

# Magnesium in chronische nierziekte

## *Lopen we risico als we te weinig binnenkrijgen?*

Anique ter Braake

Afdeling Fysiologie

Radboud Institute for Molecular Life Sciences  
Radboudumc, Nijmegen

## ***Afdeling Fysiologie – Radboudumc***

### **Onderzoeker magnesium en het risico op aderverkalking**

- ▶ Onderzoeksgroep Joost Hoenderop en René Bindels
- ▶ Gestart in november 2015
- ▶ Focus op hoe magnesium het moleculaire proces achter aderverkalking reguleert

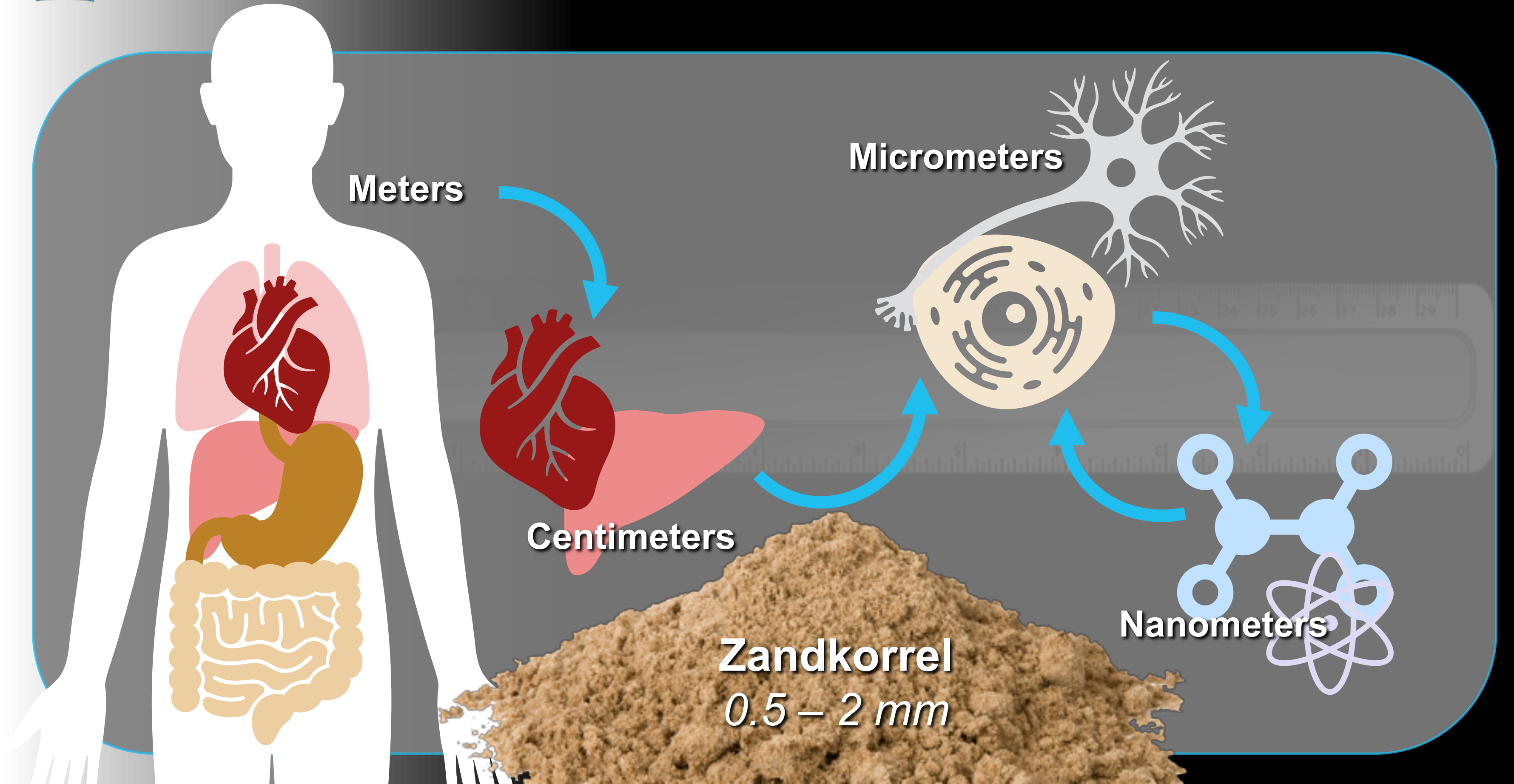
### **Wat is mijn doel?**

- ▶ Aderverkalking in nierziekte begrijpen en verminderen
- ▶ Relaties met verhoogd magnesium en verminderde aderverkalking in patiënten verklaren
- ▶ De rol van magnesium, op moleculair niveau, in aderverkalking beschrijven





## Intermezzo 1 – Moleculair onderzoek



# Magnesium, ofwel $Mg^{2+}$



## *Een puur element*

- ✓ Het vierde meest voorkomende mineraal  
*na calcium, kalium en natrium*
- ✓ **Spierfunctie**  
*Opslagplaats van ~30% van al ons  $Mg^{2+}$*
- ✓ Bouwsteen van **botten**  
*Opslagplaats van ~60% van al ons  $Mg^{2+}$*
- ✓ Stabiliseert ons **DNA**
- ✓ **Energiehuishouding**





