



Gevaarlijke wisselwerking tussen hart en nieren

Een andere visie op de hartinsufficiëntie met bewaarde ejectiefractie in combinatie met een metabool syndroom

| Jean-Paul VANKEERBERGHEN, wetenschapsjournalist

Hartinsufficiëntie met bewaarde ejectiefractie is een complexe pathologie die een progressieve en stilzwijgende evolutie kent en waarvoor efficiënte behandelingen tot hiertoe nog niet voorhanden zijn. Bij patiënten met een metabool syndroom (met een combinatie van diabetes, dyslipidemie, obesitas, arteriële hypertensie), zou de renale functie vroegtijdig moeten worden gescreend, zelfs vooraleer de hartfunctie in het gedrang komt. De link tussen hart en nieren blijkt immers voor de evolutie van deze pathologie een cruciale rol te spelen.

Onder de cardiovasculaire ziekten blijft hartinsufficiëntie een zware tol eisen, zowel voor de patiënten als voor de gezondheidszorg. In feite gaat het om een chronische, evolutieve aandoening waarbij het hart moeite heeft om zijn pompfunctie te verzekeren. Deze chronische ziekte begint op vrij latente wijze, vaak gedurende verschillende jaren zonder symptomen, om mettertijd zeer invaliderend te zijn. Ze vereist dan talrijke hospitalisaties en heeft een belangrijke impact op de levenskwaliteit en op de levensverwachting.

Hartinsufficiëntie komt vrij veel voor, terwijl de diagnose vaak te laat wordt gesteld. Vandaar de term 'stilzwijgende epidemie' die onlangs aan deze pathologie gegeven werd. In België bedraagt de incidentie jaarlijks ongeveer 15.000 nieuwe gevallen, terwijl de ziekte nagenoeg 250.000 mensen treft. Ze komt vooral voor bij 65-plussers, heeft een negatieve invloed op de levens-

kwaliteit en is de eerste oorzaak van hospitalisatie. Een vroegtijdige behandeling is essentieel, het gaat hier immers om een fatale pathologie met sombere prognose. De helft van de patiënten sterft binnen de vijf jaar na de diagnose.

Hartinsufficiëntie is het resultaat van een dysfunctie van de hartspeer die er niet meer in slaagt om een voldoende debiet te verzekeren voor de bloedvoorziening van de verschillende organen van het lichaam. Een krachtsvermindering bij inspanning is er het gevolg van. De patiënt is eerst kortademig bij inspanning en nadien ook in rust, met een veralgemeende moeheid als gevolg. Dat gaat gepaard met een zwelling van de enkels en soms ook van de onderste ledematen. Aangezien het hart minder bloed pompt stapelt een overvloedige hoeveelheid vocht zich in de weefsels op, vooral in de longen en in de benen. In de longen veroorzaakt de ziekte ademhalingsmoeilijkheden. Daarenboven lijden de nieren eveneens van een slechte

.....
Met 15.000 nieuwe gevallen per jaar treft hartfalen ongeveer 250.000 mensen in België. De vorm met behouden ejectiefractie (HFpEF) vertegenwoordigt ongeveer de helft van de gevallen. De behandeling ervan is moeilijk omdat maar weinig behandelingen hun doeltreffendheid hebben bewezen.

bloedsomloop en produceren ze minder urine, hetgeen ook nog de hoeveelheid overtollig vocht in het lichaam doet stijgen. Dat verergert nog de moeilijkheid voor het hart om zijn taak correct te vervullen, met als gevolg dat de hartfunctie in een vicieuze cirkel terechtkomt, een bewijs van de gevaarlijke wisselwerking tussen hart en nieren.

