



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel insights into blood markers and cardiovascular disease: Results of the Netherlands Epidemiology of Obesity study

Christen, T.

Citation

Christen, T. (2020, October 29). *Novel insights into blood markers and cardiovascular disease: Results of the Netherlands Epidemiology of Obesity study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137989>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137989>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137989> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Christen, T.

Title: Novel insights into blood markers and cardiovascular disease: Results of the Netherlands Epidemiology of Obesity study

Issue Date: 2020-10-29





NEDERLANDSE SAMENVATTING

Wereldwijd zijn hart- en vaatziekten een veelvoorkomende oorzaak van sterfte en zorgafhankelijkheid. Overgewicht en obesitas dragen in belangrijke mate bij aan het voorkomen van hart- en vaatziekten. De belangrijkste manieren waarop overgewicht en obesitas hart- en vaatziekten veroorzaken zijn via LDL-cholesterol, hoge bloeddruk en diabetes. Deze mechanismen verklaren echter slechts de helft van het verband tussen obesitas en hart- en vaatziekten. Het doel van dit proefschrift is om inzicht te verkrijgen in onderliggende mechanismen die de overige helft van het verband tussen overgewicht en hart- en vaatziekten verklaren.

In dit proefschrift wordt voornamelijk gebruik gemaakt van gegevens die zijn verzameld tijdens het eerste bezoek van deelnemers aan de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO)-studie. De 6671 deelnemers waren bij inclusie tussen de 45 en 65 jaar oud, en 5000 van hen hadden een body mass index van 27 kg/m² of hoger. 1671 van hen zijn niet geselecteerd op body mass index, en hun gegevens worden daarom gebruikt om de resultaten te kunnen generaliseren.

In het eerste deel van dit proefschrift worden risicofactoren voor hart- en vaatziekten onderzocht, die slechts recent als mogelijke risicofactor zijn beschreven: een chronische staat van ontsteking en hormonen die hun oorsprong vinden in vetweefsel. Vetweefsel past zich aan wanneer het groeit. Er worden immuuncellen aangetrokken, die zich nestelen tussen de vetcellen. Deze cellen worden geactiveerd wanneer het vetweefsel 'overvuld' raakt, en zorgen voor een verhoogde staat van ontsteking in het vetweefsel. Hierbij scheiden deze cellen ook signaalstoffen af, die elders in het lichaam kunnen zorgen voor ontstekingsreacties. In een vaatwand die aangetast is door aderverkalking vindt ook een ontstekingsreactie plaats. Het wordt gedacht dat de signaalstoffen vanuit de ontstekingsreactie in het vetweefsel de ontsteking in de vaatwand kan versterken, waardoor de ontwikkeling van aderverkalking versneld wordt. **Hoofdstuk 2** beschrijft in hoeverre een staat van chronische ontsteking het verband tussen lichaamsvet(verdeling) en aderverkalking medieert. De resultaten laten een sterk verband zien tussen lichaamsvet en de mate van ontsteking. Dit geldt voornamelijk voor het viscerale vet, het vet in de buikholte. Desondanks zagen wij geen verband tussen twee maten van ontstekingsstaat en de mate van aderverkalking. Een mogelijke verklaring is dat de NEO-studie een relatief gezonde populatie is, waarin de mate van aderverkalking nog beperkt is.

Vetweefsel produceert ook hormonen, waarbij de productie afhangt van de hoeveelheid lichaamsvet. In dit proefschrift worden twee van deze hormonen nader onderzocht: leptine en adiponectine. De functie van leptine is het onderdrukken van de prikkel om te eten. Resistentie tegen leptine zorgt daarom voor ernstig overgewicht. Van adiponectine wordt gedacht dat het de ontwik-

keling van diabetes remt. Adiponectine wordt juist minder geproduceerd bij een grotere hoeveelheid visceraal vet. Het is opmerkelijk dat vrouwen hogere concentraties van zowel leptine als adiponectine in het bloed hebben dan mannen. Een mogelijke verklaring is dat vrouwen gemiddeld meer onderhuids vet, maar minder visceraal vet hebben dan mannen. In **hoofdstuk 3** onderzochten wij of het geslachtsverschil in concentratie leptine en adiponectine proportioneel is met het verschil in hoeveelheid lichaamsvet. De resultaten lieten geen verschil zien tussen vrouwen en mannen voor wat betreft de concentratie leptine bij gelijkblijvende hoeveelheid lichaamsvet, maar suggereerden wel dat vrouwen bij gelijkblijvende hoeveelheid visceraal vet hogere concentraties adiponectine in het bloed hebben. Daarnaast identificeerden wij 44 vrouwen met extreem hoge leptineconcentraties in het bloed. Zij hadden allen ernstig overgewicht, maar bij een deel van deze vrouwen ontdekten wij dat er ook sprake was van een genetische variant in de buurt van het gen dat codeert voor de leptinereceptor (*LEPR*) die geassocieerd is met verhoogde leptineconcentraties. Het is opmerkelijk dat deze variant alleen in vrouwen voor verhoogde leptineconcentraties zorgt.