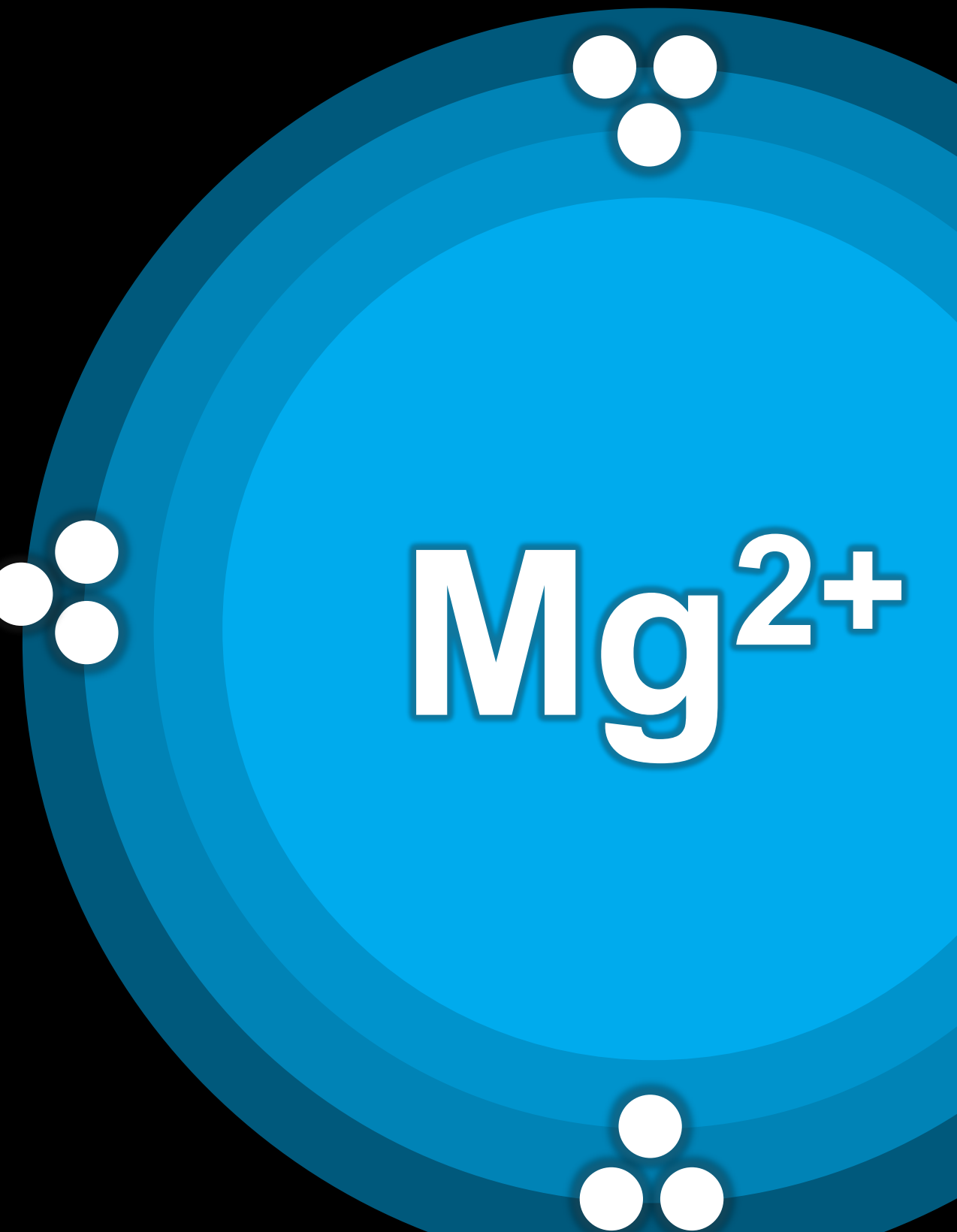
# Magnesium, ofwel $Mg^{2+}$

$Mg^{2+}$

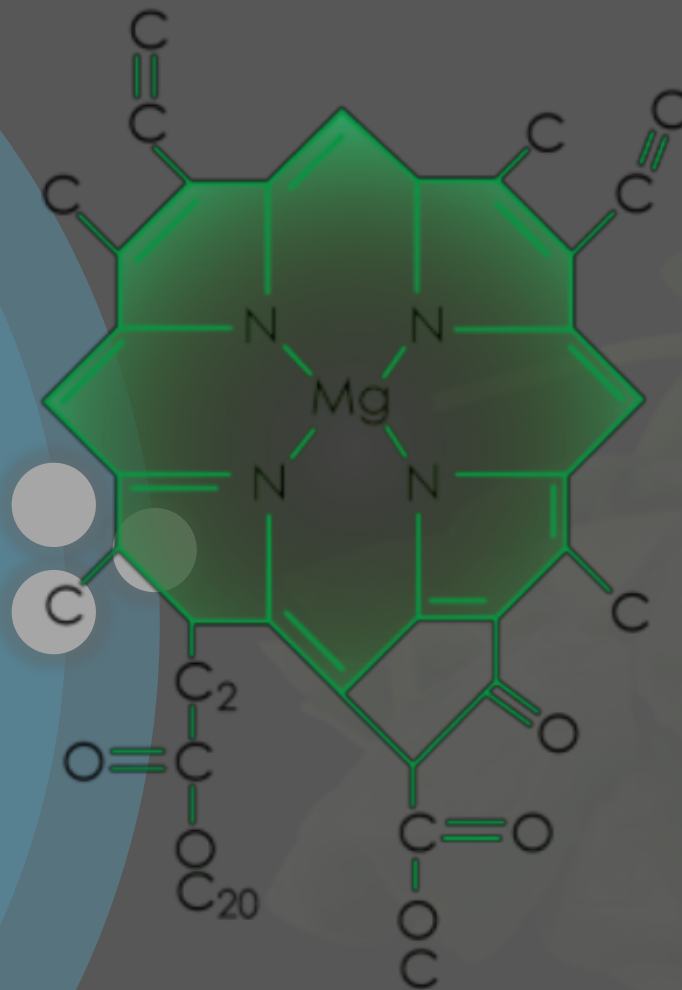
*Waar zit het in?*



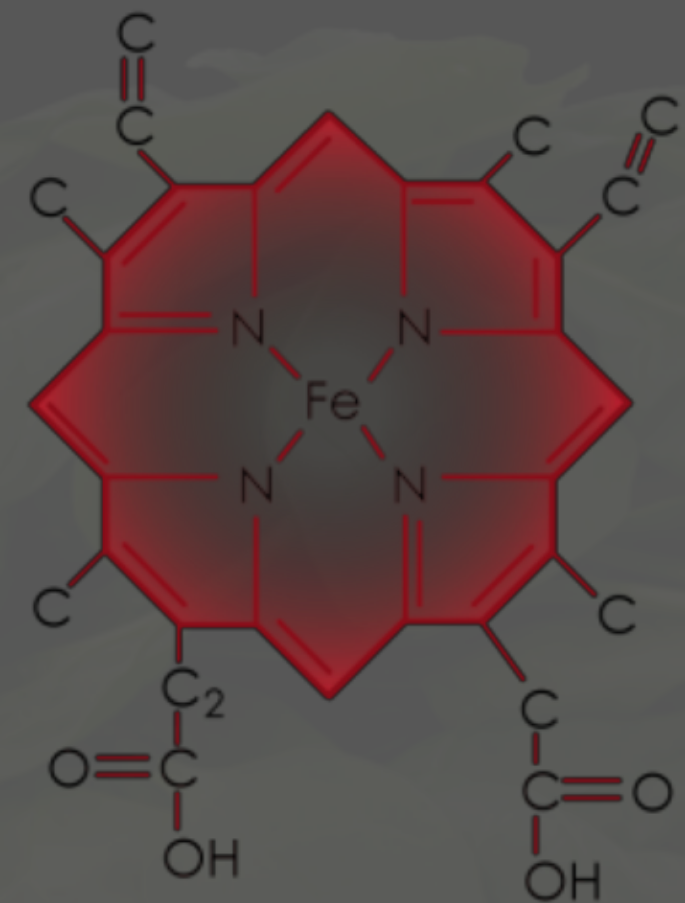
# Magnesium, ofwel $Mg^{2+}$



**Mg<sup>2+</sup>**



Bladgroen korrel  
*Energiefabriek in de plant*



Hemoglobine  
*Zuurstofdrager in bloed*



# $Mg^{2+}$ in ons lichaam

~60%

**Bot** – Het belangrijkste reservoir van  $Mg^{2+}$  - opgeslagen in *hydroxyapatite* kristallen

**Nieren** – Zorgen voor de goede balans van  $Mg^{2+}$  in ons bloed, en scheiden het overschot uit

**Darmen** – Nemen  $Mg^{2+}$  op uit ons voedsel, zo'n 100 mg per dag van 370 mg in totaal

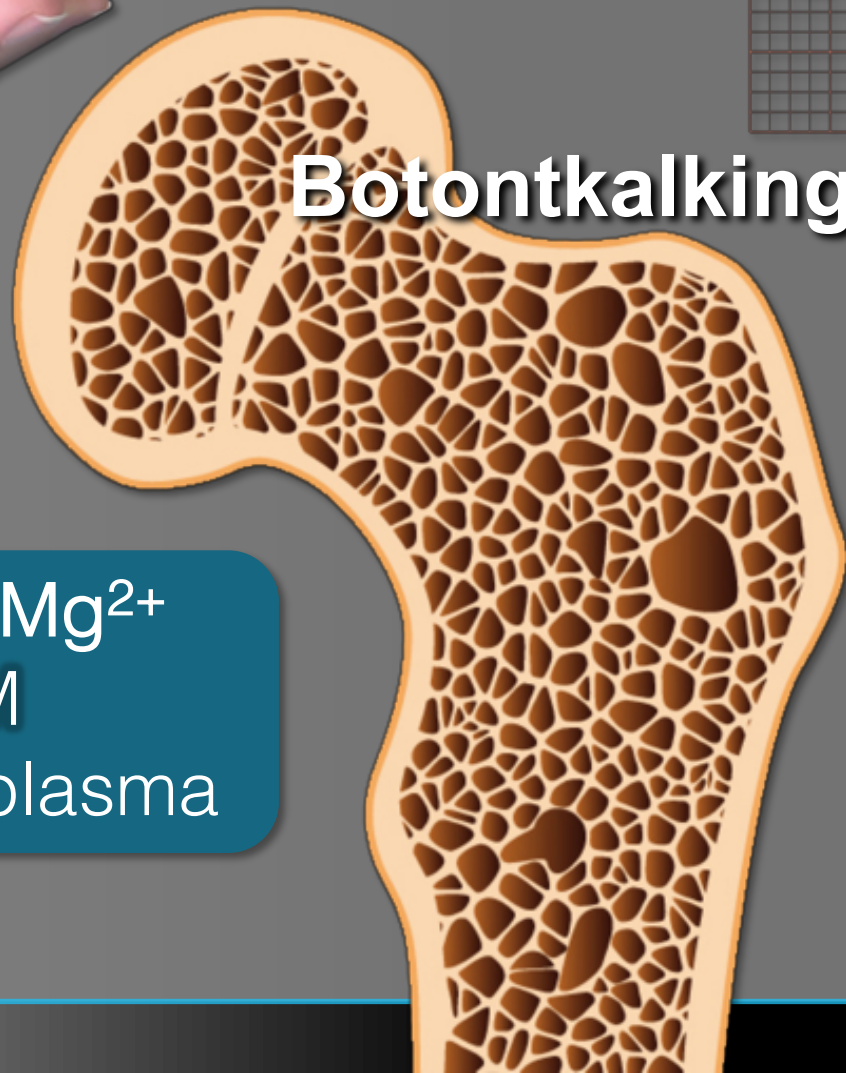