Hartinsufficiëntie met beperkte of bewaarde ejectiefractie

Er zijn verschillende vormen van hartinsufficiëntie naargelang de ejectiefractie van de linker ventrikel (EFLV). Wanneer het hart te zwak is om het bloed correct uit te pompen, dus wanneer het linker ventrikel door een verminderde samen-trekking onvoldoende bloed naar de aorta stuwt, spreekt men van **hartinsufficiëntie met beperkte ejectiefractie** (of HFREF dat staat voor *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*) gekenmerkt door een EFLV die lager of gelijk is aan 40%, hetgeen overeenkomt met een **systolische dysfunctie van de linker ventrikel**.

Indien het linker ventrikel te weinig soepel is om zich adequaat op te vullen, maar toch zijn ejectiefractie bewaart (FEVG hoger of gelijk aan 50%), spreekt men van **hartinsufficiëntie met bewaarde ejectiefractie** (of HFpEF dat staat voor *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), hetgeen overeenstemt met een **diastolische dysfunctie van het linker ventrikel**.

Wat bedoelt men met de ejectiefractie van het linker ventrikel (EFLV) ?

Ze verwijst naar het bloedvolume dat door de linker ventrikel in de aorta wordt gepompt bij elke contractie van het hart (het **systolische ejectievolum**e genoemd) ten opzichte van het bloed dat zich in het ventrikel bevond vooraleer de contractie plaatsvond. De EFLV kwantificeert het vermogen van het hart om bij elke contractie het bloed uit te pompen, onder de vorm van een « rendement » dat in percentage wordt uitgedrukt (%). Het hart-debiet wordt tegelijkertijd beïnvloed door het hartritme en door het systolisch

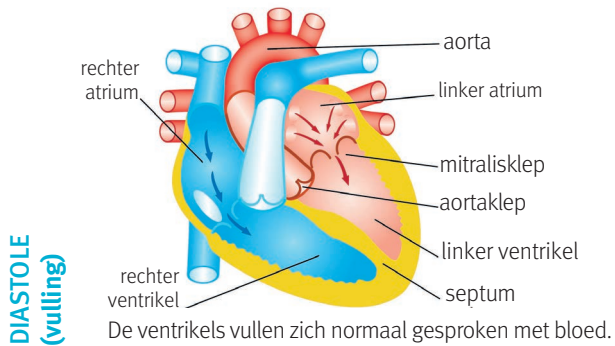
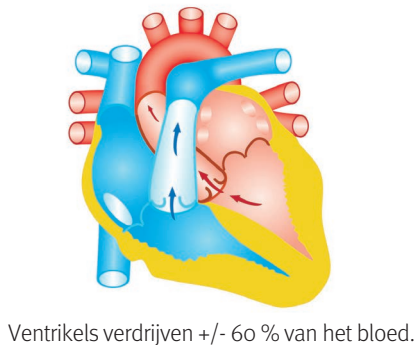
ejectievolum. Dat volum is gelijk aan het verschil tussen het **telediastolisch volum**e in het linker ventrikel, overeenstemmend met het volum bloed op het einde van de vulling, en het **telesystolisch volum**e in het linker ventrikel, overeenstemmend met het residueel volum in het linker ventrikel na de bloedlediging als gevolg van de contractie.

De ejectiefractie van het linker ventrikel geeft dus de verhouding aan tussen het systolisch ejectievolum en het telediastolisch volum vermenigvuldigd met 100 om het in percentage uit te drukken. Hoe hoger dat percentage hoe hoger het hartdebiet voor een zelfde hartfrequentie. Een normale waarde van EFLV draait rond de 60%, met variaties tussen 50 en 70%. In het kader van een hartinsufficiëntie spreekt men van beperkte ejectiefractie wanneer dat percentage lager dan of gelijk is aan 40%. Indien dit cijfer gelijk is aan of hoger is dan 50%, spreekt men van een hartinsufficiëntie met bewaarde ejectiefractie. In dit geval kan het hart nog steeds een voldoende percentage binnenlopend bloed uitpompen, maar is het volum van systolische ejectie verlaagd als gevolg van een beperkt uitzettingsvermogen van het linker ventrikel. (zie schema hiernaast).

