



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Obesity and Cardiovascular disease. Results from the Netherlands Epidemiology of Obesity Study

Elffers, T.W.

Citation

Elffers, T. W. (2019, January 9). *Obesity and Cardiovascular disease. Results from the Netherlands Epidemiology of Obesity Study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/67913>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/67913>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/67913>

Author: Elffers, T.W.

Title: Obesity and Cardiovascular disease. Results from the Netherlands Epidemiology of Obesity Study

Issue Date: 2019-01-09

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Obesitas is momenteel een groot gezondheidsprobleem in ontwikkelde landen. Wereldwijd, en ook in Nederland, is de afgelopen jaren de prevalentie van obesitas toegenomen¹. Er wordt geschat dat in 2016 bijna de helft (49.2%) van de volwassen Nederlandse populatie overgewicht had (body mass index ≥ 25 kg/m²) en dat 14.2% van de volwassenen een BMI had van ≥ 30 kg/m²². Deze percentages zijn veel hoger dan in 1990, toen 33% van de Nederlandse populatie overgewicht en 5.5% obesitas had². Obesitas is geassocieerd met verschillende negatieve gevolgen, zoals cardiovasculaire ziekten, type 2 diabetes mellitus en chronisch nierfalen³⁻⁵. Er is veel onderzoek gedaan naar de onderliggende pathofysiologie van aan obesitas gerelateerde ziekten, maar volledig begrepen wordt deze nog niet. De Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie is opgezet met het doel om meer inzicht te krijgen in de verschillende paden die leiden naar aan obesitas gerelateerde ziekten. Bij het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven wordt, is gebruikt gemaakt van baseline-data van de NEO studie, en er wordt gefocust op de relatie tussen obesitas en cardiometabole en cardiovasculaire afwijkingen.

In de NEO studie zijn er bij de deelnemers verschillende maten van lichaamsvet bepaald. Naast de wat gemakkelijker te bepalen maten zoals body mass index en middelomtrek, werd middels MRI in ongeveer 35% van de studie populatie abdominaal subcutaan en visceraal vet gemeten. Daardoor was het mogelijk om verschillende maten van lichaamsvet en de verdeling hiervan te onderzoeken. Dit is relevant gezien de functie van vet en de cardiometabole gevolgen van accumulatie hiervan kunnen verschillen afhankelijk van de locatie in het menselijk lichaam waar het vet zich bevindt⁶⁻⁹. Ook werd er bij alle NEO deelnemers een electrocardiogram gemaakt.

Hieronder wordt een samenvatting gegeven van het beschreven onderzoek in dit proefschrift.

Overzicht van het beschreven onderzoek

In hoofdstuk 2 worden associaties beschreven tussen maten van lichaamsvet en de verdeling hiervan en cardiometabole risicofactoren. De verbanden tussen adipositas en andere cardiometabole risicofactoren worden weerspiegeld in het 'metabool syndroom'. Het metabool syndroom kan worden gedefinieerd als de clustering van ten minste 3 van 5 cardiometabole risicofactoren in een individu (toegenomen middelomtrek, hoge triglyceriden waarden, lage HDL-cholesterol waarden, hoge bloeddruk of hoge glucose waarden)¹⁰, en is geassocieerd met cardiovasculaire ziekten¹¹. Voor de ontwikkeling van het metabool syndroom is obesitas een belangrijke onderliggende risicofactor. In het bijzonder vet dat accumuleert in het intra-abdominale gebied, visceraal vet, is beschreven als een sleutelfactor in de link tussen obesitas en verschillende cardiometabole afwijkingen, zoals insulineresistentie en hypertriglyceridemie⁸. De accumulatie van visceraal vet is geassocieerd met een verhoogde afgifte van vrije vetzuren in de portale circulatie, leidend tot een verhoogd risico op hepatische insulineresistentie¹². Ook worden er verschillende cytokines uitgescheiden door visceraal vet die de ontwikkeling van metabole verstoringen bevorderen¹². In hoofdstuk 2 vinden we in mannen en vrouwen met obesitas dat de

verhouding tussen middelomtrek en heupomtrek, de middelomtrek en het viscerale vet geassocieerd zijn met een verhoogd cardiometabool risico, terwijl subcutaan vet daarmee niet geassocieerd is. Visceraal vet, dat abdominale obesitas weerspiegelt, was het sterkst geassocieerd.

Electrocardiografie is goedkoop en wordt veel gebruikt in de klinische praktijk, zowel voor prognostische als diagnostische doeleinden. In hoofdstuk 3 onderzochten we of individuen met het metabool syndroom, maar zonder bekende cardiovasculaire ziekten, van wie we verwachten dat ze een verhoogd cardiovasculair risico hebben, al subtiele verschillen vertonen in electrocardiografische parameters, vergeleken met individuen zonder het metabool syndroom. De electrocardiografische parameters die we hebben onderzocht zijn eerder in verband gebracht met een verhoogd risico op verschillende cardiovasculaire afwijkingen¹³⁻²⁰. We vonden meer subklinische cardiovasculaire ziekte, bepaald aan de hand van deze electrocardiografische parameters, in individuen met het metabool syndroom dan in individuen zonder het metabool syndroom. We observeerden meer subklinische cardiovasculaire ziekte met elke extra component van het metabool syndroom. We vonden vergelijkbare resultaten in individuen met body mass index ≥ 30 kg/m² en in individuen met body mass index < 30 kg/m². Middelomtrek was het sterkst geassocieerd met de electrocardiografische parameters.

