



WATER & ZOUT

Prof. dr. E.J. Hoorn

WATER & ZOUT

Oplage 300
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp de Studio | Canon
Druk OBT

WATER & ZOUT

REDE

Uitgesproken bij aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht klinische en experimentele nefrologie aan
het Erasmus MC, faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op 8 juni 2018

door

PROF. DR. EWOUT HOORN

ISBN 978-94-91462-42-9

© Prof. dr. Ewout Hoorn, oratiereeks Erasmus MC
8 juni 2018

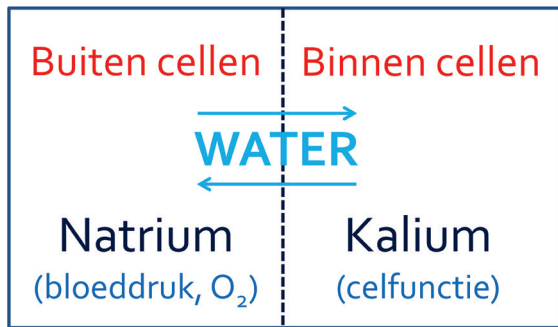
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j.
Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan
de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Mijnheer de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum,
Leden van het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Zeer gewaardeerde familie, vrienden, collega's, patiënten, studenten en overige toehoorders,*

Inleiding

Ubent water en zout. Misschien hebt u tot op heden nog nooit zo tegen uzelf aangekeken, maar u bent water en zout en deze oratie gaat dus over u. U bestaat namelijk voor maar liefst 60% uit water, hoewel slechts voor 0,4% uit zout. Het zou dus niet juist zijn als ik hierbij zou stellen dat u hier als zoutzakken voor mij zit – u zit hier als waterzakken. Graag neem ik u tijdens deze oratie mee naar de wonderde wereld van onze water- en zouthuishouding. Ik zal u laten zien waarom een normale water- en zoutbalans het verschil is tussen leven en dood. Ook zal ik u laten zien hoe we deze inzichten kunnen gebruiken om te begrijpen waarom veel voorkomende ziekten ontstaan, hoe we deze ziekten beter kunnen behandelen en uiteindelijk beter kunnen voorkomen. Als ik zo vrij mag zijn om u te reduceren tot deze rechthoek, dan onderscheiden we wat water en zout betreft twee vloeistofcompartimenten, namelijk een deel buiten de cellen en een deel binnen de cellen (Figuur 1). De vloeistof buiten de cellen bestaat uit het bloed en de vloeistof die de weefsels en organen omringt. Water bevindt zich in beide vloeistofcompartimenten en kan vrij bewegen tussen beide compartimenten. In het lichaam komen twee soorten zout voor die verschillend verdeeld zijn over de twee vloeistofcompartimenten. In de vloeistof buiten de cellen is natriumchloride, in de volksmond ook wel keukenzout genoemd, het belangrijkste zout. De hoeveelheid natrium in dit compartiment is cruciaal, omdat het de bloeddruk bepaalt en daarmee de bloedtoevoer en zuurstofvoorziening van de organen. In cellen is kalium het belangrijkste zout en is daar belangrijk voor het normaal functioneren van cellen. Natrium en kalium hebben een soort latrelatie: ze beïnvloeden elkaar

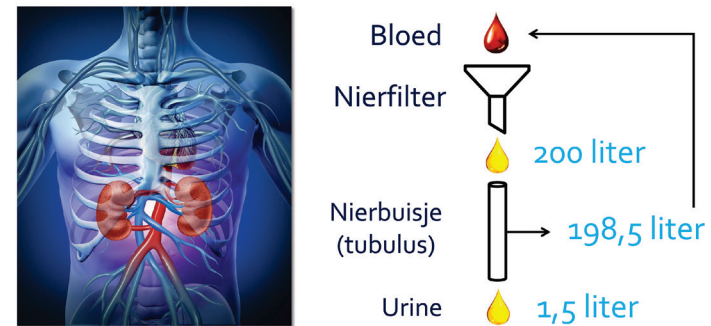


Figuur 1

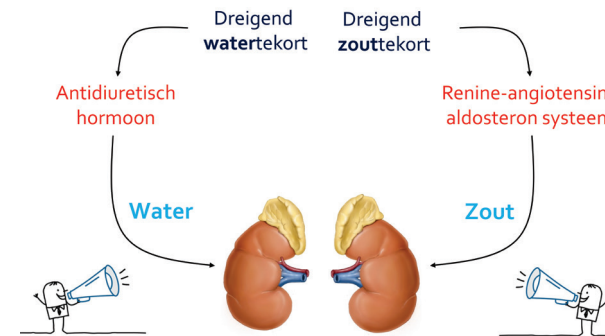


Figuur 2

continu terwijl ze in verschillende compartimenten wonen. In deze latrelatie wordt steeds duidelijker dat kalium de dominantste is, waarover later meer. Om verwarring te voorkomen bedoel ik tijdens deze oratie met 'zout' natriumchloride en zal ik het dominante kalium telkens specifiek bij naam benoemen. Toen wij zo'n 400 miljoen jaar geleden besloten om vanuit water het land op te stappen, dienden tal van nieuwe uitdagingen zich aan, waarvan één van de belangrijkste was om water en zout tot ons te gaan nemen en vast te kunnen houden (Figuur 2). In ons lichaam zijn de nieren de organen die water en zout kunnen vasthouden (Figuur 3). Nieren bestaan uit filters en buizen. Dit systeem werkt even eigenaardig als vernuftig. De nierfilters filteren het bloed en produceren zo maar liefst 200 liter filtraat per dag. Het eigenaardige is dat 99% van dat filtraat weer heropgenomen wordt in het bloed door de nierbuisjes. Dat is maar goed ook, anders zou u 200 liter per dag plassen en hier nèt iets minder rustig zitten. Dit heropnameproces kost veel energie: we gebruiken maar liefst 25% van al onze energie voor heropname van water en zout door de nier. De nieronderzoeker Homer Smith zei:



Figuur 3

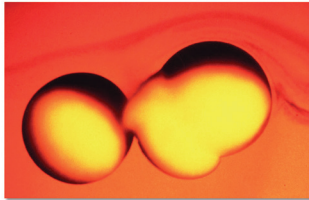


Figuur 4

“Als de nier de economie was, zou ze met zoveel verspilling binnen de kortste keren bankroet zijn.” Toch snapte Smith als geen ander dat dit juist het vernuftige van het systeem is. De nierbuisjes ontvangen via het bloed signalen die bepalen welke stoffen er in welke mate moeten worden opgenomen. Hoe houden wij als *terrestrial tetrapods* – aan land gekropen viervoeters – water en zout vast? Stel u loopt door de woestijn. Via zweet verliest u water en zout. Het lichaam moet nu signalen aanmaken om de nieren water en zout te laten vasthouden. Hoe werkt dat? Het waterverlies wordt door gespecialiseerde cellen in onze hersenen geregistreerd en vertaald naar de afgifte van het antidiuretisch hormoon (Figuur 4). Dit hormoon laat vervolgens aan de nieren weten dat er meer water moet worden vastgehouden. Ook dreigend zoutverlies wordt geregistreerd – niet door de hersenen maar door de nieren zelf – en stimuleert de afgifte van een systeem van hormonen en enzymen, namelijk het zogenaamde renine-angiotensine-aldosteron systeem (Figuur 4). Dit systeem laat aan de nieren weten meer zout vast te houden. Het bijzondere is dat beide systemen