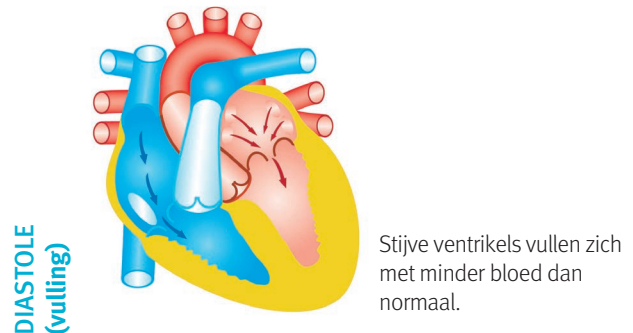
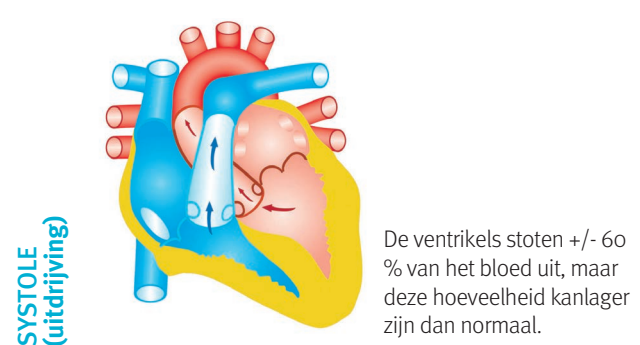
« HFpEF blijft een belangrijk gegeven in de cardiologie. Dit type van hartinsufficiëntie komt immers steeds vaker voor, gezien de cardiovasculaire comorbiditeiten en de vergrijzing van de bevolking. Ze is moeilijk te diagnosticeren en voor deze aandoeningen beschikt de geneeskunde nog niet over efficiënte geneesmiddelen. De zoektocht naar een adequate behandeling vormt een van de grote huidige uitdagingen van de fundamentele en klinische research in de cardiologie, » zegt doctrandus Umair Sheikh Mohammad, die zijn thesis aan deze pathologie wijdt in het experimenteel laboratorium en in de dienst intensieve zorgen van de medische faculteit van de ULB in het team van de professoren Laurence Dewachter en Céline Dewachter.

HARTINSUFFICIËNTIE MET BEPERKTE EJECTIEFRACTIE

NORMAAL HART

DIASTOLE
(vulling)SYSTOLE
(uitdrijving)

DIASTOLISCHE DYSFUNCTIE

DIASTOLE
(vulling)SYSTOLE
(uitdrijving)

« Naast haar verband met de vergrijzing van de bevolking en het feit dat deze aandoening vooral vrouwen treft, wordt de frequentie van HFpEF bevorderd door verschillende cardiovasculaire comorbiditeiten die onder meer gelinkt zijn aan de levenshygiëne en gekend zijn als metabool syndroom. Dat syndroom treft een steeds groter deel van de bevolking. Het wordt gekenmerkt, bij een zelfde individu, door minstens drie van de volgende aandoeningen : een opstapeling van abdominaal vet (ook centrale obesitas genoemd), zwaarlijvigheid, systemische arteriële hypertensie, abnormale waarden van lipiden in het bloed met een lage « goede » cholesterol (HDL-cholesterol) en een verhoogde nuchtere glycemie (hoger dan 1 g/L).»