## Intermezzo 2 – Associaties met een tekort aan $Mg^{2+}$

Psychische problemen

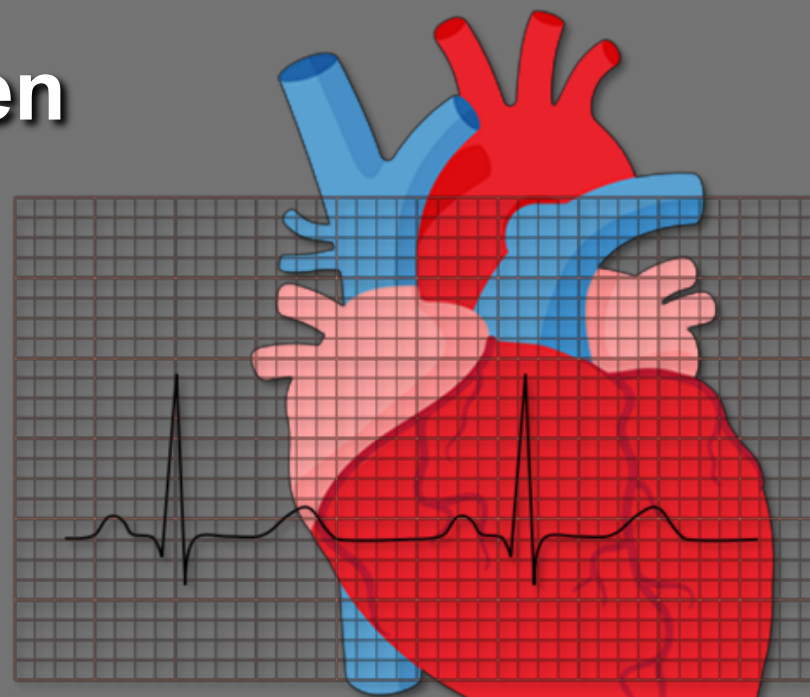


Botontkalking



Normaalwaarde  $Mg^{2+}$   
0.7 – 1.0 mM  
in bloedserum of plasma

Hart- en  
vaatziekten



Diabetes

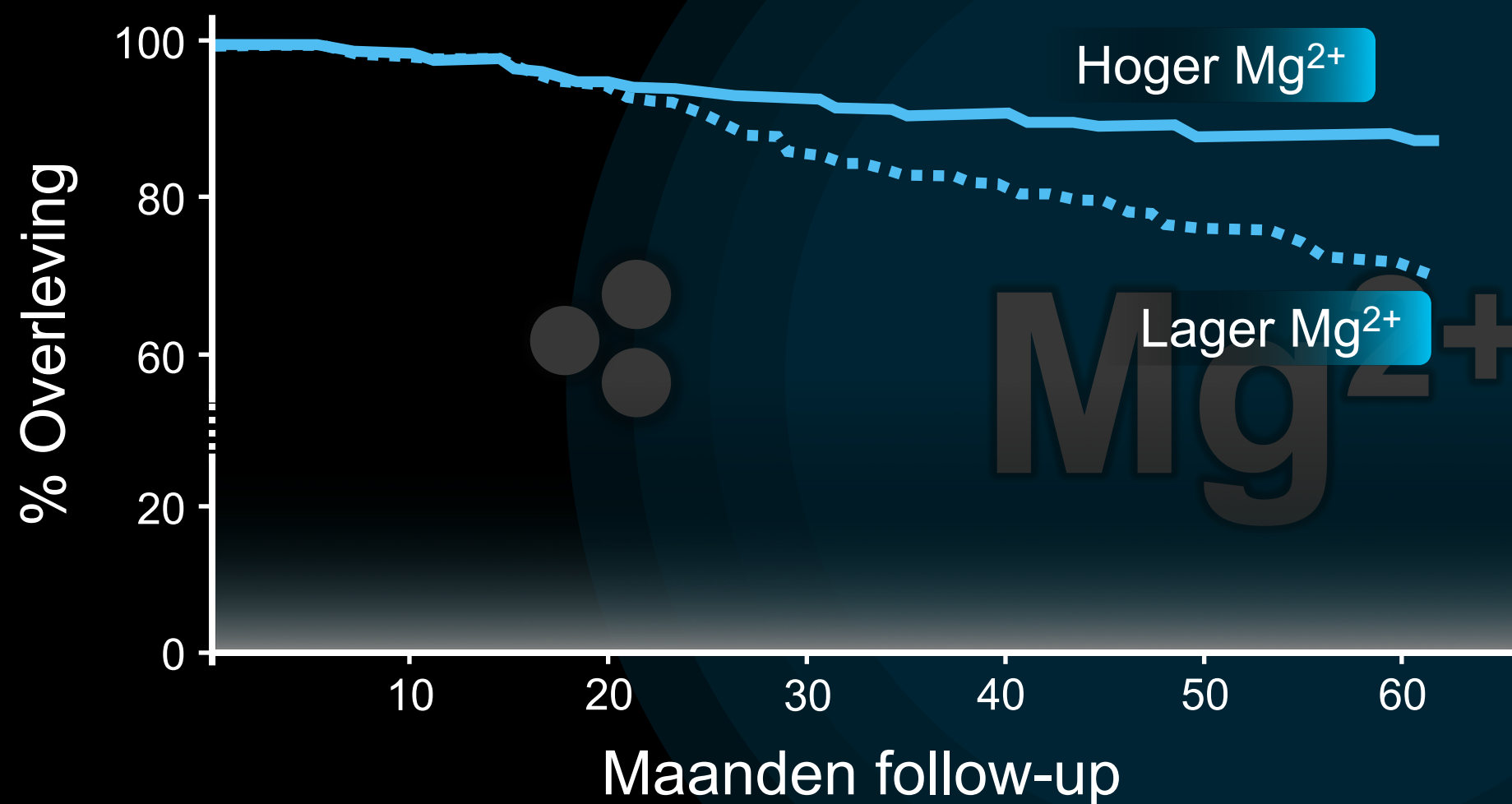


Oorzaak of gevolg?  
dat weten we niet

# ■ *Waarom zou je $Mg^{2+}$ onderzoeken in nierziekte?*

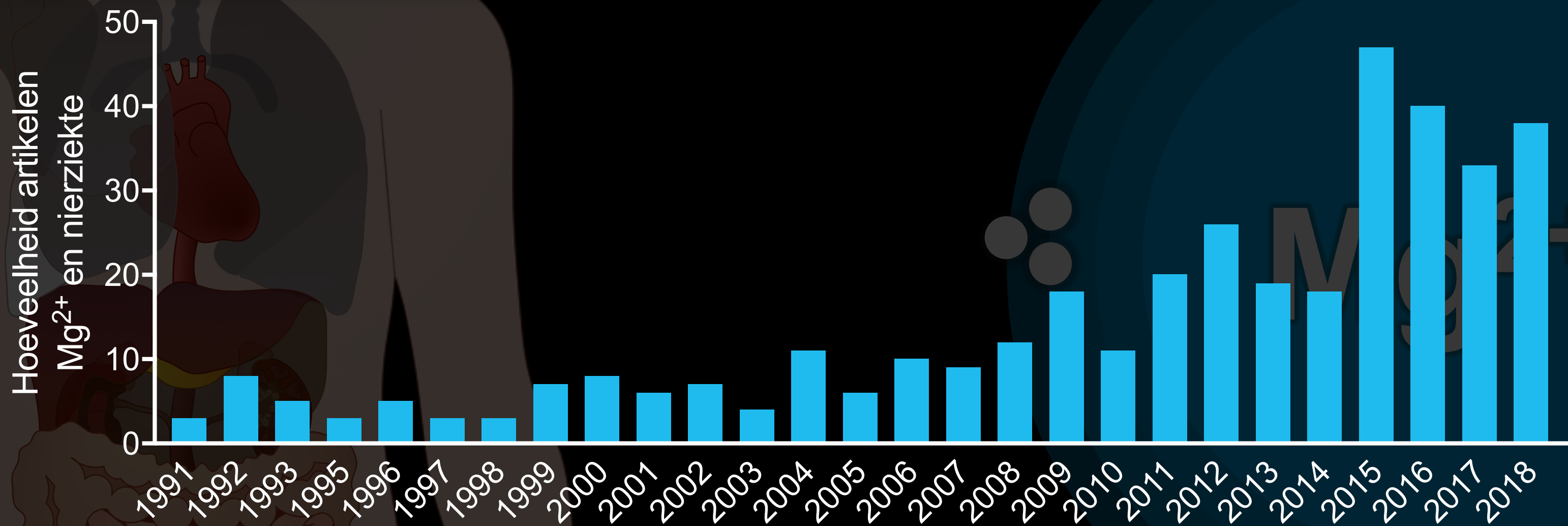
**Overleving** – Een grotere kans?

**Vragen** – Hoe dan?  
Hoe weten we dat dit echt  
oorzaak-gevolg is?



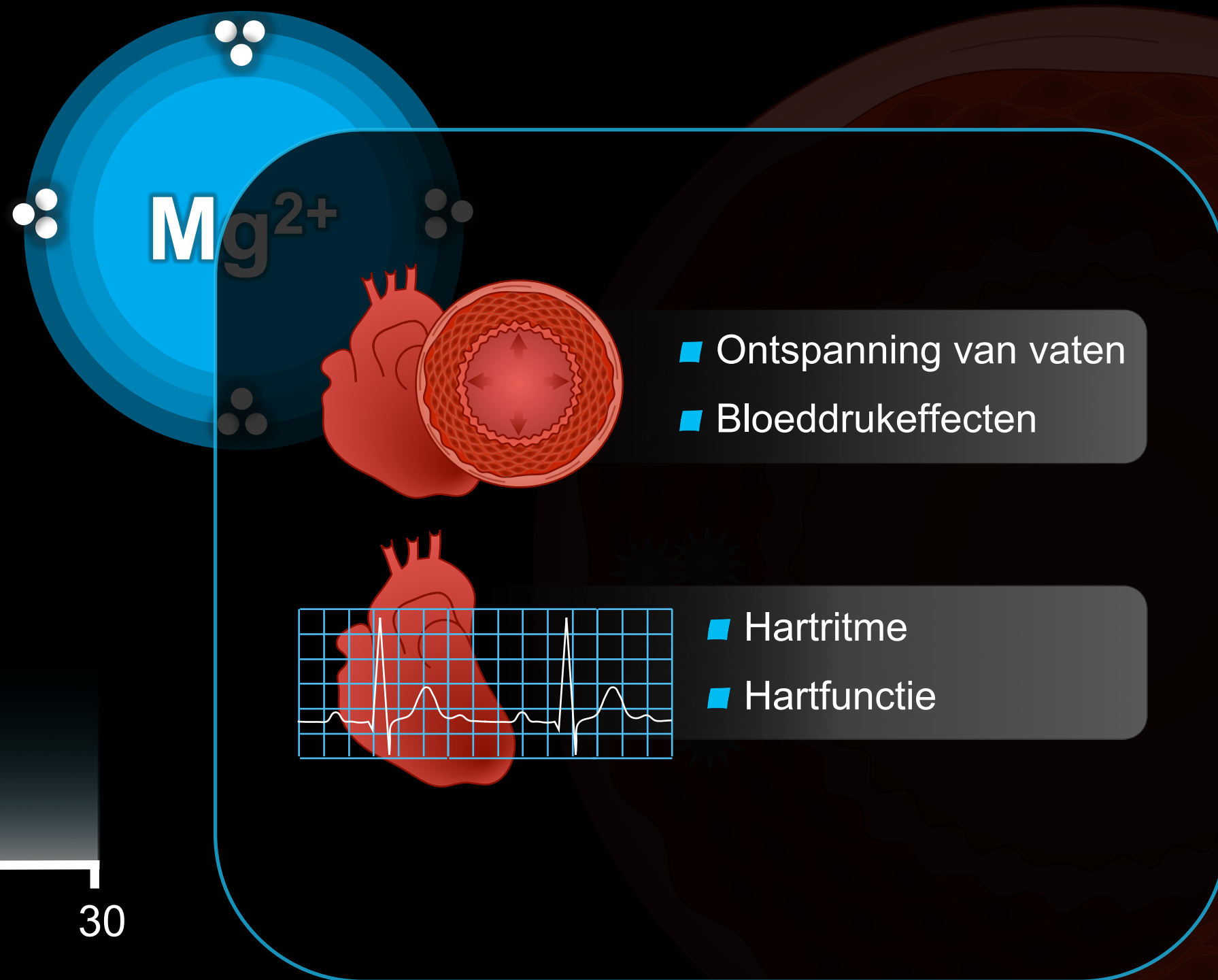
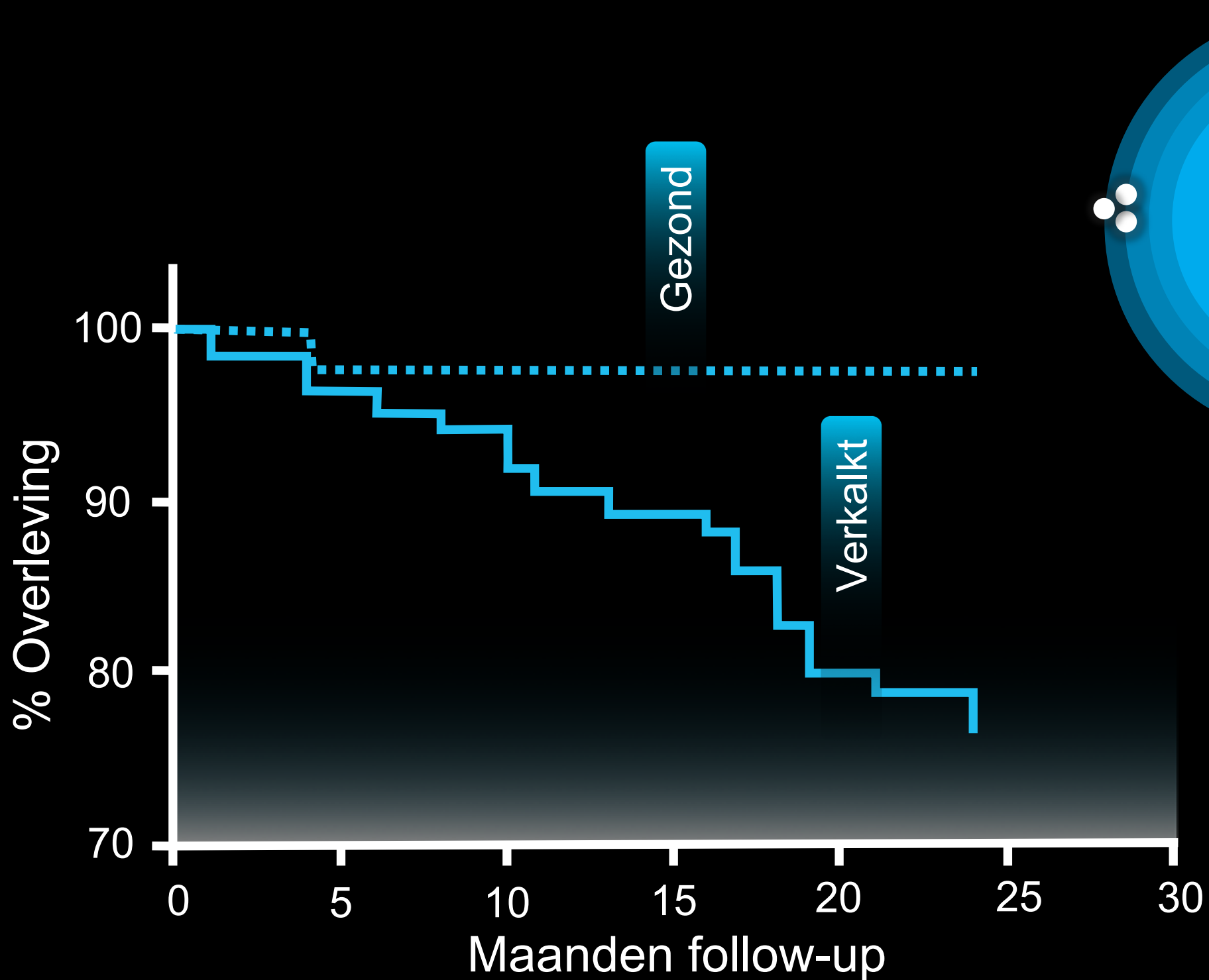