Appearance of Water Channels in *Xenopus* Oocytes Expressing Red Cell CHIP28 Protein

Gregory M. Preston, Tiziana Piazza Carroll,
William B. Guggino, Peter Agre*



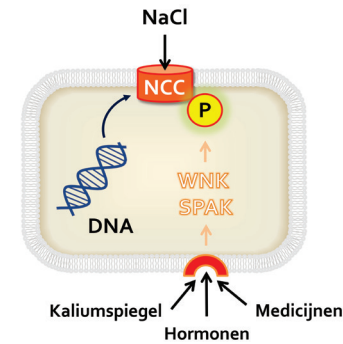
SCIENCE • VOL. 256 • 17 APRIL 1992

Figuur 5

niet alleen signalen aan de nieren geven, maar ook aan de hersenen. Zo ontstaan dorst en zouthonger. Nu u ingewijd bent in de wondere wereld van water en zout, begrijpt u ook hoe stoornissen in de water- en zoutbalans kunnen ontstaan. Er kan iets mis zijn met de signalen – de hormoonsystemen – of er kan een probleem zijn in de opname van water en zout door de nier.

Water- en zoutkanalen

Voordat ik uitleg hoe je ziek van water of ziek van zout wordt, vertel ik u eerst graag eerst iets meer over de opname van water en zout door de nier. In het proces van heropname, moeten water en zout door de cellen van de nierbuisjes heen. Hierbij komen ze een barrière tegen, namelijk het celmembraan. Tot 30 jaar geleden dachten we dat water en zout passief door het celmembraan bewogen. Totdat de wetenschapper Peter Agre ontdekte dat deze processen via gespecialiseerde kanalen verlopen (Figuur 5).² Agre onderzocht de celwanden van rode bloedcellen en vond bij toeval een onbekend eiwit. Zijn leermeester John Parker herinnerde hem aan het feit dat rode bloedcellen een hoge doorlaatbaarheid voor water hebben. Agre isoleerde het eiwit, stopte het in een kikkereicel – die weinig doorlaatbaar is voor water – en plaatste de kikkereicel in water. Als het onbekende eiwit inderdaad een waterkanaal zou zijn, zou de kikkereicel vollopen met water. Dit is inderdaad wat er gebeurde. Sterker nog: de kikkereicel explodeerde zo'n beetje (Figuur 5). Zo ontdekte en karakteriseerde Agre het eerste waterkanaal aquaporine-1, die in deze publicatie nog CHIP28 heette.² Deze ontdekking werd in 2003 gehonoreerd met de Nobelprijs voor de scheikunde.³ Dit betekende een revolutionaire verandering van het concept hoe stoffen in en uit cellen bewegen: dit verloopt via gespecialiseerde kanalen.



Figuur 6

Behalve rode bloedcellen blijken de nierbuisjes stampvol kanalen te zitten om transport van allerlei stoffen mogelijk te maken. Inmiddels kennen we gespecialiseerde kanalen voor water, natrium, kalium en vele andere stoffen. Na de ontdekking van deze kanalen is het veld zich gaan richten op de vraag hoe deze kanalen aangestuurd worden. Bij welke signalen gaat het kanaal meer of minder water of zout opnemen en hoe verloopt de signaalverwerking in de cel (Figuur 6). Het onderzoek aan kanalen is een wereld op zich geworden en er zijn laboratoria die zich slechts met één kanaal bezighouden. Ik geef toe dat mijn laboratorium ook zo'n lievelingskanaal, of beter gezegd cotransporter, heeft: de natrium chloride cotransporter. De natrium chloride cotransporter blijkt hoe langer hoe meer een cruciale zouttransporter in de nier die door steeds meer hormonen wordt gereguleerd, maar ook door bijvoorbeeld de kaliumspiegel en veelgebruikte medicijnen. Kanalen kunnen ook te veel of te weinig water of zout opnemen omdat er een fout zit in het DNA, het erfelijk materiaal. Patiënten hebben dan dus een erfelijke nierziekte. Dit zijn gelukkig meestal geen levensbedreigende aandoeningen en veroorzaken meestal ook geen nierfalen. Patiënten kunnen wel last hebben van hoge bloeddruk, verstoring van de zouten in het bloed of veel plassen, waarbij tien liter per dag geen uitzondering is. U kunt zich voorstellen dat dit laatste tot uitdroging kan leiden en hier ziet u hoe indrukwekkend dit eruit kan zien in een kind wiens nieren een defect in de wateropname hebben (Figuur 7).⁴ Om de zorg voor deze patiënten te verbeteren hebben wij samen met Anneke Bech, Tom Nijenhuis en Jack Wetzels uit het Radboudumc in Nijmegen het Centrum voor Tubulaire Stoornissen opgericht (Figuur 8). Het centrum is door de Nederlandse Federatie voor Universitair Medische Centra (NFU) aangemerkt als expertisecentrum. Daarnaast werken we samen met de Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN). Het is een grote eer dat een aantal patiënten uit ons centrum vandaag aanwezig is. Maar wat willen we nu met dit centrum? We willen een directe koppeling maken tussen diagnostiek, behandeling

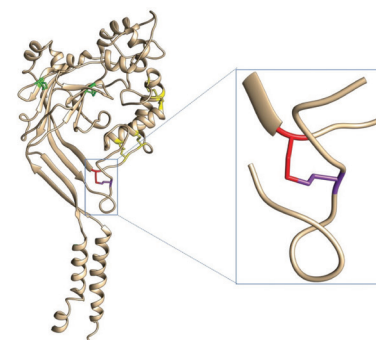


Figuur 7 (foto: Daniel Bichet)



Figuur 8

en wetenschappelijk onderzoek. Omdat het meestal erfelijke aandoeningen betreft, maken we bij de diagnostiek dankbaar gebruik van de steeds groter wordende mogelijkheden van DNA-onderzoek. We werken hierin nauw samen met de afdeling klinische genetica, in het bijzonder met Alice Brooks. Wat betreft behandeling kunnen wij als dokters voor deze patiënten met tubulaire stoornissen niet veel meer doen dan de tekorten aanvullen of te actieve kanalen remmen met medicijnen. Overigens wordt zelfs dat ons nog knap lastig gemaakt omdat de meest simpele medicijnen of supplementen zoals kalium of magnesium niet beschikbaar zijn of niet vergoed worden. Het wetenschappelijk onderzoek heeft zowel in Nijmegen als in Rotterdam geleid tot de ontdekking en karakterisering van nieuwe ziektebeelden.^{5,6} Zo vonden wij dat de erfelijke hoge bloeddruk in een familie veroorzaakt werd door 'openstaande zoutkanalen'.⁶ We konden laten zien dat een verandering in het DNA leidde tot een verandering van de eiwitstructuur van het zoutkanaal in de nier waardoor dit kanaal



Figuur 9



Figuur 10

niet meer goed kan sluiten (Figuur 9). Hierdoor neemt de nier meer zout op en ontstaat hoge bloeddruk. Behalve dat patiënten met tubulaire stoornissen specifieke zorg nodig hebben, zijn deze aandoeningen ook cruciaal geweest om te begrijpen hoe de nier normaal werkt. Dit wordt *fysiologie* genoemd: de wetenschap van de normale mechanismen en hun interacties. Ik denk dat kennis van de fysiologie onmisbaar is om volksziekten zoals hoge bloeddruk, nierschade en hart- en vaatziekten beter te begrijpen (Figuur 10). Ik denk dus dat het onderzoek naar zeldzame ziekten zowel verrijkende als verrijkende conclusies kan hebben voor volksziekten. Omdat dit via de fysiologie verloopt, kan het belang van de fysiologie voor de geneeskunde niet overschat worden en ik houd hierbij graag een pleidooi voor de sterke vertegenwoordiging van de fysiologie in het curriculum van de geneeskunde opleiding. Gek genoeg worden de afdelingen fysiologie van universiteiten met uitsterven bedreigd en des te prettiger is het dan ook dat we in Nederland kunnen samenwerken met een wereldberoemde afdeling fysiologie, namelijk die van het Radboudumc in Nijmegen, in het bijzonder met professoren Bindels, Hoenderop en Deen.

