



Welke rol speelt urinezuur in de cardiologie?

| Jean-Paul VANKEERBERGHEN, medisch journalist

Hoge urinezuurspiegels vind je vaak bij personen met cardiovasculaire risicofactoren. Maar in welke mate verhoogt urinezuur het cardiovasculaire risico? Het blijft een open vraag!

Er zijn vele factoren die een rol spelen bij cardiovasculaire aandoeningen. Er is echter een gemeenschappelijk fenomeen bij patiënten met een of meerdere cardiovasculaire risicofactoren: dysfunctie van het endotheel.

Het endotheel bestaat uit een semipermeabele laag cellen gelegen op de interne wand van de bloedvaten, een laag die in direct contact staat met circulerende bloedcomponenten. Het endotheel komt tussen in de regulatie en het evenwicht van de vasculaire tonus door vrijlating van vasoactieve stoffen met een vaatverwijdend of vaatvernauwend effect.

Een van die stoffen is NO ('Nitric Oxide', stikstofmonoxide), met een belangrijk beschermend effect. NO werkt vaatverwijdend door relaxatie van de gladde spiercellen in de vaten, inhibitie van hun proliferatie en tegelijkertijd stimulatie van de endotheliale celproliferatie, die een anti-bloedstollend effect uitoefent. NO is ook een krachtig antioxidans dat de 'reactive oxygen species' (onder meer vrije radicalen) neutraliseert, die

schadelijk zijn voor de cellen en het endotheel kunnen beschadigen.

Endotheliale dysfunctie is het resultaat van een onevenwicht van homeostatische factoren die een optimale vasculaire tonus verzekeren. De vrijmaking van NO vermindert, met als gevolg een abnormale vasculaire tonus (neiging tot vasoconstrictie), een toename van de groei van gladde spiercellen en het verschijnen van oxidatieve stress en inflammatie die oxidatie en passage naar de vasculaire wand bevorderen van LDL ('low density lipoproteins'), waarvan de taak transport van cholesterol omvat. Dit onevenwicht is echter moeilijk te onderzoeken en te objectiveren bij de mens.

Endotheliale dysfunctie veroorzaakt een inflammatoire reactie en een grotere permeabiliteit van het endotheel. De witte bloedcellen en geoxideerde LDL dringen de vaatwand binnen en onderhouden daar een inflammatoire omgeving. Dit is een van de eerste etappes die leiden tot arteriosclerose, met zijn kenmerkende verdikking van de arteriële wand en de vorming van


 OORZAKEN VAN HYPERURIKEMIE

Alcoholconsumptie

Hoge toevoer aan fructose, zeevruchten, vet vlees

Diuretica

Genetische mutaties

Insulineresistentie

Obesitas

Chronisch nierlijden

Aandoeningen van de dunne darm

Massale celdestructie (neoplasie, chemotherapie)

→ Urinezuur is een krachtig antioxidant, maar te hoge bloedspiegels zouden kunnen leiden tot endotheliale dysfunctie.

atheroomplaten op de interne zijde, wat na verloop van tijd de doormeter kan verminderen. De toename van plaatjesaggregatie draagt eveneens bij tot de vermindering van de vasculaire doormeter door vorming van plaatjesaggregaten aan het oppervlak van deze cholesterolplaques die soms barsten en uiteenspatten. Deze laatste mechanismen vormen de basis voor de fysiopathologie van hartinfarct.

Een onoplosbare molecule

Recent epidemiologische onderzoek heeft aangetoond dat urinezuur een rol speelt bij endotheliale dysfunctie. Vandaar de vraag: kan men het risico van cardiovasculaire aandoeningen helpen verminderen door in te grijpen op urinezuur en zijn metabolisme?

Dat is de hypothese die Dr. Benjamin De Becker, cardioloog in vorming aan het Hôpital Erasme (ULB) en kandidaat voor het Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (NFWO), momenteel onderzoekt.

Zijn onderzoek betreft de differentiële effecten van urinezuur en van een van zijn geassocieerde enzymen, xanthine-oxydo-reductase, op de endotheliale functie en oxidatieve stress.