Van leptine werd gedacht dat het naast een effect van negatieve terugkoppeling op de voedselinname, tevens bij-effecten heeft op hart- en vaatziekten. In **hoofdstuk 4** onderzochten wij door middel van een Mendeliaanse randomisatiestudie binnen de NEO-studie de effecten van leptine op drie categorieën van subklinische hart- en vaatziekten: de pompfunctie van het hart, de elektrische geleiding in het hart, en aderverkalking. Daarnaast onderzochten wij in een grote Britse populatiestudie (UK Biobank) en het CARDIoGRAM-plusC4D-consortium het effect van leptine op de vaatstijfheid, en het risico op hart- en vaatziekten. De eerder beschreven verbanden tussen leptine en hart- en vaatziekten lijken naar aanleiding van dit onderzoek voornamelijk verklaard te worden door de overmaat aan lichaamsvet, die sterk gerelateerd is aan de leptineconcentraties in het bloed. De klinische relevantie van de resterende effecten lijkt beperkt te zijn.

Aan het hormoon adiponectine worden voornamelijk oorzakelijke gunstige effecten op insulinegevoeligheid en de ontwikkeling van diabetes toegeschreven. Het is daarom opmerkelijk dat in verschillende studies de observatie wordt gedaan dat mensen met hoge concentraties adiponectine in het bloed een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten, en in het bijzonder hartfalen. Deze paradoxale situatie zou verklaard kunnen worden doordat deze studies zijn uitgevoerd in een populatie die geselecteerd is op een hoog risico op hartfalen. Mensen met een hoge concentratie adiponectine in het bloed lijken metabool gezonder dan mensen met een lagere concentratie. Daarom kan het voorkomen dat wanneer een individu met een hoge adiponectineconcentratie

én een hoog risico op hartfalen heeft, sterke andere risicofactoren zal moeten hebben voor dit hartfalen. Hierdoor kan het lijken alsof een normaal gesproken gunstige conditie een negatief effect heeft op ziekte. Dit heet *collider stratification bias*. Een andere mogelijkheid is dat tijdens de fase van hart- en vaatziekten waarin een patiënt nog geen klachten heeft, er factoren zijn die invloed hebben op adiponectineconcentraties. Dit wordt *reverse causation* genoemd. In **hoofdstuk 5** onderzochten wij binnen de NEO-studie het verband tussen adiponectine en maten van hartfunctie. Daarnaast onderzochten wij door middel van Mendeliaanse randomisatie of, en in welke richting adiponectine en hart- en vaatziekten zich mogelijk verhouden. Wij vonden hierbij dat genetische varianten die invloed hebben op NT-proBNP, een hormoon dat door het hart wordt geproduceerd wanneer hartfalen zich ontwikkelt, ook invloed heeft op adiponectineconcentraties in het bloed. Dit suggereert dat het verband tussen adiponectineconcentraties en hart- en vaatziekten mogelijk waargenomen wordt door *reverse causation*.

Het tweede deel van dit proefschrift behandelt de relatie tussen diverse categorieën van vet- en cholesteroldeeltjes in het bloed en de ontwikkeling van aderverkalking. Hiervoor worden nieuwe technieken gebruikt die erop gericht zijn om de diverse vet- en cholesteroldeeltjes in het bloed beter te onderscheiden, en technieken die effectiever gebruik maken van beschikbare genetische informatie over verschillende populaties heen.

De rol van CETP in de ontwikkeling van aderverkalking is onduidelijk. CETP transporteert cholesterolesters van het 'goede' HDL-cholesterol naar het 'slechte' LDL-cholesterol. Hierdoor zou de concentratie van LDL-cholesterol stijgen, wat vervolgens het risico op aderverkalking zou vergroten. Dit mechanisme is in verschillende genetische studies aangetoond, waarbij het opvallend is dat effecten slechts waargenomen worden in specifieke patiëntgroepen zoals vrouwen met diabetes of mannen met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Desondanks zijn de meeste pogingen om door middel van medicatie de activiteit van CETP te remmen er niet in geslaagd om daarmee ook in de totale populatie het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Daarom onderzochten wij in **hoofdstuk 6** met Mendeliaanse randomisatie het effect van CETP op de mate van aderverkalking in de halsslagader in afgebakende groepen in de populatie. Hoewel wij geen effect van CETP op de mate van aderverkalking zagen in de volledige NEO-studiepopulatie, leken er effecten in tegengestelde richting te zijn in mannen en in vrouwen, en in deelnemers met een hoog en een laag cardiometabool risico. Dit komt overeen met het beeld in de literatuur, en suggereert dat therapieën mogelijk wel effectief zouden kunnen zijn in bepaalde groepen in de populatie.