Ziek van water

De aandoening die ontstaat als je ziek wordt van water heet *hyponatriëmie*. In ernstige gevallen kun je spreken van watervergiftiging. Hyponatriëmie is bij het algemene publiek niet zo bekend, terwijl het in het ziekenhuis veel voorkomt. Toch hebben ook dokters het moeilijk met hyponatriëmie. Ik overdrijf maar een klein beetje als ik stel dat hyponatriëmie dé splijtzwaam van de ochtendoverdracht is. Het leidt tot verhitte debatten, waarbij sommigen het nog één keer proberen uit te leggen, terwijl anderen met gekromde tenen zwijgen en alle hoop hebben opgeven. Maar laten we het eens omdraaien: het is voor hyponatriëmie ook allemaal niet makkelijk. Het begint al met de naam. Hyponatriëmie suggereert een tekort aan natrium, terwijl dat bijna nooit zo is. Ik spreek hierbij daarom de wens uit: nooit meer de term

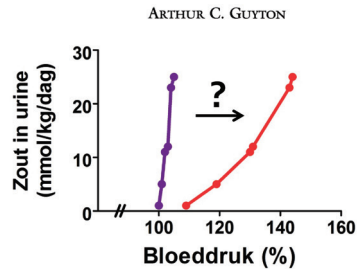
‘absoluut zouttekort’ op het ochtendrapport. Dat moest er even uit. Hyponatriëmie is juist een overschot aan water in het bloed. Een betere naam zou dus *hyperaquaremie* zijn. Wat zijn de ziekteverschijnselen van hyponatriëmie? Als hyponatriëmie acuut ontstaat kan dit zwelling van de hersencellen – hersenoedeem – veroorzaken. Dit veroorzaakt klachten van misselijkheid, overgeven, sufheid, epileptische aanvallen en soms zelfs overlijden. We hebben lang gedacht dat hyponatriëmie die langzamer ontstaat (chronische hyponatriëmie) geen klachten veroorzaakt. Toch blijkt dit wel het geval te zijn. Zo vallen patiënten met chronische hyponatriëmie vier keer vaker dan patiënten zonder hyponatriëmie. Daarnaast leidt chronische hyponatriëmie tot botontkalking zodat als je valt, je ook makkelijker iets breekt. De relatie tussen hyponatriëmie en botbreuken onderzocht ik samen met Carola Zillikens in de Rotterdam Study.⁷ Ik denk dat we te lang alleen naar de neurologische complicaties van chronische hyponatriëmie gekeken hebben. Als we de ongunstige uitkomsten van patiënten met chronische hyponatriëmie beter willen begrijpen dan zullen we ook naar het effect van hyponatriëmie op andere organen zoals het bot, de spieren en het hart moeten kijken. Hoe ontstaat hyponatriëmie? In uitzonderlijke gevallen kan een watervergiftiging ontstaan omdat je meer water drinkt dan je nieren kunnen uitscheiden. Zo ging het in 2005 tijdens een ontgroeningsritueel bijna mis toen een student in Groningen zoveel mogelijk water in korte tijd moest drinken en met hersenoedeem op de intensive care belandde.⁸ Meestal ontstaat hyponatriëmie echter omdat er behalve water ook antidiuretisch hormoon aanwezig is. In loodgieterstermen: de kraan staat open maar de afvoer zit dicht. Normaal gesproken zorgt het drinken van water er juist voor dat het antidiuretisch hormoon niet wordt uitgescheiden. Bij patiënten met hyponatriëmie veroorzaken ziekte, medicijnen of andere prikkels zoals misselijkheid of pijn toch afgifte van antidiuretisch hormoon. Een ander voorbeeld waarbij de combinatie water en antidiuretisch hormoon tot watervergiftiging kan leiden is Ecstasy. Volgens de meest recente Drug Monitor is Ecstasy na cannabis de meest gebruikte drug in Nederland, waarbij één op de dertien Nederlanders ooit Ecstasy gebruikt heeft.⁹ Omdat ik aanneem dat deze statistieken niet op u van toepassing zijn, zal ik iets meer uitleg moeten geven. Ecstasy wordt vaak gebruikt op *dance events* waar het warm is en dus veel water of wellicht andere dranken gedronken worden. Daarnaast kan Ecstasy koorts veroorzaken. Tenslotte stimuleert Ecstasy de afgifte van het antidiuretisch hormoon zodat al het gedronken water door de nieren wordt vastgehouden. U begrijpt dat dit allemaal ingrediënten voor een acute watervergiftiging zijn waar vooral vrouwen gevoelig voor blijken te zijn. Eén op de zeven Ecstasy-gebruikers ontwikkelt zo’n watervergiftiging terwijl dit bij vrouwen zelfs één op de vier is. Overigens is het stellen van de diagnose acute watervergiftiging nog een uitdaging omdat een epileptisch insult maar moeilijk te onderscheiden is van reguliere dansbewegingen. Ook in het ziekenhuis komt hyponatriëmie vaak voor. Zo onderzocht ik samen met collega’s in Canada waarom kinderen in het ziekenhuis zo vaak hyponatriëmie ontwikkelen.¹⁰ Wat bleek? Aan de

ene kant werden infusen toegediend waar veel water in zat, terwijl er tegelijkertijd veel antidiuretisch hormoon aanwezig was. De reden om infusen met veel water te geven komt voort uit de theoretische overwegingen van Holliday & Segar uit 1957.¹¹ Het is een voorbeeld van hoe wij te vaak in de geneeskunde varen op autoriteit in plaats van data. Met de komst van *evidence-based medicine* kantelt dit en gelukkig worden de waterige infusen langzaam maar zeker uit de kindergeneeskunde gebannen. Ook bij volwassen patiënten die opgenomen zijn in het ziekenhuis komt hyponatriëmie vaak voor. Zo vonden wij in een studie in het Erasmus Medisch Centrum dat bij één op de drie patiënten hyponatriëmie aanwezig was.¹² We zagen ook dat de diagnostiek en behandeling van deze complexe aandoening vaak suboptimaal was. Dit was één van de redenen om in 2010 een Europese richtlijn hyponatriëmie op te stellen.¹³ Een nog onopgeloste vraag is waarom patiënten met hyponatriëmie vaker doodgaan. Lang werd gedacht: ziekere patiënten hebben nu eenmaal vaker hyponatriëmie en gaan nu eenmaal vaker dood, maar dat wil niet zeggen dat hyponatriëmie direct bijdraagt aan die sterfte. Inmiddels is er steeds meer indirect bewijs dat hyponatriëmie bijdraagt aan de sterfte, maar direct bewijs ontbreekt nog. Ik ben daarom erg blij dat ik samen met professor Mirjam Christ-Crain uit Zwitserland de handen ineen geslagen heb om deze vraag te gaan beantwoorden in een Europese klinische trial, hét type studie om oorzaak-gevolg relaties te onderzoeken.