Urinezuur is een van de afbraakproducten van het celmetabolisme, een molecule die haast onoplosbaar is in urine en plasma, afkomstig van de afbraak van nucleïnebasen, de purines.

Xanthine-oxydo-reductase is een essentieel enzym in de metabole weg van urinezuur. Het komt tussen in de afbraak van purines en hun omvorming tot urinezuur.

Bij de meeste zoogdieren zorgt een ander enzym, uricase, voor de oxidatie van urinezuur en katalyseert de omvorming ervan tot allantoiïne, een veel beter oplosbare molecule die gemakkelijk via de urine wordt uitgescheiden. Dit is niet het geval bij de grote primaten (waaronder de mens), als gevolg van een reeks genetische mutaties die zo'n 15 miljoen jaar geleden zijn opgetreden; ze kunnen urinezuur niet meer omvormen tot allantoiïne. Dit impliceert een hogere urinezuurspiegel dan bij onze verre voorvaders, maar eveneens hoger dan bij andere dieren.

Niet teveel, niet te weinig

Urinezuur is steeds in geringe concentratie te vinden in menselijk bloed, waar het een beschermende rol heeft als krachtig

TOTALE MORTALITEIT

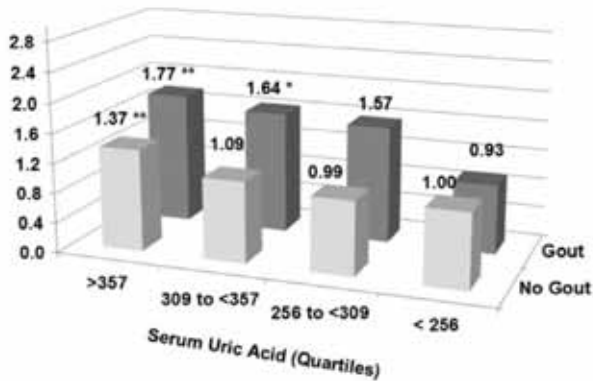


Figure 1. Joint associations of serum uric acid and gout with total mortality in the general population.

CARDIOVASCULAIRE MORTALITEIT

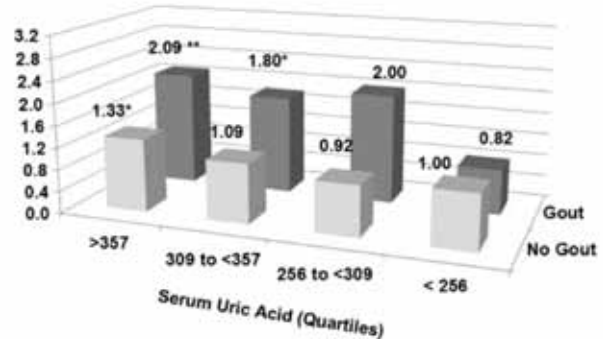


Figure 2. Joint associations of serum uric acid and gout with cardiovascular mortality in the general population.

Een studie van Stack et al. (2013) wijst erop dat hoog urinezuur de mortaliteit doet toenemen, zowel in de algemene bevolking als bij jichtpatiënten.

→ De westerse voedingsgewoonten zijn een van de belangrijkste oorzaken van hoog urinezuur.

antioxidans. Wanneer de concentratie urinezuur te hoog is in het bloed (hyperurikemie), kan dit leiden tot gewrichtspijn (jichtopstoten) of nierstenen, door vorming van kristallen.

“Recente studies tonen in feite aan dat het verband tussen de urinezuurspiegel in het bloed en het cardiovasculaire risico zich in twee richtingen uit”, preciseert Dr. De Becker. “Indien de spiegel te laag is (uricemie beneden 1 mg/dl), is dit schadelijk, wellicht door verlies van het antioxidant effect van urinezuur. Omgekeerd is hoog urinezuur geassocieerd met diverse cardiovasculaire gebeurtenissen. Het verband tussen urinezuur en cardiovasculair risico blijft nochtans controversieel want het is niet duidelijk of het een onafhankelijke risicofactor is.

Het zou namelijk een risicomerker kunnen zijn, gebonden aan de productie van vrije radicalen, of een beschermende merker geproduceerd om oxidatieve stress tegen te gaan.”