Lang werd gedacht dat hoge concentraties HDL-cholesterol in het bloed beschermend zouden werken tegen hart- en vaatziekten. Recent is in genetische associatiestudies aangetoond dat dit verband voor een groot deel berust op onderliggende lagere concentraties LDL-cholesterol en triglyceriden, die wel daadwerkelijk een oorzakelijk verband houden met een lager risico op hart- en vaatziekten. Desondanks is het nog niet duidelijk of het verband tussen HDL-cholesterol en hart- en vaatziekten deels verklaard wordt door de nuchtere waarden van triglyceriden, of de waarden daarvan na een maaltijd. Dit wordt ook *postprandiaal* genoemd. In **hoofdstuk 7** onderzochten wij door middel van een Mendeliaanse randomisatiestudie de gecombineerde effecten van HDL-cholesterol, postprandiale en nuchtere triglyceriden, en LDL-cholesterol op hart- en vaatziekten. Hiervoor combineerden wij gegevens van de NEO-studie en het CARDIoGRAMplusC4D-consortium. Hoewel de resultaten met betrekking tot nuchtere triglyceriden, HDL- en LDL-cholesterol bevestigd werden, bleek het genetische instrument voor postprandiale triglyceriden niet sterk genoeg om uitspraken te kunnen doen over mogelijke verklarende effecten hiervan.

Omdat mensen in het dagelijks leven een groot deel van de dag niet nuchter zijn, bestaat de hypothese dat het nuttiger is om voor het bepalen van het risico op hart- en vaatziekten te kijken naar de concentratie triglyceriden na een maaltijd dan naar nuchtere triglyceridenwaarden. Daarom hebben wij in **hoofdstuk 8** onderzocht of er een verband was tussen postprandiale triglyceriden en de vaatwanddikte in de halsslager, bovenop het verband tussen nuchtere triglyceriden en vaatwanddikte. De postprandiale concentraties bleken niet meer te zeggen dan de nuchtere. Het vermoeden bestond dat wanneer de vaatwand beschadigd is door bijvoorbeeld roken, deze wel extra gevoelig is voor langdurig hoge concentraties triglyceriden zoals na een maaltijd. Daarom hebben wij het verband tussen postprandiale triglyceriden en vaatwanddikte tevens onderzocht in subgroepen van de studiepopulatie. Hiervoor hebben wij de populatie opgedeeld op basis van geslacht, nuchtere glucosewaarde, of hun rookgedrag. In deze analyse konden geen statistische interacties worden aangetoond, hoewel de richting van de verbanden vooral na correctie voor nuchtere triglyceridenwaarden uit elkaar bleek te lopen tussen de verschillende subgroepen.

Mendeliaanse randomisatie

In verschillende studies in dit proefschrift is gebruik gemaakt van Mendeliaanse randomisatie. Mendeliaanse randomisatie is gebaseerd op de aanname dat genetische informatie willekeurig verdeeld is over een populatie. Deze genetische informatie is een bepalende factor voor allerlei eigenschappen, waaronder risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Mendeliaanse randomisatie maakt gebruik van de aanname dat er geen verband is tussen de genetische informatie en

omgevingsfactoren. Een voorbeeld: genetische informatie die LDL-cholesterol verhoogt, bepaalt niet de kans dat iemand begint met roken. Daarom is het mogelijk om een groep mensen mét een bepaalde genetische variant te vergelijken met een groep mensen zonder die genetische variant. Hierbij is zo min mogelijk sprake van verstoring door omgevingsfactoren. Door deze aanname hebben wij onderzoek kunnen doen naar risicofactoren die sterk samengaan met andere risicofactoren voor dezelfde ziekte: leptine in hoofdstuk 4, adiponectine in hoofdstuk 5, CETP in hoofdstuk 6, en LDL- en HDL-cholesterol en triglyceriden in hoofdstuk 7.

Conclusies

1. De maten voor ontsteking die in dit proefschrift zijn onderzocht, lijken geen rol van betekenis te spelen in de voorklinische stadia van hart- en vaatziekten in de populatie.
2. Hoewel postprandiale triglyceriden, CETP en HDL-cholesterol in de totale populatie geen verband lijken te hebben met voorklinische stadia van hart- en vaatziekten, kunnen dit wel relevante metingen zijn in subgroepen van de populatie met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten door andere eigenschappen.
3. Een groot deel van het verhoogde risico op hart- en vaatziekten dat mensen met overgewicht of obesitas lopen, is nog onverklaard.

Toekomstperspectief

Overgewicht en obesitas veroorzaken een hoger risico op hart- en vaatziekten. De tussenliggende factoren diabetes, LDL-cholesterol en hypertensie verklaren samen de helft van dit verhoogde risico, maar het overige deel is nog onverklaard. In verder onderzoek kan de rol van het immuunsysteem, hormonen, de bloedstolling en de vaatwand binnen dit verband bestudeerd worden.