Ziek van zout

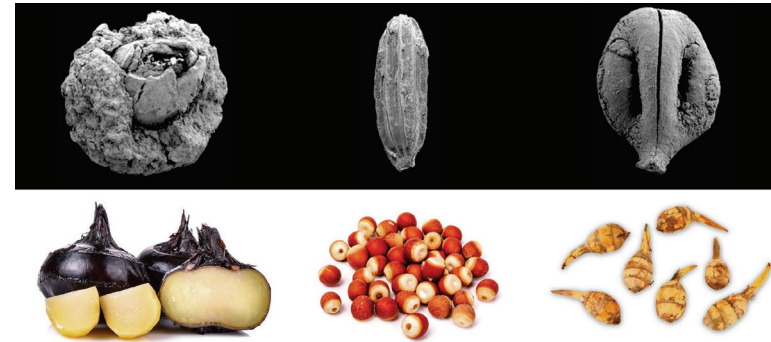
Graag neem ik u van het water mee naar het zout. Waar een watervergiftiging snel leidt tot klachten, is zout meer een sluipmoordenaar. U eet allemaal te veel zout. In Nederland eten vrouwen gemiddeld 7,4 gram zout per dag en mannen 9,7 g/dag, terwijl de Gezondheidsraad 6 g/dag en de Wereldgezondheidsorganisatie zelfs 5 g/dag adviseert.¹⁴ Hoe meer zout u eet, hoe hoger de bloeddruk. De relatie tussen zoutinname en bloeddruk werd nog een keer duidelijk aangetoond in de zogenaamde PURE studie, waarbij in meer dan 100.000 mensen wereldwijd tegelijkertijd de bloeddruk gemeten werd en een urinemonster werd afgenomen om een inschatting te maken van de zoutinname.¹⁵ Zoutinname staat zo aan het begin van een vicieuze cirkel. Meer zoutinname betekent een hogere bloeddruk. Hogere bloeddruk is de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten en nierschade. De getallen over hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten en nierschade blijven indrukwekkend: één op de drie volwassenen heeft een te hoge bloeddruk en boven de zestig jaar loopt dit zelfs op naar één op de twee volwassenen.¹⁴ Daarnaast heeft één op de negen volwassenen hart- en vaatziekten en één op de tien volwassenen chronische nierschade. De aanwezigheid van nierschade verhoogt het risico op hart- en vaatziekten spectaculair met een factor twee tot zelfs veertien. Maar waarom leidt een hogere zoutinname eigenlijk tot een hogere bloeddruk? Natuurkundig laat de bloeddruk zich

Blood Pressure Control—Special Role of the Kidneys and Body Fluids

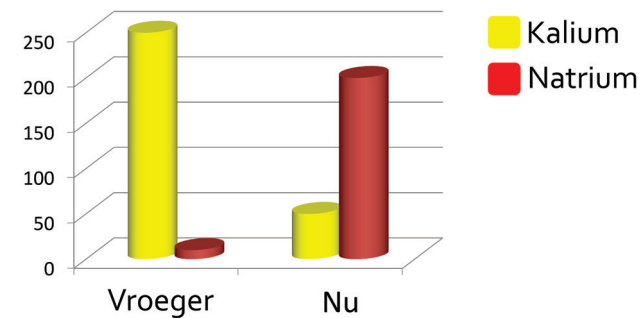


Figuur 11

beschrijven door de wet van Ohm, $U = I \times R$ – en mijn excuus als ik hierbij een trauma van de middelbare school oprakel. In hemodynamische termen: bloeddruk = hartminuutvolume x vaatweerstand. Het valt u wellicht op dat noch de nier noch zout in deze formule voorkomt, terwijl de nier toch gezien wordt als het bloeddruk regulerend orgaan. Dit betekent dus dat een toename in de water- en zoutopname door de nier ofwel het hartminuutvolume ofwel de vaatweerstand moet verhogen. Hoewel we geneigd zijn te denken dat verhoogde water- en zoutopname door de nier vooral het volume beïnvloedt, zie je dit bij metingen niet altijd terug. Dit suggereert dat toegenomen water- en zoutopname door de nier de vaatweerstand kan beïnvloeden of dat zout rechtstreeks de vaten beïnvloedt. Met andere woorden: zoute vaten. Om de relatie tussen zout en bloeddruk inzichtelijk te maken introduceerde Arthur Guyton het concept van de nierfunctiecurve (Figuur 11).¹⁶ In de grafiek ziet u op de y-as de zoutinname en op de x-as de bloeddruk. Bij gezonde mensen is de nierfunctiecurve een steile curve. Dit betekent dat bij een hogere zoutinname de bloeddruk een klein beetje stijgt om dat zout uit te kunnen scheiden. Guyton noemde dit fenomeen *druknaatriurese*. Bij mensen die gevoeliger zijn voor zout, schuift de curve op naar rechts en plat de curve af (Figuur 11). Dit betekent dat om dezelfde hoeveelheid zout uit te kunnen scheiden, meer bloeddrukstijging optreedt. In het onderzoek naar zout en hoge bloeddruk is het dus belangrijk om te begrijpen welke factoren de verschuiving van de nierfunctiecurve veroorzaken. Ik denk dat dit meestal terug te voeren is op te actieve zoutkanalen in de nier, maar er zijn inmiddels ook factoren buiten de nier geïdentificeerd zoals zoutopslag onder de huid, het immuunsysteem en het effect van zout op het microbiom.¹⁷⁻¹⁹ Maar om zoutgevoeligheid echt beter te begrijpen moeten we terug naar ons prehistorische dieet. In deze afbeelding (Figuur 12) ziet u voedselresten uit de Hula Vallei in Israël 780.000 jaar geleden in het Paleolithicum, het stenen tijdperk.²⁰ Ook ziet u de iets smakelijker ogende echte varianten: waternoten, vosnoten en pijlkruidnoten.²¹ We aten toen dus noten en vruchten en weinig vlees – dit dieet doet het momenteel goed onder gezondheidsgoeroe