# ■ *Waarom zou je $Mg^{2+}$ onderzoeken in nierziekte?*



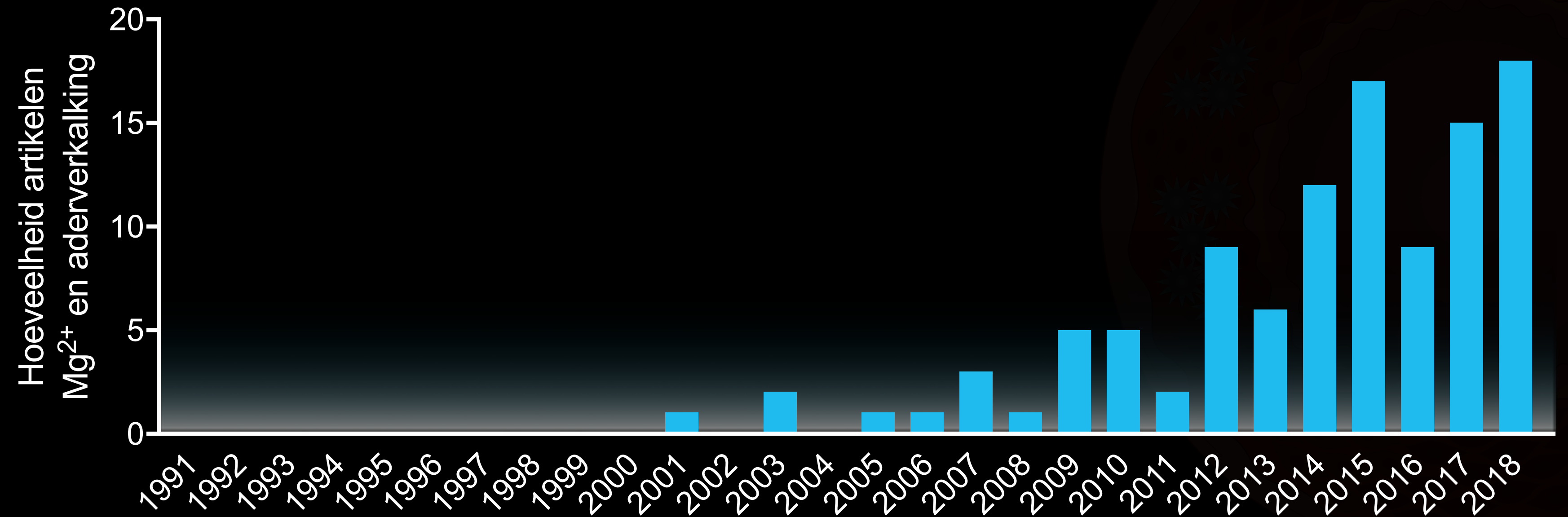


# *We verwachten belangrijke effecten op aderverkalking*

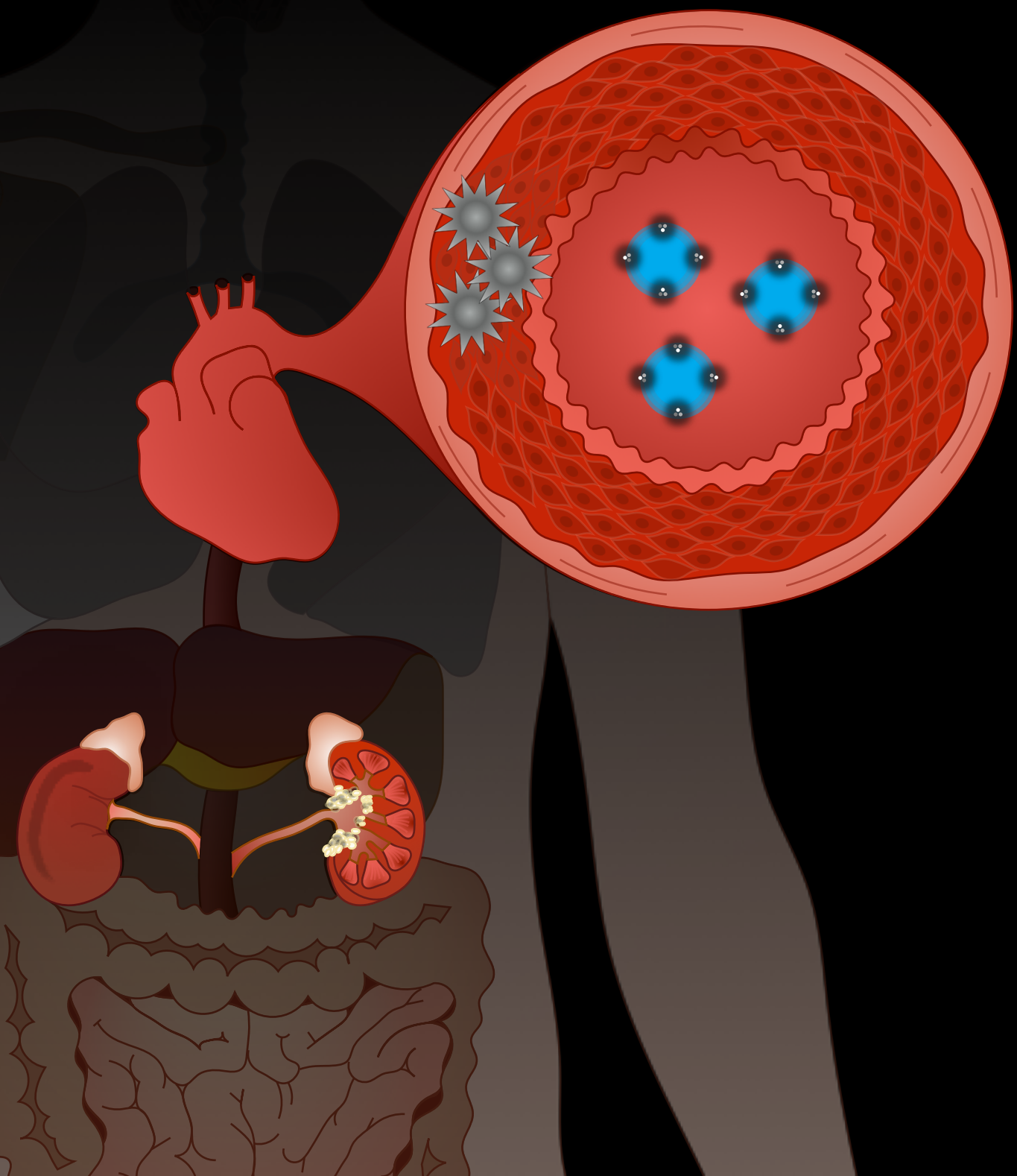




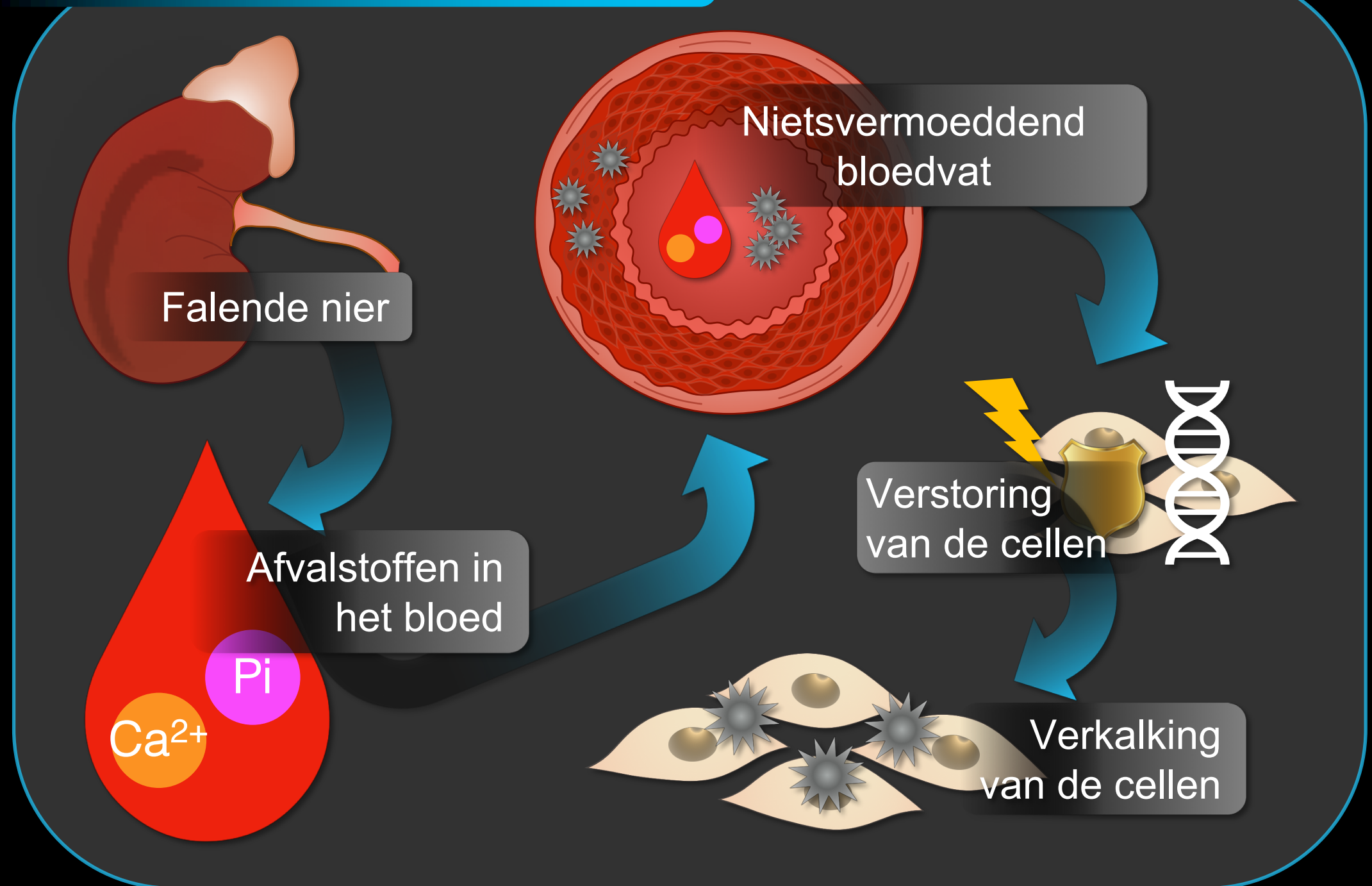
## *We verwachten belangrijke effecten op aderverkalking*



# ■ Alles over aderverkalking in nierziekte



## De hoofdrolspelers





# Onderzoeksvragen: van minder naar meer complex

Is hoog  $Mg^{2+}$  dieet **preventief** tegen vaatverkalking?

Beïnvloedt  $Mg^{2+}$  **kristalvorming**?

Zijn er **nadelinge effecten** van  $Mg^{2+}$  gebruik tegen calcificatie?

Wat **doet**  $Mg^{2+}$  in de vaten met de **vaatcellen**?

**Waar** gaat  $Mg^{2+}$  heen?

Beïnvloedt  $Mg^{2+}$  **fosfaat** en calcium opname of uitscheiding?

Literatuurstudie

*Wat weten we al en waar zitten de gaten?*

Labonderzoek

*Om alle processen uit elkaar te kunnen trekken*

Cel onderzoek

*Hoe werkt het in de vaten, wat zijn de mechanismen?*

Dieronderzoek

*Interventie met mogelijkheid tot weefselonderzoek*

# Hoog $Mg^{2+}$ dieet in een muis met nierziekte

Hoe gaat dat in z'n werk, zo'n dieronderzoek?

Dieronderzoek  
*Interventie met mogelijkheid  
tot weefselonderzoek*

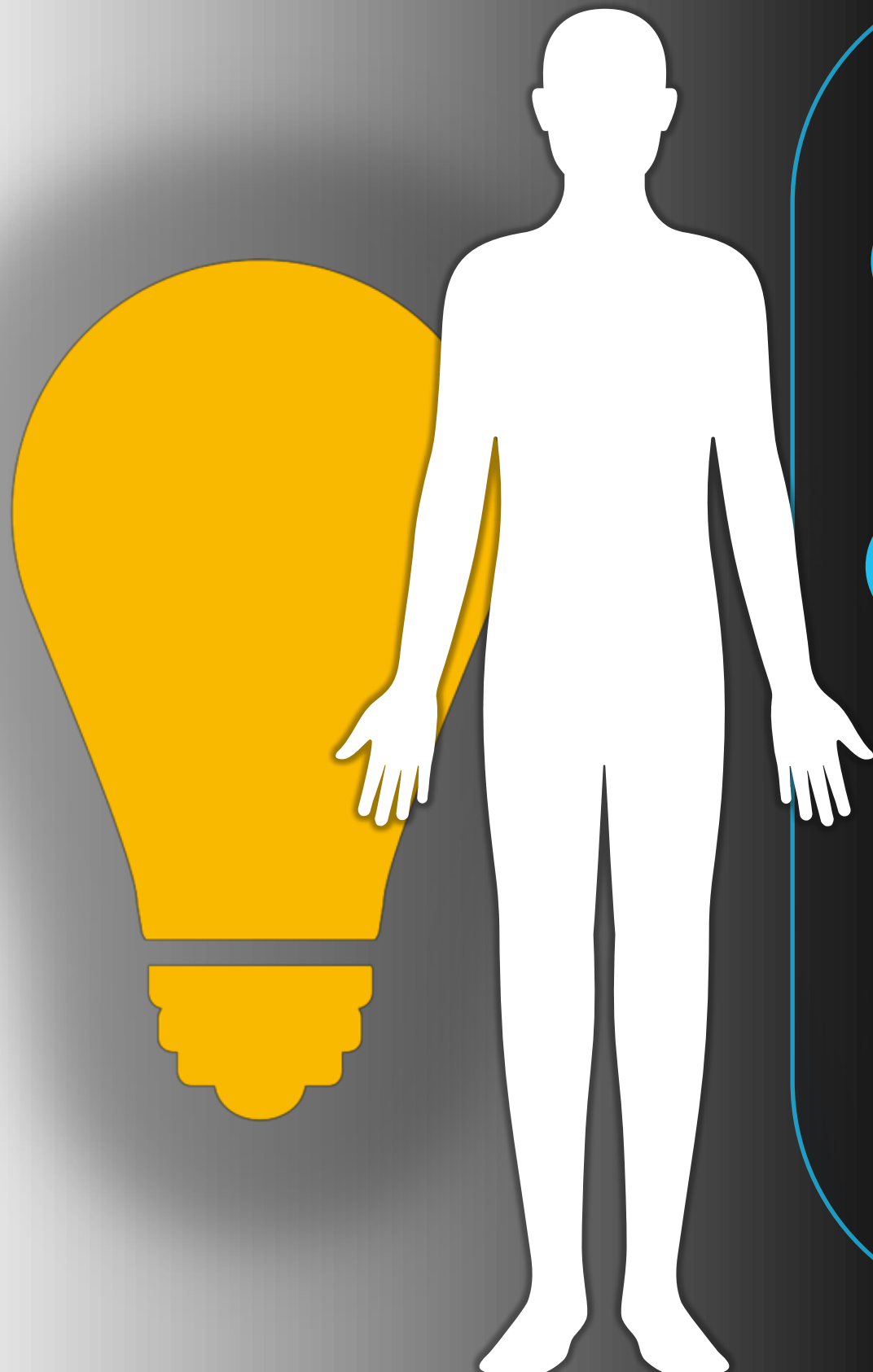
## Een muis met nierziekte?