Benjamin De Becker heeft ook interesse voor xanthine-oxydo-reductase (XOR), een enzym dat purines omzet tot urinezuur, want dit enzym genereert oxiderende producten. Dit

enzym bestaat onder twee vormen: xanthine-dehydrogenase (XDH) en xanthine-oxydase (XO). Deze vormen zijn onderling verwisselbaar: XDH, dat prominent aanwezig is in de lever en de darm, zet zich snel om tot XO in het bloedplasma. Het verschil tussen beide enzymen situeert zich ter hoogte van de elektronencaptatie voor de oxidatiereactie: XDH gebruikt geen zuurstof, XO wel.

Daarom maakt XO zuurstofderivaten vrij, zoals vrije radicalen, die een oxiderende cascade op gang kunnen brengen die schadelijk is voor andere proteïnen. Zo spelen bijvoorbeeld LDL-lipoproteïnen die zich oxideren een heel nefaste rol, zowel in inflammatoire processen als bij vorming van atheroomplaten. Men constateert trouwens dat de XO-vorm overheerst in sommige ernstige omstandigheden, zoals belangrijke chirurgische ingrepen, infecties, ischemische fenomenen, hartinsufficiëntie of nog coronaropathie.

Haalbaar doelwit

De enzymen verantwoordelijk voor de productie van vrije radicalen zijn NADPH-oxydase, NO-synthase, de mitochondriale enzymen en XOR.

→ Het onderzoek van Benjamin De Becker vergt de samenwerking van diverse onderzoekcentra van de ULB, onder meer het analytische platform van de faculteit farmacie, het proteomica-platform van het 'Institut de recherche interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire' (IRIBHM) en het 'Laboratoire de Médecine Expérimentale' van het CHU Vésale te Charleroi. De analyses uitgevoerd in die laboratoria vergen een belangrijke financiële steun, gezien de gebruikte spits technieken. Het Fonds voor Hartchirurgie draagt bij tot die steun voor een bedrag van 24.000 €.

XOR is het meest eenvoudig toegankelijke doelwit. Inderdaad, er bestaan al medicamenten, gebruikt voor het voorkomen van jichtaanvallen, die inwerken op XOR met als doel het doen dalen van de urinezuurspiegel. Dit is het geval voor allopurinol en febuxostat, die de werking van XOR inhiberen. Er bestaan ook twee andere medicamenteuze klassen: uricosurica, die de reabsorptie door de nier verminderen van een deel van het urinezuur en dus de excretie ervan bevorderen, en rasburicase, een recombinant uricase geproduceerd via 'genetic engineering' dat urinezuur omzet tot allantoin, dat veel beter oplosbaar is in bloed en urine.

Interventionele studies hebben getracht de impact te bepalen van deze medicamenten op de reductie van de uricemie en op de endotheliale functie en oxiderende stress. Het gaat hier om complexe fenomenen. "Deze studies", noteert Benjamin De Becker, "hebben een belangrijke beperking, namelijk dat ze niet in staat zijn geweest de effecten van de variaties van activiteit van XOR op de productie van vrije radicalen te onderscheiden van de effecten van de variaties van urinezuur op de antioxiderende eigenschappen van het plasma. Bovendien hebben sommige interventies een eigen pro- of antioxiderende activiteit."

Inderdaad, urinezuur is een krachtig antioxidant, terwijl de productie ervan door XOR vrije radicalen genereert. Anderzijds, bij hoge dosis, dringt urinezuur binnen de endotheliale cellen en gladde spiercellen, waar het inflammatoire en oxidatieve reacties accentueert.

Voor wat betreft de medicamenten, die kunnen paradoxale effecten hebben. "Bijvoorbeeld, allopurinol vermindert oxidatieve stress en verbetert de endotheliale functie, maar door de reductie van het urinezuurgehalte vermindert het antioxiderende potentieel van het plasma. Bovendien is het een niet-selectieve inhibitor van XOR; het heeft

nog vele andere niet specifieke en slecht gekende effecten."