« HFpEF is een frequente pathologie, die verantwoordelijk is voor ongeveer de helft van de gevallen van hartinsufficiëntie en vooral oudere mensen treft, vervolgt Umair Sheikh Mohammad. Ze wordt gekenmerkt door symptomen van hartinsufficiëntie ondanks een normale FEVG. Dit is het gevolg van een gestoorde vulling van het hart

door een verhoogde rigiditeit van de hartspier. De diagnose van HFpEF is complex, want de echocardiografie kan normaal zijn. Andere klinische onderzoeken moeten soms geval per geval worden uitgevoerd om de diagnose te bevestigen, zoals een echocardiografie met inspanning en/of een rechter en/of linker hartcatheterisatie in centra gespecialiseerd in hartinsufficiëntie » verduidelijken de professoren Laurence en Céline Dewachter. Deze aandoening heeft een sombere prognose, en gaat gepaard met een hoge morbi-mortaliteit en een forse prevalentie van comorbiditeiten, zoals systemische arteriële hypertensie, diabetes of obesitas, die de klinische evolutie nog bezwaren. De keuze van behandelingen blijft beperkt. Weinig therapieën hebben immers een significante efficiëntie op de prognose van de patiënten aangetoond. De behandeling blijft dus moeilijk en rechtvaardigt de urgentie van research in dit domein. De verhoogde prevalentie van HFpEF, zijn impact op de levenskwaliteit en de kostprijs voor de maatschappij zijn belangrijke impulsen om de onderliggende fysiopathologische mechanismen beter in kaart te brengen

en om nieuwe diagnostische en therapeutische strategieën te ontwikkelen. »

Een uniek experimenteel model dat de evolutie van HFpEF getrouw nabootst bij patiënten met metabool syndroom

Umair Sheikh Mohammad vervolledigt de taak van dr. Géraldine Hubesch¹. In haar doctoraats thesis, die in hetzelfde researchteam tot stand kwam² en op briljante wijze in augustus 2023 werd verdedigd, heeft zij een uniek en origineel experimenteel model van HFpEF ontwikkeld. Hiermee heeft ze de fysiopathologische mechanismen ontrafeld die aan de basis liggen van de pathogenese van cardiale anomalieën en van pulmonaire hypertensie in het kader van HFpEF.

Bij ratten werd een metabool syndroom uitgelokt door toediening van een vetrijk dieet (om de zogenaamde "junk food" na te bootsen). De comorbiditeiten die bij patiënten met HFpEF voorkomen (zoals obesitas, systemische arteriële hypertensie, dyslipidemie

¹In samenwerking met de kliniek voor hartinsufficiëntie en pulmonaire hypertensie van de HUB-Hôpital Erasme (Prof. Jean-Luc Vachiery et Prof. Céline Dewachter)

² Zie het artikel over het werk van Géraldine Hubesch in Ons Hart nr. 78 van september 2023.

en insuline-resistentie) leidden bij ratten tot de ontwikkeling van een HFpEF, die de klinische evolutie van de ziekte perfect nabootst^{3,4}. Dit werk, dat ook een financiële steun kreeg van het Fonds voor Hartchirurgie en dat zoals nooit tevoren de klinische realiteit benadert, leidde tot een betere kennis van de betrokken fysiopathologische mechanismen en tot het uittesten van nieuwe potentiële behandelingen.

Onder de leiding van de professoren Laurence en Céline Dewachter, neemt Umair Sheikh Mohammad dit experimenteel model van HFpEF met metabool syndroom terug op. Bij dit model worden twee soorten ratten gebruikt. De eerste groep ratten is voorbestemd voor obesitas (OP) ; de dieren krijgen een vetrijke voeding, terwijl de andere groep resistent is aan obesitas (OR) ; die krijgt een standaard dieet en dient als controle. Om de impact van veroudering op de ontwikkeling van HFpEF te evalueren wordt de voeding gedurende variabele periodes gegeven.

Nierletsels vooraleer bij HFpEF hartletsels worden vastgesteld.

«De eerste resultaten van dit onderzoek leiden reeds tot interessante informatie. « Met twee biomarkers, **creatinine** en **cystatine C**, kon bij ratten met HFpEF een chronische nierinsufficiëntie worden vastgesteld, meer bepaald bij ratten die gedurende 12 maanden een vetrijke voeding kregen en bij dewelke eveneens een pulmonaire hypertensie en een dysfunctie van het rechter hart werd aangetoond, verduidelijkt Umair Sheikh Mohammad.

