U., Kasiske, B. L., McCullough, P. A., Passman, R. S., DeLoach, S. S., Pun, P. H., & Ritz, E. (2011). Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDDIGO). *Kidney International*, 80(6), 572-586. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.223>
17. Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D., Campbell, K. L., Carrero, J.-J., Chan, W., Fouque, D., Friedman, A. N., Ghaddar, S., Goldstein-Fuchs, D. J., Kaysen, G. A., Kopple, J. D., Teta, D., Wang, A. Y.-M., & Cuppari, L. (2020). KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *American Journal of Kidney Disease*, 76(3, suppl 1):S1-S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>

18. Jankowski, J., Floege, J., Flier, D., Böhm, M., & Marx, N. (2021). Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Circulation*, 143(11), 1157-1172.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
19. Jansz, T., Verhaar, M., Van Jaarsveld, B., & Poldervaart, K. (2019). Vaatverkalking bij dialysepatiënten. Wat doen nachtelijke hemodialyse en transplantatie? *Dialyse & Nefrologie Magazine*, 37(4), 24-27.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid work group. (2013). KDIGO 2013 Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney International Supplement*, 3(3), 259-305.
<https://doi.org/10.1038/kisup.2013.27> t/m <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.42>
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood pressure work group. (2021). KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International*, 99(3S), S1-S87.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular diseases work group. (2021) KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International Supplement*, 100(4S), S1-S276.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. (2024). KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4S), S117-S314.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
24. Lozier, M. R., Sanchez, A. M., Lee, J. J., Tamariz, L. J., & Valle, G. A. (2019). Comparison of cardiovascular outcomes by dialysis modality: a systematic review and meta-analysis. *Peritoneal Dialysis International*, 39(4), 306-314.
<https://doi.org/10.3747/pdi.2018.00227>
25. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Dlegado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, B. A., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ...Wiklund, O. (2019). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111-188.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
26. Massy, Z. A., & De Zeeuw, D. (2013). LDL cholesterol in CKD – to treat or not to treat? *Kidney International*, 84(3), 451-456. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.181>
27. Mente, A., O'Donnell, M., Rangarajan, S., Dagenais, G., Lear, S., McQueen, M., Diaz, R., Avezum, A., Lopez-Jaramillo, P., Lanas, F., Li, W., Lu, Y., Yi, S., Rensheng, L., Iqbal, R., Mony, P., Yusuf, R., Yusoff, K., Szuba, A., ...Yusuf, S. (2016). Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *The Lancet*, 388(10043), 465-475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30467-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30467-6)
28. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM, z.d.). *Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO-online)*. Geraadpleegd op 20 augustus 2023, van <https://nevo-online.rivm.nl/>
29. Rijksinstituut voor Volksgezondheid (RIVM, z.d.). *Wat eet Nederland. Voedselconsumptiepeiling 2019-2021*. Geraadpleegd op 24 augustus 2024, van [Inname van mineralen | Wat eet Nederland](https://www.rivm.nl/nutrition)
30. Schoofs, M. C. A., Akkermans, R. P., De Grauw, W. J. C., Schalk, B. W. M., Van Dis, I., Tjin-A-Ton, J., Bischoff, E. W. M. A., & Biermans, M. C. J. (2023). Performance of the SCORE and Globorisk cardiovascular risk prediction models: a prospective cohort study in Dutch general practice. *British Journal of General Practice*, 73(726), e24-e33. <https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0726>
31. Van den Meiracker, A. H., & Danser, A. H. J. (2013). Combinatietherapie bij hypertensie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 157:A6243

32. Vervloet, M. (2011). Cardiovasculair risico bij nierfalen: fosfaat belangrijk en PTH zegt niets. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 155,(25), A3529.
33. Westenfeld, R., Krueger, T., Schlieper, G., Cranenburg, E. C. M., Magdeleyns, E. J., Heidenreich, S., Holzmann, S., Vermeer, C., Janen-Decent, W., Ketteler, M., Flöege, J., & Schurgers, L. J. (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.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.10.041>