Figuur 12



Figuur 13

's onder de naam 'paleodiet'. Dit type voeding bevat veel kalium en weinig tot geen natrium. Hier ziet u inderdaad dat we vroeger veel meer kalium dan natrium aten (Figuur 13). Die grote hoeveelheid kalium was overigens nog wel een uitdaging, want als die hoeveelheid kalium vanuit de voeding via de darm in het bloed zou komen, zou dit voldoende zijn om de kaliumspiegel tot ver boven de 10 mmol/l te laten stijgen. De dokters onder u begrijpen dat je dan ventrikelfibrillerend ter aarde stort elke keer als je je weer eens te buiten bent gegaan aan de vosnoten. En dus wordt kalium onmiddellijk weggesluisd uit het bloed, geparkeerd in de cellen en vervolgens uitgescheiden door de nieren. Dus het ontwerp voor nieren was: kalium snel uitscheiden en natrium uit alle macht vasthouden. De verhouding tussen de hoeveelheid kalium en natrium in onze voeding is nu volledig omgedraaid en we eten nu juist weinig kalium en veel natrium. Maar onze nieren hebben nog steeds de oer-reflex om zout vast te houden. Ik denk dat dit het belangrijkste antwoord is op de vraag waarom hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten zoveel voorkomen. Om het verschil tussen ons oerdieet en ons huidige dieet

te illustreren verrichtten Meneely & Ball een even simpel als elegant experiment.²² Ze gaven proefdieren het oerdieet of ons huidige dieet en keken vervolgens hoe lang de dieren bleven leven. Wat bleek? Hoe meer zout (natriumchloride), hoe eerder de dieren overleden. Maar ze hadden ook goed nieuws: hoe meer kalium, hoe beter de overleving. Het beschermende effect van kalium was zelfs aanwezig als er veel natriumchloride in het dieet zat. Ze noemden kalium daarom de *fountain of youth*. Inderdaad blijkt kaliumzout een bloeddruk-verlagend effect te hebben en te beschermen tegen hart- en vaatziekten. Waarom heeft kalium dit effect? Wist kalium een miljoen jaar geleden al dat het nu de bloeddruk zou moeten verlagen om hart- en vaatziekten te voorkomen? Zoals ik in het begin van de oratie al aangaf, is kalium vrij dominant. De snelle uitscheiding van kalium door de nier is zo belangrijk, dat natrium hier ook voor gebruikt wordt. Met andere woorden: als u kalium eet, scheidt u ook natrium uit. Dit verklaart het bloeddrukverlagende effect van kalium. Samen met promovendus Nils van der Lubbe hebben we dit effect kunnen terugvoeren op een remming van de natrium chloride cotransporter door kalium.²³ Als nierdokters zijn we altijd een beetje bang geweest voor kalium, omdat onze patiënten met chronische nierschade vaak een hoge kaliumspiegel in het bloed hebben. Recente studies suggereren echter dat kaliumrijke voeding ook voor patiënten met chronische nierschade gunstig is. Het was een provocatief idee om kalium te gaan geven aan patiënten met chronische nierschade. Toch is dit idee inmiddels uitgegroeid tot het kaliumconsortium, of K⁺onsortium, waarin ik samen met Joris Rotmans uit Leiden, Liffert Vogt uit Amsterdam en Martin de Borst uit Groningen in een landelijke studie onderzoek of kaliumsuppletie de bloeddruk verlaagt en nierschade voorkomt bij patiënten met chronische nierschade. Met al deze informatie zou je zeggen: het wordt tijd dat we allemaal minder natrium en meer kalium gaan eten. En waarschijnlijk is het inderdaad zo simpel. Ik zeg ‘waarschijnlijk’ omdat er nauwelijks studies zijn naar de langetermijneffecten van zoutbeperking. Dit heeft te maken met een moeilijk mechanisme in de gezondheidszorg: grote studies kosten veel geld en worden daarom verricht door de farmaceutische industrie die dit geld ervoor over heeft omdat gunstige studieresultaten nodig zijn voor goedkeuring van het geneesmiddel. Maar wie investeert in een zoutbeperkingsstudie? Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) becijferde dat als we onze zoutinname met 3 g/dag verlagen, dit per jaar 6000 gevallen van hart- en vaatziekten en 1500 overlijdens voorkomt.¹⁴ Samen met het RIVM berekenden we ook dat als we vanaf vandaag 6 gram zout per dag gaan eten, dit over 20 jaar chronische nierschade bij 290.000 mensen voorkomt.²⁴ Maar we moeten kritisch blijven: is het nou allemaal waar wat ik zeg? Laten we het eens voorleggen aan het gerenommeerde *Salt Institute*. Als u naar de website van het *Salt Institute* gaat (www.saltinstitute.org), dan leest u daar opmerkingen die suggereren dat u alles wat ik u net verteld heb, niet waar is. Er blijkt wel een kanttekening: lidmaatschap van het *Salt Institute* is beperkt tot zoutproducerende bedrijven. Er bestaat dus een krachtige lobby om keukenzout als goedkope smaakmaker in



Figuur 14

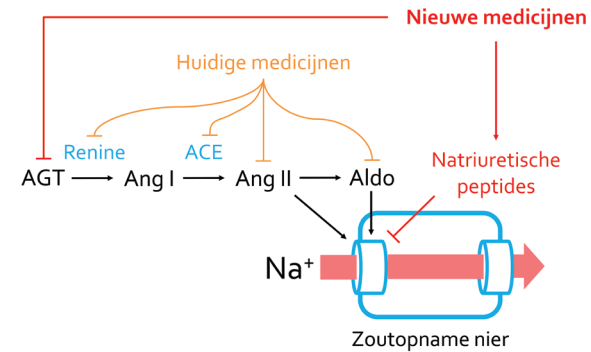
producten te blijven verwerken. En inderdaad: maar liefst 80% van het zout dat we binnenkrijgen zit al verwerkt in producten.¹⁴ Wat doet de politiek? In 2014 sloot het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport het Akkoord Verbetering Productsamenstelling met de voedingsmiddelenindustrie, waarbij gestreefd wordt naar minder zout in producten, overigens zonder hier eisen aan te verbinden.²⁵ Hoewel het voor sommige voedingsmiddelen gelukt is om het zoutgehalte te verlagen – bijvoorbeeld brood²⁶ – concludeerde de Consumentenbond in 2015 nog dat de meeste producten te zout blijven.²⁷ Maar de belangrijkste vraag is natuurlijk: gaan we minder zout eten? Ook dit wordt bijgehouden en dit blijft helaas al tien jaar lang op exact hetzelfde niveau.²⁶ Om dit volksgezondheidsprobleem onder de aandacht te brengen organiseerde de Nierstichting een campagne met de veelzeggende titel ‘Proef de Ongezouten Waarheid’ (Figuur 14). Hierin werd met alle stakeholders uit de politiek, voedingsmiddelenindustrie en wetenschap van gedachten gewisseld en kwam opnieuw de vraag aan de orde of de politiek niet strengere eisen moet stellen aan de voedingsmiddelenindustrie. Ik denk dat het antwoord op deze vraag een volmondig ‘ja’ moet zijn. In landen waar de politiek deze stap al wel heeft durven zetten, zoals Engeland en Finland, leidde dit tot een meetbare daling van hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten. Nu we toch tegen deze *Rolling Stones*-achtige tong aankijken: hoe zit het eigenlijk met zoutsmaak? Opvallend genoeg is er in het onderzoek naar zout weinig aandacht voor zoutsmaak, terwijl dit misschien wel dé sleutel is tot een effectieve zoutbeperking. Immers: als je zoutsmaak kunt versterken, heb je minder zout nodig voor dezelfde zoutsmaak. Een zoutkanaal in de nier blijkt ook aanwezig te zijn in de tong en daar de zoutsmaak te bepalen. Recent zijn in speeksel enzymen gevonden die dit zoutkanaal open kunnen knippen en zo ook de zoutsmaak kunnen bepalen. Dit zou kunnen verklaren waarom de één zout beter proeft dan de ander en waarom nierpatiënten zout minder goed proeven. Samen met celbioloog Gert Jansen ga ik de relatie tussen het zoutkanaal in de tong, speekselenzymen en zoutsmaak onderzoeken om u uiteindelijk minder zout te laten eten.