- ✓ Verstoorde hormoon en fosfaathuishouding, met ontwikkeling van aderverkalking
- ✓ Spontaan (geen operatie)
- ✓ Vergelijkbaar met patient





## **Intermezzo 3 – Hoe werkt dat, zo’n dierstudie?**



**1** Zeer strenge regelgeving

**2** Nederlandse samenvatting van het plan

**3** Welzijns terugkoppeling

**4** Strikte monitoring dierenarts

**5** Goed onderzoek, ervaring van groot belang

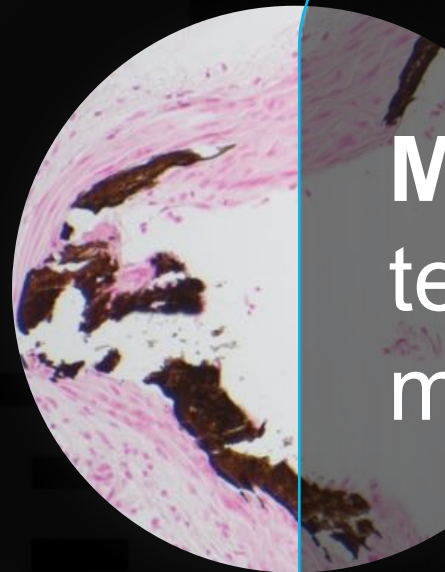
**Niets gaat voor mijn muizen**  
**6** *Ook privézaken niet*



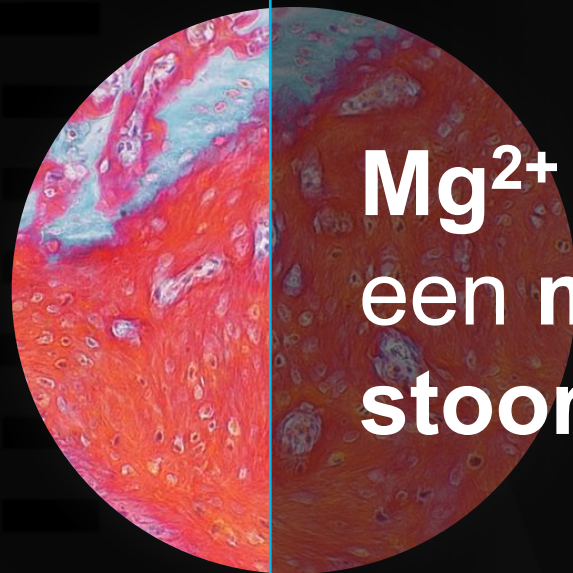


# De effecten van $Mg^{2+}$ : Het perstectief en mechanismen

Hoe kunnen we de effecten die we zien verklaren?



**$Mg^{2+}$  beschermd**  
tegen **verkalking** in  
muizen met nierziekte



**$Mg^{2+}$  veroorzaakte**  
een **mineralisatie**  
**stoornis** in bot

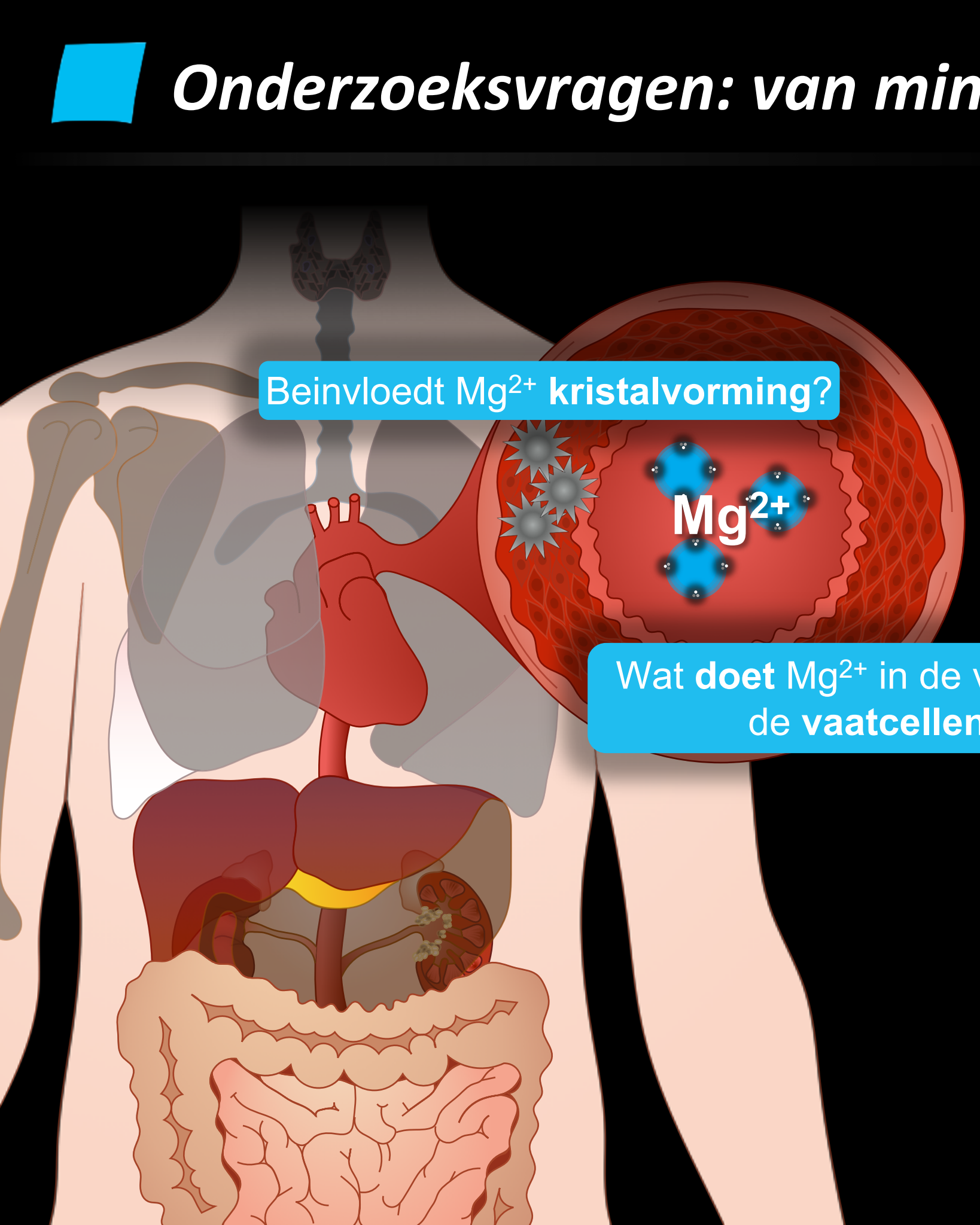


**Labonderzoek**  
*Om alle processen uit  
elkaar te kunnen trekken*



**Cel onderzoek**  
*Hoe werkt het in de vaten,  
wat zijn de mechanismen?*

# Onderzoeksvragen: van minder naar meer complex



Beïnvloedt  $Mg^{2+}$  kristalvorming?

Wat doet  $Mg^{2+}$  in de vaten met de vaatcellen?

✓ **Broodnodig** voor aderverkalking  
*Zonder kalk, geen...*

✓ **Gemeenschappelijk** bij verkalking van vaten en botten

Zou  $Mg^{2+}$  al deze effecten kunnen hebben door **kristalgroei tegen te gaan?**



# ■ Hebben we te maken met effecten op kristallen?

We kweken cellen uit de vaatwand, en verkalken ze in het lab

De cellen: wat doen ze?

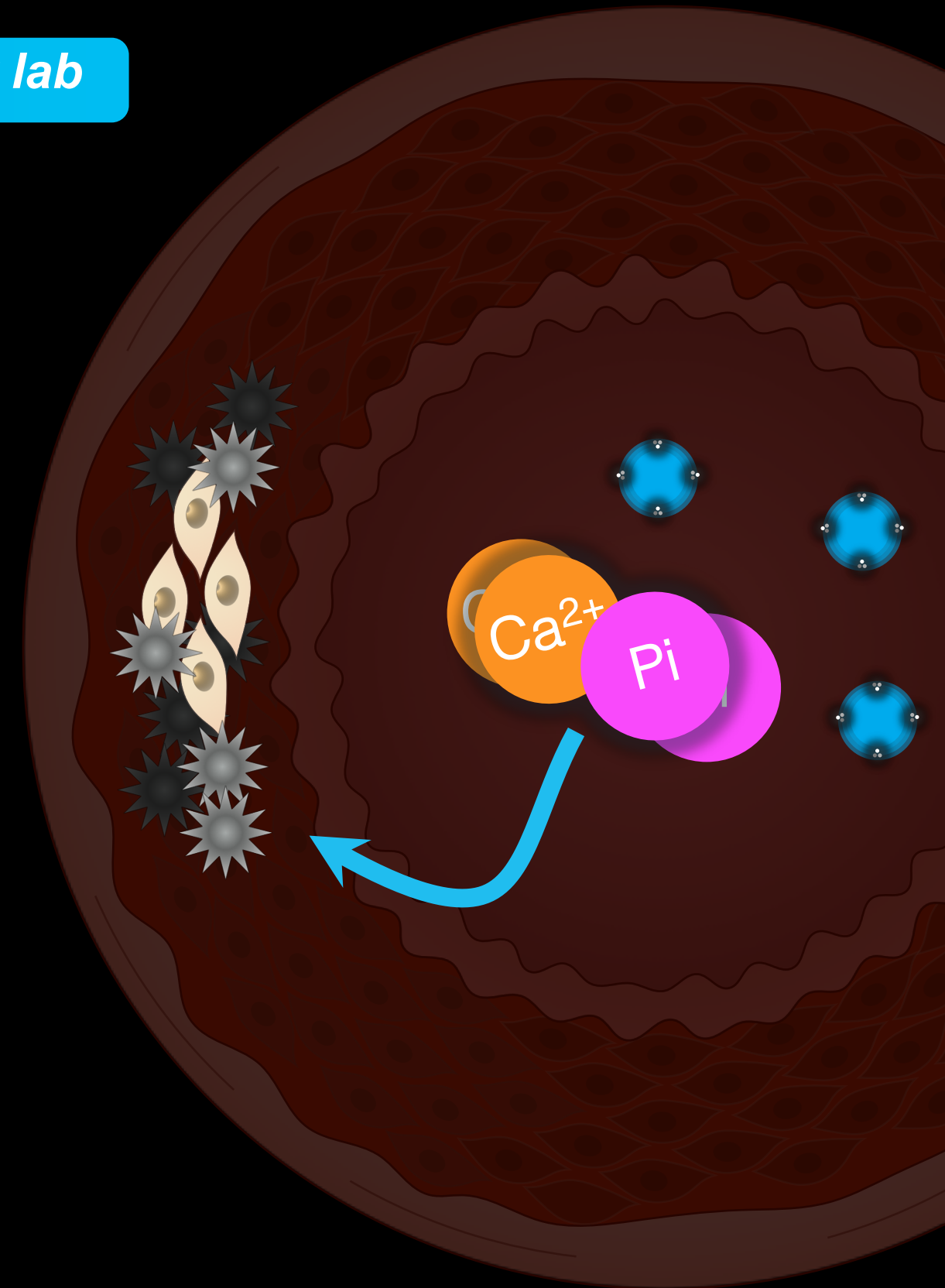
De kweekvloeistof (voeding)

Cellen

+8 dagen

Wat is het effect van  $Mg^{2+}$ ?