Die resultaten bewijzen de relevantie van ons model, dat de klinische kenmerken die bij de patiënten worden vastgesteld precies weergeeft. We hebben ook een meer specifieke marker van nierletsels bestudeerd: de **KIM-1** (Kidney Injury Molecule-1), die bekend staat voor zijn gevoeligheid. Deze marker heeft niet alleen nierletsels aangetoond over een periode van twaalf maanden, maar reeds



vanaf vier maanden van vetrijk dieet. Dat wijst op een vroegtijdige aantasting van de nieren, vooraleer er op cardiaal niveau ook letsels worden aangetoond.» Gelijktijdige histologische en moleculaire onderzoeken wezen op een ontsteking van het nierweefsel, met duidelijke structurele afwijkingen en een stijging van het aantal celdoden. Dit werd reeds vastgesteld vanaf vier maanden vetrijke voeding, dus zelfs vooraleer bij de ratten de diagnose van HFpEF werd gesteld.

Deze studie zal in twee richtingen worden vervolgd : een therapeutisch luik *in vivo* en een mechanische studie *in vitro*.

Bij het eerste luik, ***in vivo***, zal het experimenteel model van HFpEF worden gebruikt om behandelingen uit te testen, meer bepaald met inhibitoren van Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) en met agonisten van de receptoren van het Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), om in geval van HFpEF de invloed op de nieren en hartfunctie te onderzoeken. De **inhibitoren SGLT2** zijn orale antidiabetici, meer bepaald glifozines, die de glycemie doen dalen door de reabsorptie van glucose in de nieren te remmen en die zo haar urinaire secretie bevorderen. **De agonisten van de receptoren van GLP-1** zijn moleculen die GLP-1 nabootsen. Dit is een natuurlijk hormoon dat de insulinesecretie verhoogt en het

hormoon glucagon, dat de glycemie doet stijgen, inhibeert. De inhibitoren SGLT2 zijn momenteel de referentie voor de behandeling van HFpEF. Ze hebben een voordelige invloed op het cardiovasculaire stelsel en beperken het aantal hospitalisaties. De agonisten van de receptoren van GLP-1 hebben een positief effect op de symptomen en op de kracht bij inspanning bij obese patiënten met HFpEF, maar ze worden bij die patiënten nog niet beschouwd als referentiebehandeling.

«Onze doelstelling is om die behandelingen vroegtijdig toe te passen, vanaf het ogenblik dat de eerste nierletsels optreden. Zo kunnen we hun positieve invloed op de verdere evolutie van HFpEF evalueren. Indien de resultaten positief zijn zou dit tot een vroegtijdige behandeling kunnen leiden, die specifiek op de nierfunctie van patiënten met een metabool syndroom met risico op HFpEF gericht is.»

Het tweede luik zal erin bestaan om *in vitro* de moleculaire en cellulaire mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van nierletsels in geval van HFpEF ***in vitro*** te ontrafelen. « Dit deel van het onderzoek, verduidelijkt Umair Sheikh Mohammad, zal ons toelaten om de werking van de inhibitoren van SGLT2 in de context van HFpEF beter te begrijpen. » ■

.....
25.000 €,
is het bedrag dat het Fonds voor
Hartchirurgie heeft toegekend aan
dit veelbelovende onderzoek voor
patiënten met HFpEF.
.....

³ Hubesch et al. Frontiers in Cardiovasc Med. 2022; 8: 809883.

⁴ Hubesch et al. J Am Heart Assoc. 2024; 13(11): e052201.