Medicijnen en zoutopname

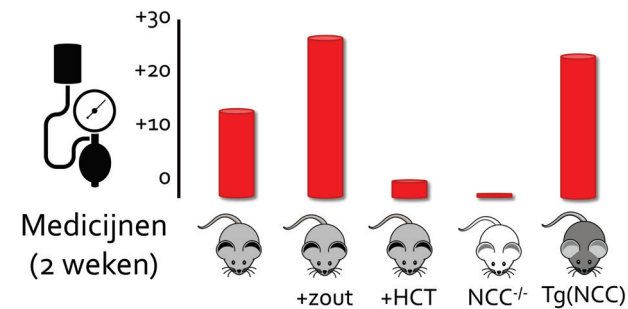
Hoe zeer ik ook geloof dat aanpassing van dieet een krachtige en nog onvoldoende benutte strategie is voor patiënten met hoge bloeddruk en nierschade, bij verschillende ziektebeelden moet het zout bestreden worden met medicijnen. Het is nog niet eens zo lang geleden dat er geen medicijnen waren om zoutopname door de nieren te remmen. Zo was het in 1953 nog gebruikelijk om oedeem bij kinderen door het nefrotisch syndroom te behandelen met naaldtherapie (Figuur 15). Tijdens deze behandeling werden tientallen naaldjes in de huid van de patiënt geplaatst om zo het oedeem af te drijven en op te vangen in een teiltje. Gelukkig hebben we nu medicijnen die zoutkanalen in de nier kunnen remmen, zoals chloor-thiazide (sinds 1957) en amiloride (sinds 1963). Inmiddels herontdekken we deze oude en goedkope medicijnen ook voor nieuwe indicaties. Zo onderzoek ik samen met promovendus Dominique Bovée of een combinatie van remmers van zoutkanalen goede bloeddrukverlagers zijn voor patiënten met hoge bloeddruk en chronische nierschade. Een andere strategie om zoutopname door de nier te remmen is om het eerder genoemde renine-angiotensine-aldosteron systeem te remmen (Figuur 16). De meeste patiënten met hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten of nierschade gebruiken één van deze medicijnen. Ondanks het succes van deze middelen lukt het nog steeds



Figuur 15 (foto: Dr. Robert Vernier)



Figuur 16

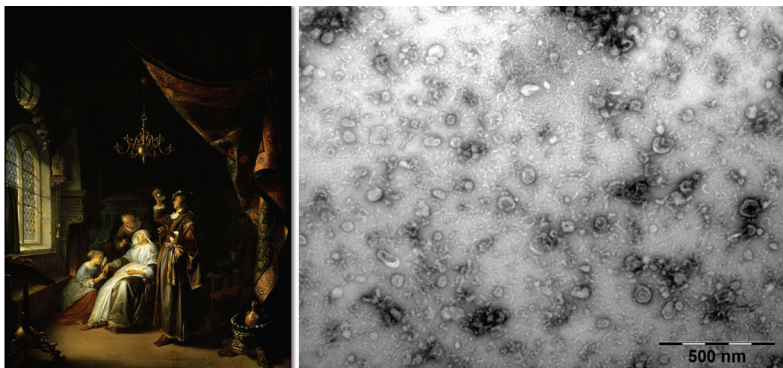


Figuur 17

niet om patiënten volledig te 'ontzouten'. Daarom is de zoektocht naar nieuwe aangrijpingspunten op het renine-angiotensine-aldosteron systeem nodig. Met veel plezier werk ik nu tien jaar samen met Jan Danser, hoogleraar farmacologie, in deze zoektocht. Zo onderzoeken we nu samen met promovendi Lodi Roksnoer en Estrellita Uijl twee nieuwe medicijnen en zien we gunstige effecten op bloeddruk en nierschade. Soms kan hypertensie ook een bijwerking van medicijnen zijn. Een voorbeeld hiervan zijn medicijnen die gebruikt worden na niertransplantatie. Na niertransplantatie moeten medicijnen gegeven worden om afstoting te voorkomen, maar een bijwerking van deze medicijnen is hoge bloeddruk. Hoge bloeddruk na niertransplantatie is een belangrijk probleem omdat het gepaard gaat met een kortere overleving van zowel het niertransplantaat als de patiënt. In 2010 werkte ik als postdoctoraal onderzoeker in Portland, Oregon om te onderzoeken wat het mechanisme is van de hoge bloeddruk die veroorzaakt wordt door medicijnen na niertransplantatie. Onze hypothese was dat dit veroorzaakt werd door te actieve zoutkanalen in de nier.²⁸ Om dit te onderzoeken gaven we proefdieren de medicijnen

gedurende twee weken en maten vervolgens de bloeddruk (Figuur 17). Als we de medicijnen aan normale proefdieren gaven zagen we een forse bloeddrukstijging van ongeveer 12 mmHg. Als we een combinatie van de medicijnen en een dieet met veel zout gaven, zagen we een sterkere bloeddrukstijging. Het bleek dus een zoutgevoelige vorm van hoge bloeddruk. Als we de medicijnen gaven in combinatie met remmers van zoutkanalen, zagen we nauwelijks bloeddrukstijging. Als we de medicijnen gaven aan dieren zonder het zoutkanaal, trad er helemaal geen bloeddrukstijging op. En als we tenslotte de medicijnen gaven aan proefdieren die juist veel zoutkanalen hadden, trad er weer een sterke bloeddrukstijging op. Met andere woorden: we konden het mechanisme van hoge bloeddruk door deze medicijnen terugvoeren op te actieve zoutkanalen in de nier. De conclusie van deze studie was om nu te onderzoeken of patiënten met hoge bloeddruk na niertransplantatie baat hebben bij medicijnen die het zoutkanaal remmen. Een dergelijke conclusie is even onvermijdelijk als nietszeggend: er is nóg meer onderzoek nodig. Gelukkig is dat onderzoek er ook gekomen waarin promovendus Arthur Moes liet zien dat medicijnen die dit zoutkanaal remmen inderdaad effectief de bloeddruk verlaagden.²⁹

Vertaalslagen



Figuur 18

In dit schilderij getiteld 'De waterzuchtige vrouw' van Gerard Dou ziet u hoe een dokter een diagnose probeert te stellen door de urine te bestuderen (Figuur 18). In deze oratie heb ik u laten zien dat door kennis van mechanismen in de nier een vertaling gemaakt kan worden naar patiëntenzorg. Een uitdaging bij dit zogenaamde translationele onderzoek is dat het moeilijk is om water- en zoutkanalen in de nieren van patiënten te onderzoeken, omdat je niet zomaar een hapje uit de nier kan nemen.