Verkalkte cellen





# ■ Hebben we te maken met effecten op kristallen?

We kweken cellen uit de vaatwand, en verkalken ze in het lab

De cellen: wat doen ze?

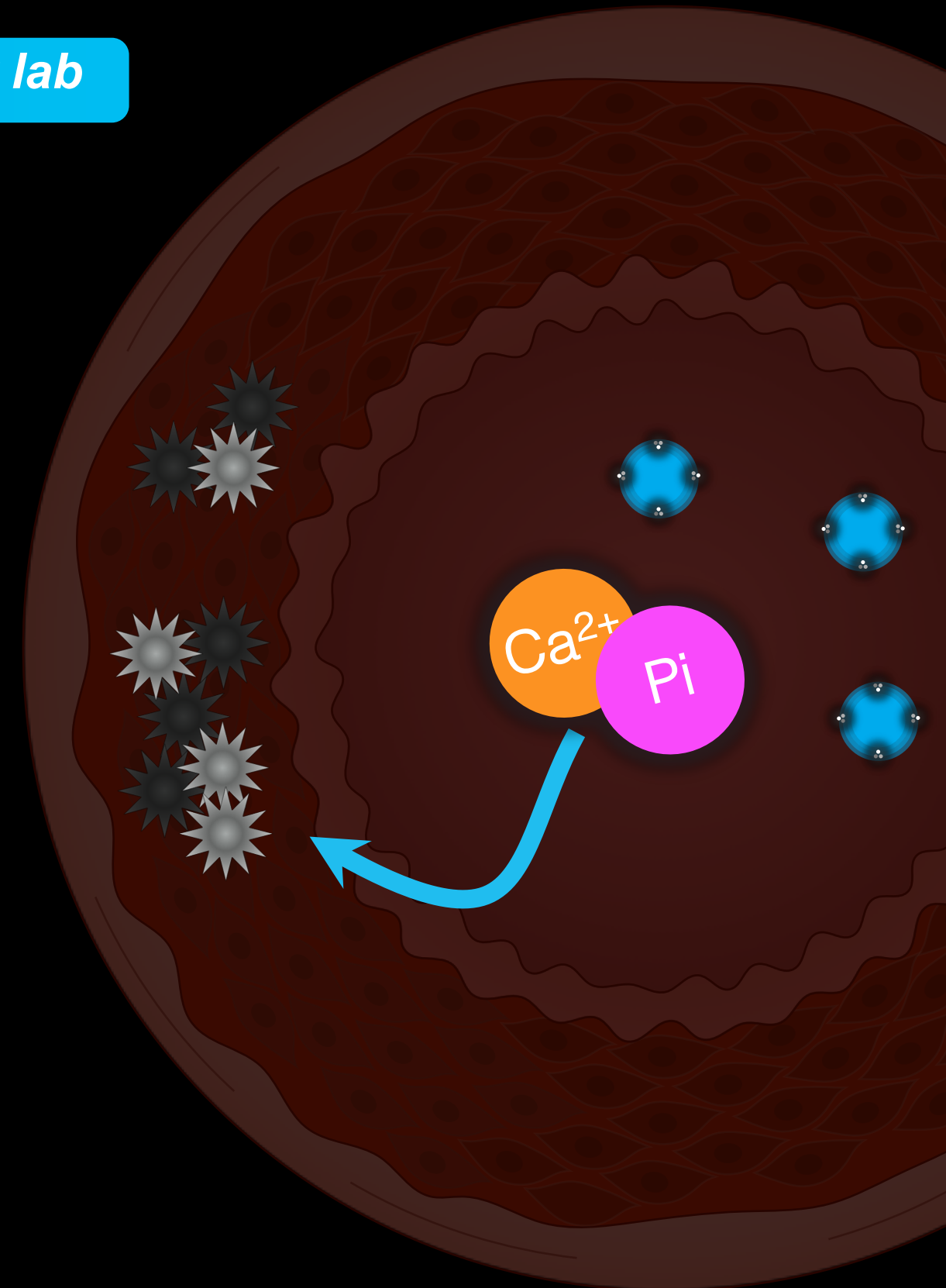
De kweekvloeistof (voeding)

Cellen

+ 4 dagen

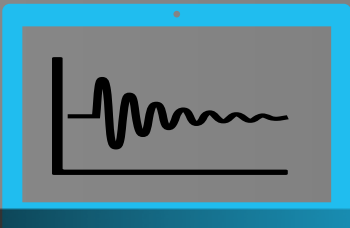
Wat is het effect van  $Mg^{2+}$ ?

Verkalkte cellen



# Intermezzo 5 – Hoe onderzoeken we kristallen?

Röntgen straling  
"Reflectie"



Elk Kristal  
Een eigen fingerprint

$\text{Ca}^{2+}$

Pi



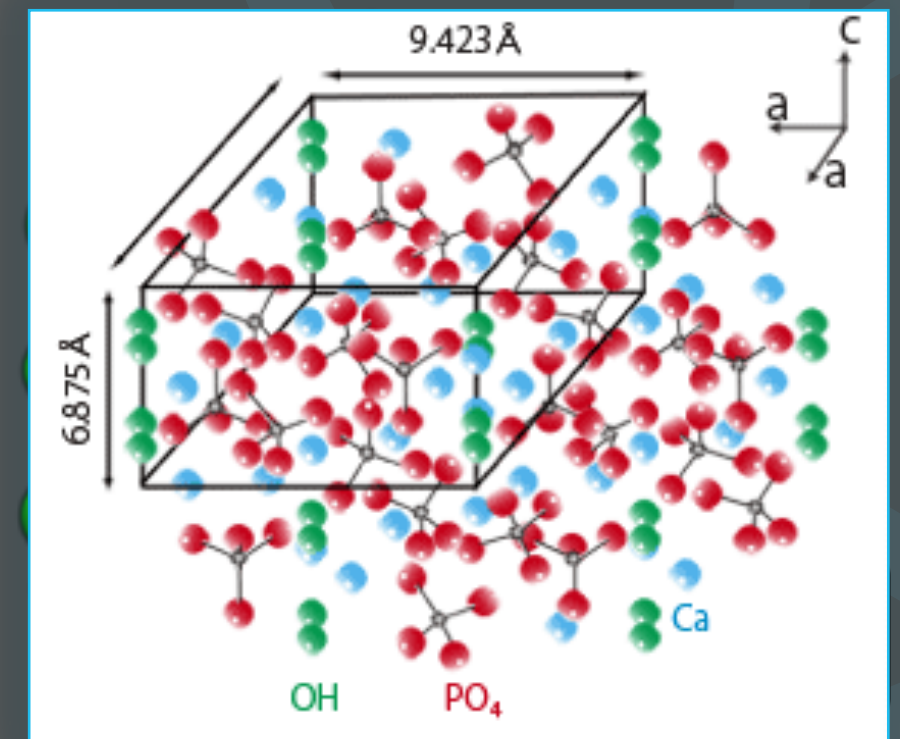
In detail  
Kristal-opbouw

Keukenzout

Het eenvoudigste kristal

Na

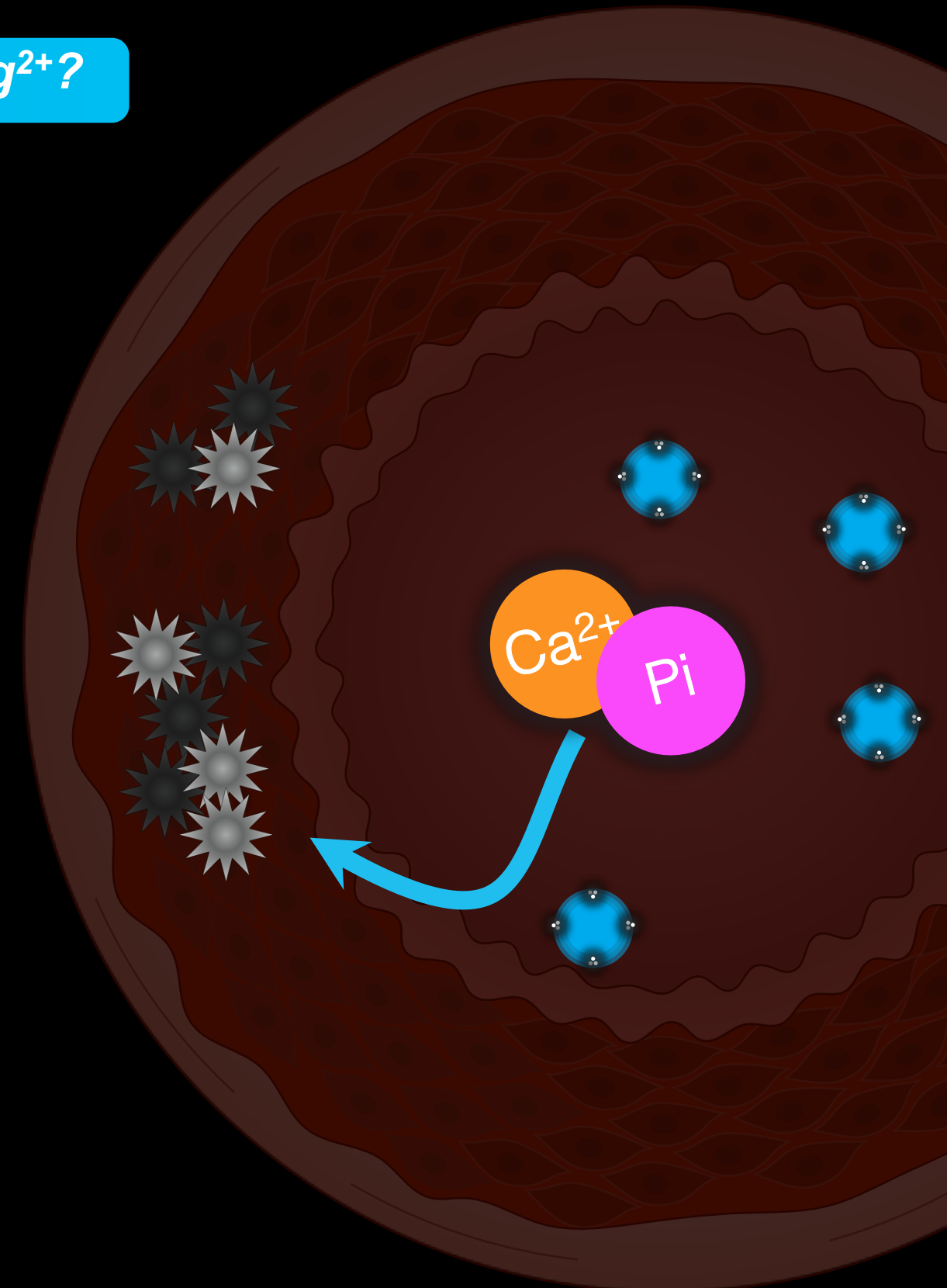
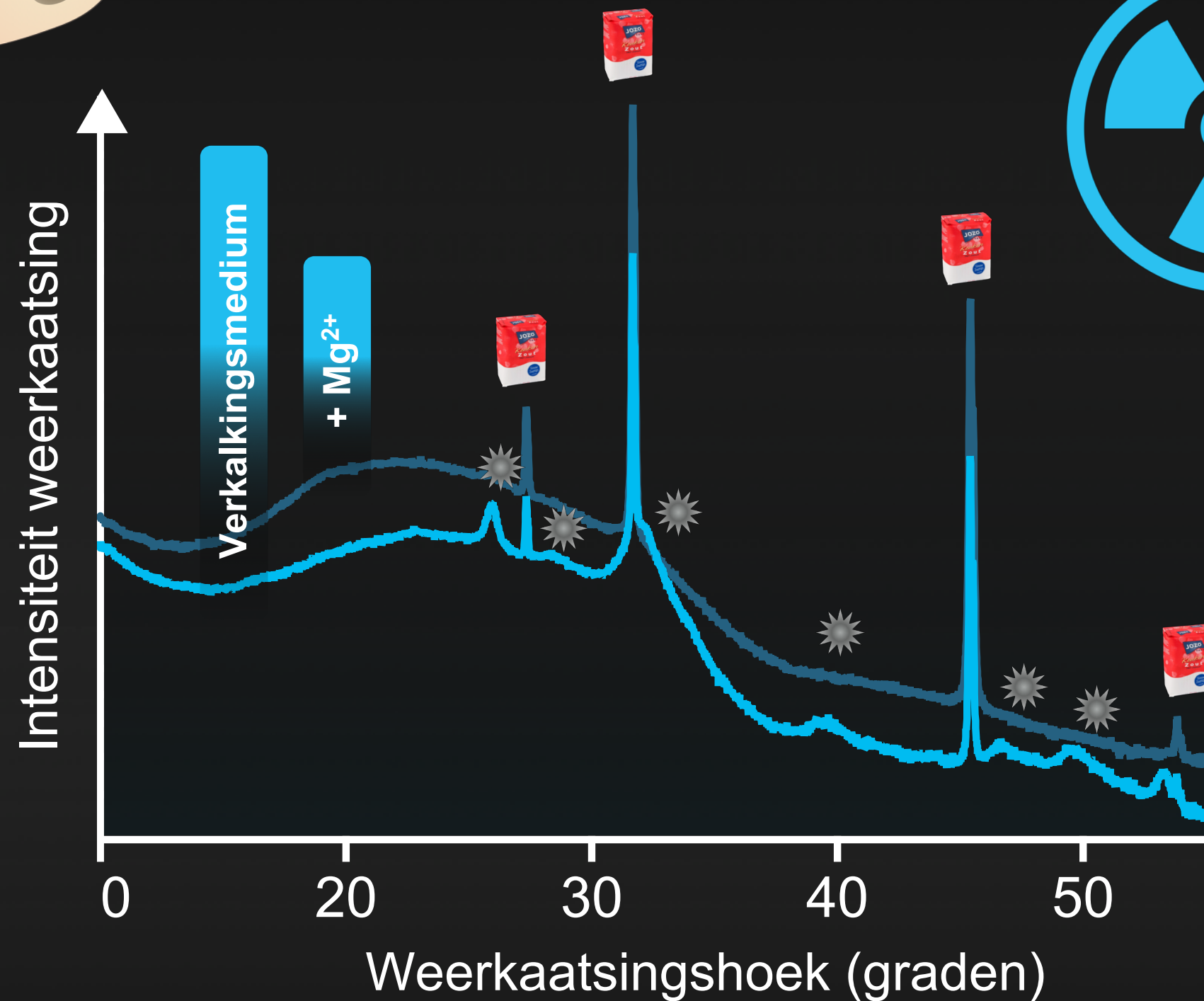
Cl