Daarom heeft Benjamin De Becker een beroep gedaan op een meer selectieve maar nog weinig bestudeerde inhibitor van XOR: febuxostat. De volgende effecten werden reeds aangetoond: een verbetering van de endotheliale functie bij de rat en bij gedialyseerde patiënten, een reductie van de vrije radicalen die groter is dan met allopurinol en een grotere inhibitie van XOR.

In zijn studie gebruikt Benjamin De Becker febuxostat om de activiteit van XOR te inhiberen, terwijl hij de plasmaconcentraties urinezuur doet variëren via uricase-perfusies. Hij hoopt dan ook de effecten van die experimentele variaties van de uricemie te kunnen meten ter hoogte van de endotheliale functie, onafhankelijk van de activiteit van XOR. Door vergelijking van de resultaten in afwezigheid van febuxostat zal de specifieke rol van XOR op de endotheliale disfunctie kunnen worden achterhaald.

De studie verloopt in twee fasen. De eerste, die begonnen is in januari 2018, bestudeert het metabolisme en de wijzigingen ervan op een groep gezonde patiënten. De tweede fase, voorzien in 2019, heeft betrekking op een groep zieke patiënten met endotheliale disfunctie.

Dr. De Becker hoopt zo op een meer specifieke wijze de effecten te bepalen van variaties van het plasmagehalte urinezuur op de endotheliale functie en op oxidatie. "Op lange termijn zullen we beter het mechanisme kunnen begrijpen van de oxidatieve cascade die aan de basis ligt van cardiovasculaire aandoeningen en misschien nieuwe therapeutische doelwitten bepalen." ■



Vorsers, maar ook clinicus

| Jean-Paul VANKEERBERGHEN, medisch journalist

Benjamin De Becker is pas 30 jaar oud, maar heeft al een aanzienlijke wetenschappelijke bagage. Na een parcours Latijn-wiskunde en vervolgens Latijn-wetenschappen aan het Bracops-Lambert-atheneum te Anderlecht en briljante studies geneeskunde aan de ULB, vervolgt hij zijn specialisatie in de cardiologie, die hij binnenkort zal beëindigen aan de ULB.

Naast zijn medische vorming, had hij al vroeg interesse voor wetenschappelijk onderzoek.

Hij werd de auteur van een onderzoeksrapport na amper zes maanden verblijf in het laboratorium voor cardiologie van het Hôpital Erasme in 2013. Met als onderwerp: "Acute blootstelling aan dieselemissies en pulmonale hemodynamica."

Sinds oktober 2017 kreeg hij een mandaat van 2 jaar als aspirant bij het FNRS voor zijn onderzoeksproject over de rol van urinezuur en xanthine-oxydo-reductase op de endotheliale functie.

Zijn keuze voor wetenschappelijk onderzoek is echter niet exclusief: "Ik was amper 5 jaar oud en wilde dokter worden, wellicht onder invloed van mijn grootvader en mijn tante, beide artsen. Mettertijd kreeg ik meer en meer zin om de werking van het menselijk lichaam beter te begrijpen. Vervolgens, toen ik stages begon te doen, heb ik het contact met de patiënten ontdekt en weten appreciëren. Ik denk dat dit onontbeerlijk is. Ik zou geen geneeskunde kunnen doen zonder patiënten te zien. Ik zie mezelf niet gans mijn leven in de research. Ik weet dat mijn carrière vooral klinisch zal zijn."

Of er naast de geneeskunde nog andere interessegebieden zijn?

"Ik hou van sport, zwemmen en fitness, en ga vaak naar de bioscoop! Ik hou ook veel van reizen, het ontdekken van andere culturen, mensen en leefwijzen. Met een bijzondere aantrekking voor Azië, wellicht bevorderd door mijn echtgenote die pediater is van Vietnamese oorsprong.

Een andere passie is de keuken, vooral patisserie, want dat vergt grote nauwgezetheid qua ingrediënten en kwaliteit van die ingrediënten. Nauwgezetheid maakt deel uit van mijn persoon, en het wordt me soms verweten, ik moet me soepeler opstellen. Voor mijn werk is het echter een grote troef!" ■