Gelukkig was ik in 2004 in het laboratorium van Mark Knepper aan de *National Institutes of Health* toen daar ontdekt werd dat deze kanalen in de urine worden uitgescheiden in minuscule blaasjes.³⁰ Tijdens deze oratie hebben uw nieren 1,35 biljoen van dit soort blaasjes gemaakt. Hoewel eerst gedacht werd dat deze blaasjes veredelde vuilniswagens waren die het afval van de cel afvoeren, weten we nu dat het een uniek communicatiesysteem is tussen cellen en dat dit ons nieuw inzicht kan geven in nierziekten zonder een biopsie te hoeven doen. Samen met promovendi Mahdi Salih en Charles Blijdorp heb ik methodes ontwikkeld om deze blaasjes uit de urine te isoleren en vervolgens te onderzoeken. Hierbij kijken we naar water- en zoutkanalen, maar gebruiken we ook krachtige technieken zoals massa spectrometrie om nieuwe ziektegerelateerde eiwitten te identificeren.^{31,32} Het doen van dergelijk translationeel onderzoek kan niet zonder samenwerking. Ik denk dat de ontwikkeling van *Academic Centers of Excellence (ACE)* in het Erasmus Medisch Centrum, waar verschillende afdelingen op één onderwerp samenwerken, dan ook interessant is. Het is een eer penvoerder van de *ACE Kidney & Hypertension* te mogen zijn en ik denk dat deze naam ook recht doet aan de lange Rotterdamse traditie van onderzoek naar de nier en hoge bloeddruk. In dit verband noem ik graag de samenwerkingen met hypertensie specialisten Ton van den Meiracker en Jorie Versmissen en kindernefroloog Eiske Dorresteyn. Twee andere samenwerkingen binnen de ACE zijn die met Martin Hoogduijn, Joost Gribnau, Carla Baan en promovendi Annegien Kenter en Anusha Shankar met wie ik de raadselen van nierorganoiden probeer te doorgronden en met de afdeling epidemiologie, Bruno Stricker, Arfan Ikram en promovenda Brenda Kieboom, met wie ik naar de rol van water en zout en nierfunctie in de algemene bevolking kijk.

Onderwijs

Dit was bijna mijn eerste openbare les. De afgelopen jaren heb ik met veel plezier op verschillende podia lessen mogen geven over water en zout en over de nier. Uiteraard betrof dit de hoorcolleges in het geneeskunde curriculum, maar ook een aantal onderwijsactiviteiten in Nederland, Europa en de Verenigde Staten. Het meest inspirerende vind ik echter de Winterschool die al achttien jaar lang door de Nierstichting wordt georganiseerd. De Winterschool is een vierdaagse introductie van nieren, nierziekten en nieronderzoek voor beginnende onderzoekers. Het is een eer om als voorzitter deze Winterschool te mogen organiseren samen met Rachel Giles en Martin de Borst en uiteraard Bernadette Keet, Marijke Mast en Arjen Rienks van de Nierstichting. Het is niet alleen leuk maar ook nodig om het enthousiasme over het vak over te brengen op een nieuwe generatie dokters en onderzoekers. Patiënten hebben recht op nieuwe doorbraken en die kunnen denk ik alleen tot stand komen als we de volgende generatie overtuigen wat een mooi vak dit is.

Dankwoord

Tot slot wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken. Allereerst de promovendi die onvermoeibaar de vandaag besproken ideeën met mij hebben willen uitwerken en daar hun eigen ideeën aan hebben toegevoegd (Figuur 19). De meeste heb ik al genoemd behalve David Severs, de harde werker met de originele ideeën, en ik kijk uit naar onze toekomstige samenwerking. De meeste donderdagen breng ik op het lab door en daar kom ik dan een inspirerende groep mensen tegen waar ik er graag een aantal van in het bijzonder noem: Jan Danser, Antoinette Maassen van den Brink, Anton Roks, Usha Musterd-Bhaggoe, Richard van Veghel en Birgitte Bremerkamp. Mijn collega internist-nefrologen ben ik dankbaar voor de ruimte die mij geboden wordt voor de combinatie zorg, onderzoek en onderwijs. In dat kader dank ik ook graag emeritus hoogleraar Willem Weimar, destijds mijn promotor. Daarnaast wil ik alle overige medewerkers van de dialyse en de sector nefrologie en transplantatie bedanken voor de plezierige samenwerking, in het bijzonder Adela den Breejen, Willij Zuidema, Renate Pluimes, Saïda Ibrahimî en de onderzoeksverpleegkundigen Monique Cadogan, Nelly de Leeuw – van Weenen, Brigitte Nome en Marieken de Boer. Twee diëtisten verdienen bijzondere vermelding, Anneke van Egmond en Wesley Visser, en ik vind het geweldig dat onze samenwerking zich nu ook naar het onderzoek uitbreidt. De Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum dank ik voor het instellen van deze leerstoel, in het bijzonder de decaan van de medische faculteit ten tijde van mijn benoeming, professor Jaap Verweij. De Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen. De drie opeenvolgende afdelingshoofden interne geneeskunde wil ik danken voor hun interesse en steun op verschillende



Figuur 19 V.l.n.r. Mahdi Salih, Ewout Hoorn, Bob Zietse, Lodi Roksnoer, Dominique Bovee, Brenda Kieboom, Arthur Moes, Annegien Kenter en David Severs.

momenten in mijn carrière, hoogleraren Huib Pols, Ernst Kuipers en Jan van Saase. Ik heb drie buitenlandse mentoren gehad die zowel wetenschappelijk als persoonlijk een grote invloed op mij hebben gehad: Mitch Halperin (University of Toronto), Mark Knepper (National Institutes of Health) en David Ellison (Oregon Health & Science University). Ik heb ook één binnenlandse mentor, Bob Zietse, die me alle vrijheid heeft gegeven om me te ontwikkelen tot zelfstandig onderzoeker. Beste Bob, jouw onvoorwaardelijke steun, humor en vriendschap hebben onmiskenbaar bijgedragen aan het feit dat ik hier vandaag sta. Tot slot mijn familie. Mijn ouders en broer wil ik graag danken voor een opvoeding waarin zelfstandig denken en het stellen van kritische vragen gestimuleerd werden en die een geweldige basis gevormd hebben voor alles wat daarna kwam. Mijn schoonfamilie en in het bijzonder mijn schoonmoeder, Omie Ien, die elke donderdagavond onvermoeibaar naar Rotterdam afreist om op te passen en stevast vrijdagavond kinderen aflevert die in één dag meer van haar geleerd hebben dan in een week van ons. Onze kinderen Bente en Tom begrepen precies wat er vandaag ging gebeuren: papa wordt Professor Plons, wat gezien het onderwerp nog best redelijk klopt. Sanne, jou wil ik als laatste bedanken. We ontmoetten elkaar 15 jaar geleden als coassistenten in Delft, jij vanuit Leiden, ik vanuit Rotterdam. Toen onze relatie nog maar een paar maanden oud was, vertrok ik al weer voor een jaar naar Amerika en het is er sindsdien niet echt rustiger op geworden. Toch ben jij degene bij wie ik de rust vind en ik hoop dat we samen met onze kinderen heel, heel oud worden. Op naar het dansfeest!

Ik heb gezegd!