# ■ Hebben we te maken met effecten op kristallen?

Het nabootsen van kristallen in vaatvervalsing, wat doet  $Mg^{2+}$ ?



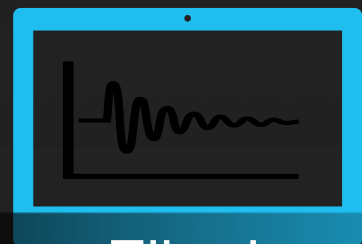


# ■ Hebben we te maken met effecten op kristallen?

Het nabootsen van kristallen in vaatverkalking, wat doet  $Mg^{2+}$ ?



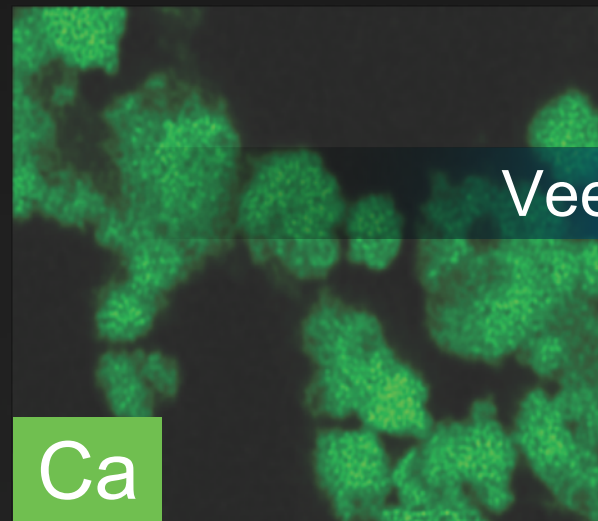
Electron  
Microscoop



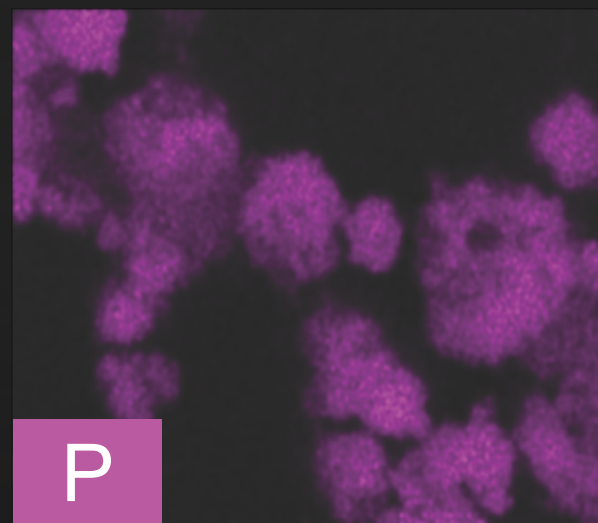
Elk element  
Een eigen fingerprint



Verkalkte cellen  
Kristalvorming



Veel 'kalk'