PORTRET



Umeir Sheikh Mohammad, omringd door prof. Laurence en Céline Dewachter, ULB

Wetenschappelijk onderzoek is teamwork

Als kind was hij reeds aangetrokken door de wetenschap : ontdekken wat in het lichaam verscholen is en de mechanismen begrijpen en ontrafelen die voor een correcte functie zorgen. Umeir Sheikh Mohammad begreep al heel jong dat hij voor een wetenschappelijke richting zou kiezen.

ONS HART: Hoe ben je in de research terechtgekomen ?

...✚ **Umeir Sheikh Mohammad:** Die richting werd mij aanbevolen door verschillende leraars van mijn middelbare school, maar ook na mijn deelname aan talrijke sessies van de informatiedienst over studies en beroepen. Mijn wetenschappelijke loopbaan zou wellicht geëindigd zijn op masterniveau had ik niet het geluk gehad om de professoren Laurence en Céline Dewachter te ontmoeten. Zij hebben mij in hun laboratorium ontvangen en mij de kans gegeven om de thesis te voleindigen die door dr. Géraldine Hubesch was opgestart en die ik reeds voor mijn masterwerk had opgevolgd. Mijn ouders hebben me ook altijd in mijn wetenschappelijke loopbaan gesteund, evenals mijn partner die in de loop van mijn thesiswerk - en nu nog steeds - een waardevolle ruggesteun is geweest. Mijn godsdienst heeft ook een fundamentele rol gespeeld. Hij heeft me tijdens mijn loopbaan de nodige kracht, doorzettingsvermogen en waardeschaal bijgebracht. Zonder hun steun zou ik wellicht de moed niet gehad hebben om door te zetten.

O.H.: Waarom koos je voor de cardiologie en voor dit specifiek onderzoek in het bijzonder ?

...✚ **U. Sheikh Mohammad:** Mijn interesse voor de cardiologie dank ik aan prof. Céline Dewachter, die me tijdens mijn universitaire studies onderwees in de fysiopathologie. Dat was mijn eerste contact met deze specialiteit. Nadien volgde een maandlange stage in het laboratorium van prof. Dewachter, waar ik nu met veel enthousiasme aan mijn thesis werk.

O.H.: Wat boeit je precies in jouw professionele loopbaan ? Welke is jouw mooiste herinnering over al die jaren ?

...✚ **U. Sheikh Mohammad:** Wat mij in mijn thesis het meeste boeit zijn de interessante ontmoetingen in de wetenschapsweld. Soms evolueren die in heuse vriendschapsbanden, terwijl andere leiden tot wetenschappelijke samenwerkingen en soms tot langdurige partnerships. Ik heb ook het geluk om te werken in een laboratorium waar uitwisselingen en discussies worden aangemoedigd, waar elke persoon meetelt en waar naar elke mening wordt geluisterd. Dankzij die positief ingestelde omgeving kan ik rustig en in de

beste voorwaarden blijven doorwerken. Ik houd daar heel wat goede en talrijke herinneringen aan over. Ze hebben alles te maken met de goede samenwerking in mijn team. Zonder medewerkers zou mijn onderzoek nooit de vordering en resultaten bereikt hebben, zoals nu het geval is.

O.H.: Heb je ook moeilijkheden ondervonden ? Welke raad zou je geven aan jonge vorsers ?

...✚ **U. Sheikh Mohammad:** De grootste moeilijkheid, waar heel wat vorsers mee kampen, is de zoektocht naar financiële middelen. In het wetenschappelijk onderzoek volstaat het niet om een goed idee te hebben of om op een bekwaam team te kunnen rekenen. Doctorandi en post-doctorandi moeten ook betaald worden, evenals het nodige materiaal voor het dagelijks werk. Aan jongeren die zich voor het wetenschappelijk onderzoek willen inzetten zou ik zeggen dat er geen grotere voldoening bestaat dan te weten dat de geleverde inspanning het leven van duizenden mensen zal verbeteren. Dat is nooit het gevolg van het werk van één individu, maar wel van een gezamenlijke inspanning. ■