Referenties

- ¹ Vize, PD, Smith, HW: A Homeric view of kidney evolution: A reprint of H.W. Smith's classic essay with a new introduction. *Evolution of the kidney*. 1943. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 277: 344-354, 2004.
- ² Preston, GM, Carroll, TP, Guggino, WB, Agre, P: Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*, 256: 385-387, 1992.
- ³ Agre, P: Aquaporin water channels. *Nobel Lecture*, 2003.
- ⁴ Bichet, DG, Bockenhauer, D: Genetic forms of nephrogenic diabetes insipidus (NDI): Vasopressin receptor defect (X-linked) and aquaporin defect (autosomal recessive and dominant). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 30: 263-276, 2016.
- ⁵ Bongers, E, Shelton, LM, Milatz, S, Verkaart, S, Bech, AP, Schoots, J, Cornelissen, EAM, Bleich, M, Hoenderop, JGJ, Wetzels, JFM, Lugtenberg, D, Nijenhuis, T: A Novel Hypokalemic-Alkalotic Salt-Losing Tubulopathy in Patients with CLDN10 Mutations. *J Am Soc Nephrol*, 28: 3118-3128, 2017.
- ⁶ Salih, M, Gautschi, I, van Bemmelen, MX, Di Benedetto, M, Brooks, AS, Lugtenberg, D, Schild, L, Hoorn, EJ: A Missense Mutation in the Extracellular Domain of alphaENaC Causes Liddle Syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 28: 3291-3299, 2017.
- ⁷ Hoorn, EJ, Rivadeneira, F, van Meurs, JB, Ziery, G, Stricker, BH, Hofman, A, Pols, HA, Zietse, R, Uitterlinden, AG, Zillikens, MC: Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*, 26: 1822-1828, 2011.
- ⁸ Sitalsing, K: Inwerktijd kroegcommissie wordt student bijna fataal. *Volkkrant*. 2005.
- ⁹ Nationale Drug Monitor 2017. Trimbos-instituut, 2017.
- ¹⁰ Hoorn, EJ, Geary, D, Robb, M, Halperin, ML, Bohn, D: Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics*, 113: 1279-1284, 2004.
- ¹¹ Holliday, MA, Segar, WE: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*, 19: 823-832, 1957.
- ¹² Hoorn, EJ, Lindemans, J, Zietse, R: Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 70-76, 2006.
- ¹³ Spasovski, G, Vanholder, R, Allolio, B, Annane, D, Ball, S, Bichet, D, Decaux, G, Fenske, W, Hoorn, EJ, Ichai, C, Joannidis, M, Soupart, A, Zietse, R, Haller, M, van der Veer, S, Van Biesen, W, Nagler, E.: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 29 Suppl 2: ii-139, 2014.

- ¹⁴ van Dis, I, Geleijnse, JM: Zout, bloeddruk en hart- en vaatziekten. In: *Hart- en vaatziekten in Nederland 2017, cijfers over leefstijl, risicofactoren, ziekte en sterfte*. edited by BUDDKE, J., VAN DIS, I., VISSEREN, F. L. J., VAARTJES, I., BOTS, M. L., Den Haag, Hartstichting, 2017.
- ¹⁵ Mente, A, O'Donnell, MJ, Rangarajan, S, McQueen, MJ, Poirier, P, Wielgosz, A, Morrison, H, Li, W, Wang, X, Di, C, Mony, P, Devanath, A, Rosengren, A, Oguz, A, Zatonska, K, Yusufali, AH, Lopez-Jaramillo, P, Avezum, A, Ismail, N, Lanas, F, Puoane, T, Diaz, R, Kelishadi, R, Iqbal, R, Yusuf, R, Chifamba, J, Khatib, R, Teo, K, Yusuf, S.: Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*, 371: 601-611, 2014.
- ¹⁶ Guyton, AC: Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science*, 252: 1813-1816, 1991.
- ¹⁷ Machnik, A, Neuhofer, W, Jantsch, J, Dahlmann, A, Tammela, T, Machura, K, Park, JK, Beck, FX, Muller, DN, Derer, W, Goss, J, Ziomber, A, Dietsch, P, Wagner, H, van Rooijen, N, Kurtz, A, Hilgers, KF, Alitalo, K, Eckardt, KU, Luft, FC, Kerjaschki, D, Titze, J: Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*, 15: 545-552, 2009.
- ¹⁸ Kleinewietfeld, M, Manzel, A, Titze, J, Kvakan, H, Yosef, N, Linker, RA, Muller, DN, Hafler, DA: Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496: 518-522, 2013.
- ¹⁹ Wilck, N, Matus, MG, Kearney, SM, Olesen, SW, Forslund, K, Bartolomaeus, H, Haase, S, Mahler, A, Balogh, A, Marko, L, Vvedenskaya, O, Kleiner, FH, Tsvetkov, D, Klug, L, Costea, PI, Sunagawa, S, Maier, L, Rakova, N, Schatz, V, Neubert, P, Fratzer, C, Krannich, A, Gollasch, M, Grohme, DA, Corte-Real, BF, Gerlach, RG, Basic, M, Typas, A, Wu, C, Titze, JM, Jantsch, J, Boschmann, M, Dechend, R, Kleinewietfeld, M, Kempa, S, Bork, P, Linker, RA, Alm, EJ, Muller, DN: Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*, 551: 585-589, 2017.
- ²⁰ Melamed, Y, Kislef, ME, Geffen, E, Lev-Yadun, S, Goren-Inbar, N: The plant component of an Acheulian diet at Gesher Benot Ya'aqov, Israel. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113: 14674-14679, 2016.
- ²¹ Brouwers, L: Best weinig vlees, zo'n echt paleodieet. *NRC Handelsblad*. 2016.
- ²² Meneely, GR, Ball, CO: Experimental epidemiology of chronic sodium chloride toxicity and the protective effect of potassium chloride. *Am J Med*, 25: 713-725, 1958.
- ²³ van der Lubbe, N, Moes, AD, Rosenbaek, LL, Schoep, S, Meima, ME, Danser, AH, Fenton, RA, Zietse, R, Hoorn, EJ: K+-induced natriuresis is preserved during Na+ depletion and accompanied by inhibition of the Na+-Cl- cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol*, 305: F1177-1188, 2013.
- ²⁴ Hendriksen, MAH, Over, EAB, Navis, G, Joles, JA, Hoorn, EJ, Gansevoort, RT, Boshuizen, HC: Limited salt consumption reduces the incidence of chronic kidney disease: a modeling study. *J Public Health (Oxf)*, 2018.
- ²⁵ Akkoord Verbetering Productsamenstelling. www.akkoordverbeteringproductsamenstelling.nl, geraadpleegd 13 juni 2018.
- ²⁶ Temme, EHM, Hendriksen, MAH, Milder, IEJ, Toxopeus, IB, Westenbrink, S, Brants, HAM, van der, AD: Salt Reductions in Some Foods in The Netherlands: Monitoring of Food Composition and Salt Intake. *Nutrients*, 9, 2017.
- ²⁷ Consumentenbond: Test: Zout 2015. www.consumentenbond.nl/voedingsmiddelen/test-zout-2015, geraadpleegd 13 juni 2018.
- ²⁸ Hoorn, EJ, Walsh, SB, McCormick, JA, Furstenberg, A, Yang, CL, Roeschel, T, Paliege, A, Howie, AJ, Conley, J, Bachmann, S, Unwin, RJ, Ellison, DH: The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*, 17: 1304-1309, 2011.
- ²⁹ Moes, AD, Hesselink, DA, van den Meiracker, AH, Zietse, R, Hoorn, EJ: Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial. *Am J Kidney Dis*, 69: 796-804, 2017.
- ³⁰ Pisitkun, T, Shen, RF, Knepper, MA: Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 13368-13373, 2004.
- ³¹ Salih, M, Demmers, JA, Bezstarosti, K, Leonhard, WN, Losekoot, M, van Kooten, C, Gansevoort, RT, Peters, DJ, Zietse, R, Hoorn, EJ, Consortium, D: Proteomics of Urinary Vesicles Links Plakins and Complement to Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*, 27: 3079-3092, 2016.
- ³² Salih, M, Fenton, RA, Knipscheer, J, Janssen, JW, Vredenburg-van den Berg, MS, Jenster, G, Zietse, R, Hoorn, EJ: An immunoassay for urinary extracellular vesicles. *Am J Physiol Renal Physiol*, 310: F796-F801, 2016.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-91462-42-9