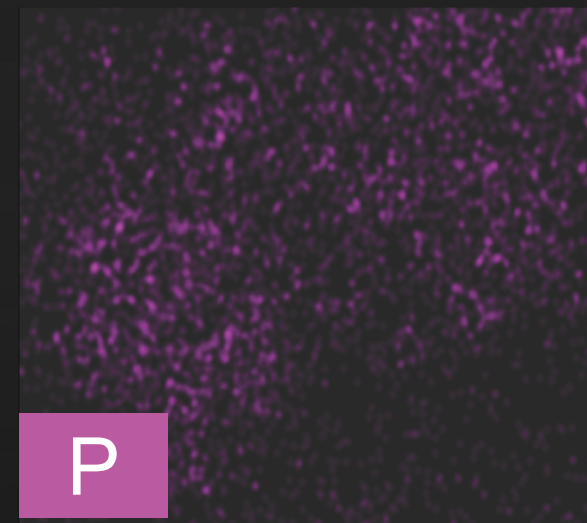


P

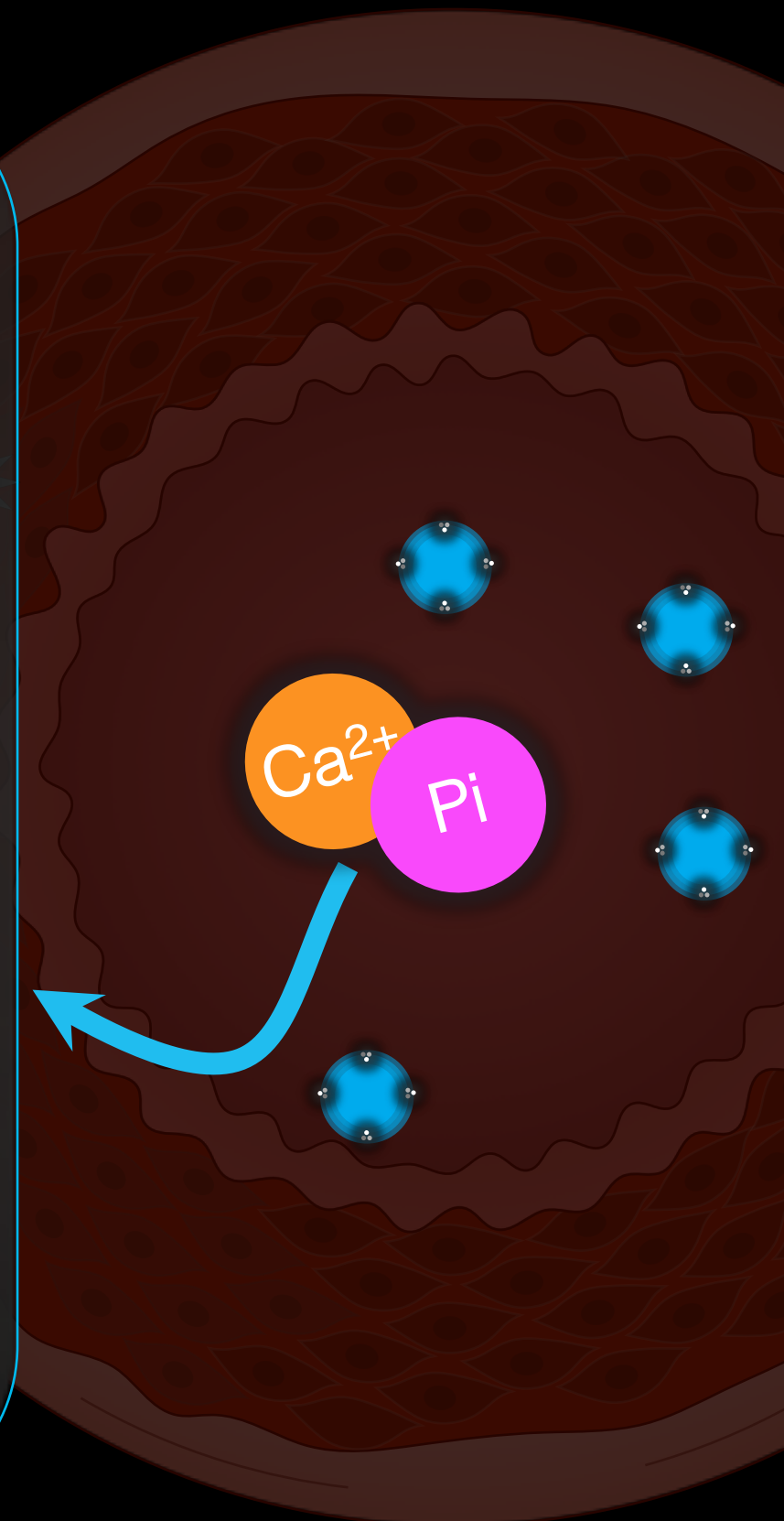
+  $Mg^{2+}$   
Geen kristalvorming



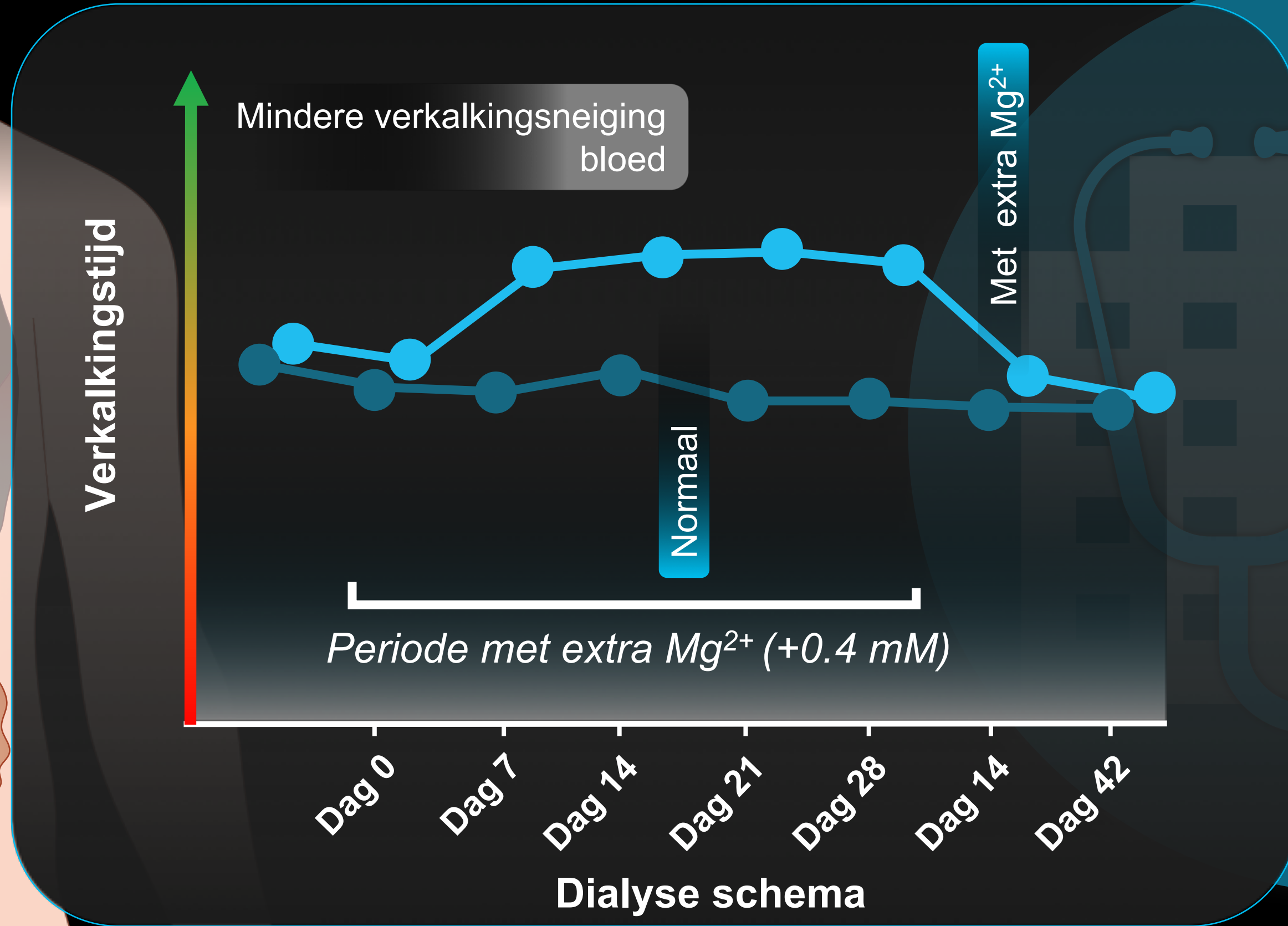
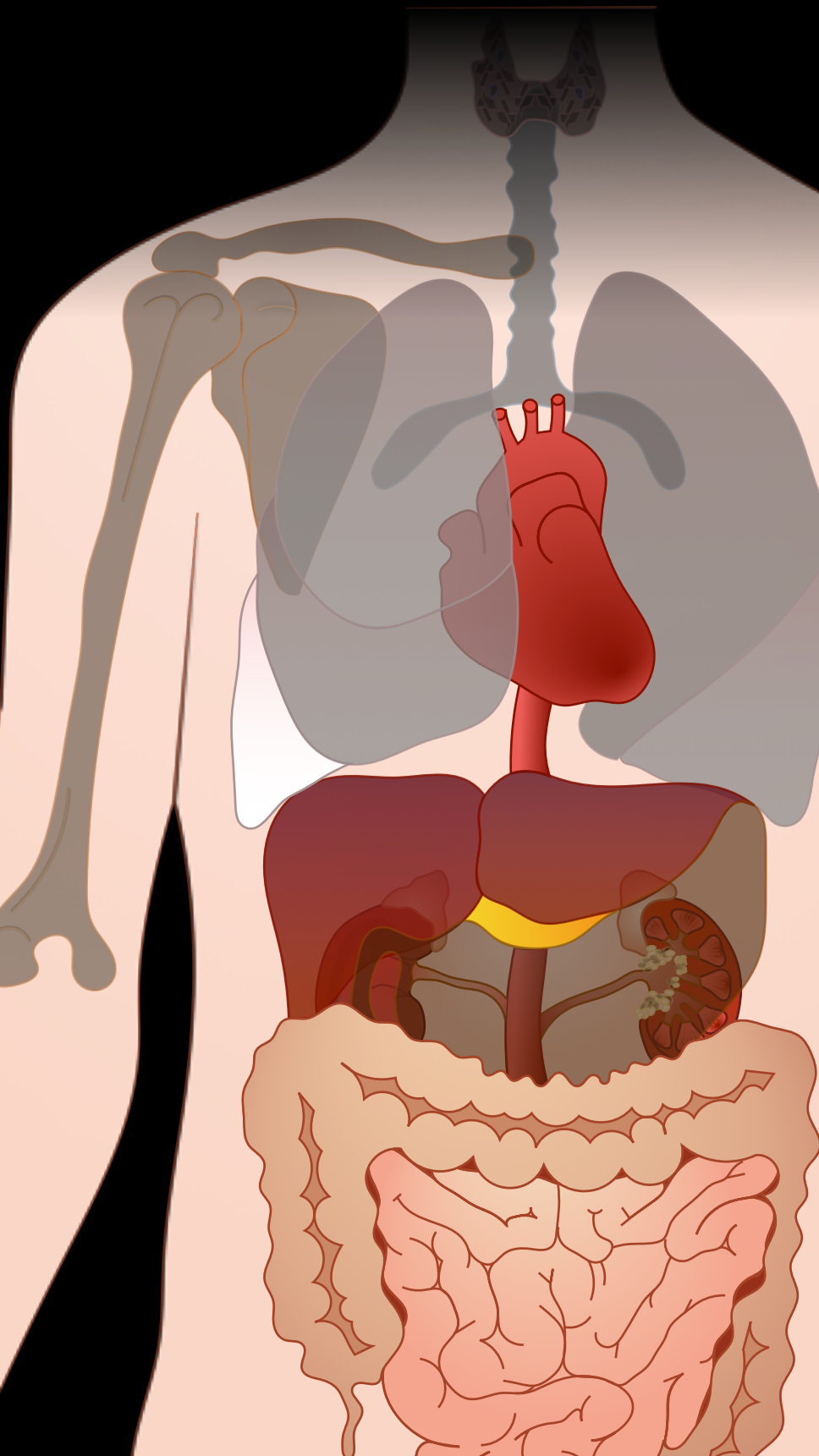
Weinig 'kalk'



P



# ■ Weer terug naar de patiënt

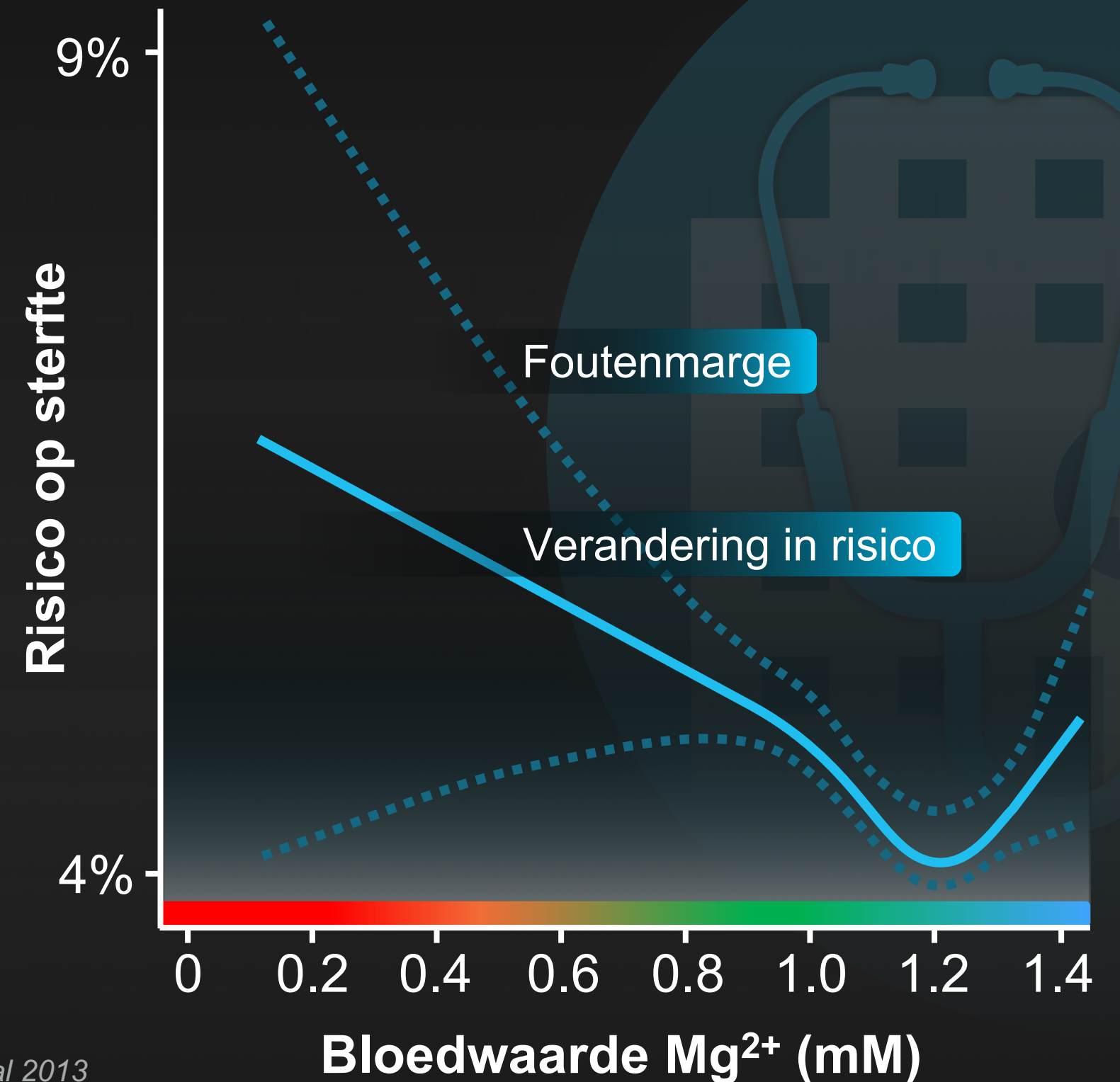


# ■ Is $Mg^{2+}$ de oplossing voor alles?

Ontbrekende **kennis**

Belangrijke **risico's?**

$Mg^{2+}$  kan het **niet alleen**





 **Bedankt voor uw aandacht!**

**Radboudumc**

**Afdeling Fysiologie**

Jeroen de Baaij

Annelies Smit

Caro Overmars-Bos

Niki Leenders

Joost Hoenderop

René Bindels

*[anique.terbraake@radboudumc.nl](mailto:anique.terbraake@radboudumc.nl)*



**Amsterdam Cardiovascular Sciences**

Marc Vervloet

**Afdeling Klinische Chemie**

Nathalie Bravenboer

Huib van Essen