Om de relatie tussen lichaamsvet en electrocardiografische parameters verder te onderzoeken, onderzochten we in hoofdstuk 4 de associaties van zowel maten van algemene adipositas als abdominale adipositas met electrocardiografische parameters die wijzen op subklinische cardiovasculaire ziekten (in individuen zonder bekende cardiovasculaire ziekten). In de NEO studie zijn er in een grote groep mensen verschillende maten van lichaamsvet en de verdeling daarvan gemeten. Daarom konden we body mass index, totaal lichaamsvet en subcutaan vet onderzoeken als maten van algemene obesitas en middelomtrek en visceraal vet als maten van abdominale obesitas. We vonden dat zowel maten van algemene als van abdominale adipositas geassocieerd zijn met electrocardiografische parameters, wijzend op meer subklinische cardiovasculaire ziekte. Dit is beschreven in hoofdstuk 4. Maten van abdominale adipositas waren niet sterker geassocieerd met subklinische ziekte dan dat maten van algemene obesitas waren.

De associaties tussen maten van lichaamsvet en electrocardiografische parameters wijzen op mogelijke toegevoegde waarde van het meenemen van maten van lichaamsvet in diagnostiek die gebaseerd is op electrocardiografie of in huidige cardiovasculaire risico predictie tools. In hoofdstuk 7 verkenden we de bruikbaarheid van het meenemen van maten van lichaamsvet in de electrocardiografische detectie van linker ventrikel hypertrofie. Zoals eerder gezegd, wordt electrocardiografie veel gebruikt in de klinische praktijk. In hoofdstuk 5 en 6 onderzochten we specifieke electrocardiografische variabelen in meer detail.

Hoofdstuk 5 focust zich op de borderline Q-golf, die gezien kan worden op een electrocardiogram. Van een grote abnormale Q-golf wordt gedacht dat deze het resultaat kan zijn van ischemie en dus aanwezig kan zijn na een myocardinfarct, maar ook in schijnbaar gezonde individuen (bij stille ischemie)²¹. In de klinische praktijk wordt een minder abnormale Q-golf, of borderline Q-golf, vaak beschouwd als niet-afwijkend, zeker wanneer

er geen andere electrocardiografische afwijkingen zijn (dan genoemd een geïsoleerde borderline Q-golf). We vonden een slechter cardiovasculair risicoprofiel (hogere leeftijd, alcohol inname, bloeddruk en nuchtere glucose waarden) in individuen met geïsoleerde borderline Q-golven, dan in individuen zonder abnormale Q-golven. Het cardiovasculaire risicoprofiel was het slechts wanneer de borderline Q-golf samenging met andere electrocardiografische afwijkingen (niet-geïsoleerde borderline Q-golven). Verschillende maten van lichaamsvet, en in het bijzonder maten van abdominale adipositas, waren hoger in individuen met geïsoleerde borderline Q-golven en nog hoger in individuen met niet-geïsoleerde borderline Q-golven. Ook waren polsgolfsnelheid en intima-media dikte van de arteria carotis communis hoger in individuen met niet-geïsoleerde Q-golven dan in individuen zonder Q-golven.

In hoofdstuk 6 beschrijven we van verschillende cardiovasculaire risicofactoren dat deze geassocieerd zijn met een wijdere ruimtelijke QRS-T hoek, welke ventriculaire electrofysiologische heterogeniteit reflecteert. Deze bevindingen zijn in lijn met wat eerder in de literatuur is beschreven²²⁻²⁸. Ook vonden we een wijdere ruimtelijke QRS-T hoek in individuen met type 2 diabetes mellitus, maar ook in individuen met verhoogde en licht verhoogde nuchtere plasma glucose waarden, vergeleken met individuen met een normaal glucose metabolisme. We lieten ook zien dat zowel intima-media dikte in de arteria carotis communis, een maat van subklinische atherosclerose, en polsgolfsnelheid, een maat van vaatstijfheid, geassocieerd zijn met een wijdere ruimtelijke QRS-T hoek. Zoals verwacht werden deze associaties zwakker na het adjusteren voor cardiovasculaire risicofactoren, waarvan het aannemelijk is dat deze gemeenschappelijke oorzaken zijn van zowel verhoogde intima-media dikte, als polsgolfsnelheid, als een wijdere ruimtelijke QRS-T hoek.

In hoofdstuk 7 lieten we zien dat het electrocardiografisch vaststellen van linker ventrikel hypertrofie door middel van conventionele electrocardiografische criteria verbeterd kan worden door body mass index en de extra electrocardiografische parameter ruimtelijke QRS-T hoek mee te nemen. Linker ventrikel hypertrofie geeft een verhoogd risico op slechtere cardiovasculaire uitkomsten en gezien electrocardiografie goedkoop is en veel gebruikt wordt in de klinische praktijk, is de verbetering van de electrocardiografische vaststelling van linker ventrikel hypertrofie gewenst. In de NEO studie populatie is van alle deelnemers een electrocardiogram beschikbaar en is bij een subgroep van de deelnemers (ongeveer 15%) het hart in beeld gebracht door middel van MRI. Dit heeft het mogelijk gemaakt dat we MRI als referentiestandaard konden gebruiken voor de bepaling van linker ventrikel hypertrofie.

REFERENTIES

1. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New Engl J Med*. 2017;377:13-27.
2. <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/overgewicht/cijfers-context/huidige-situatie#node-overgewicht-volwassenen>.
3. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085-95.
4. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Rev Med Chil*. 2017;145:281-91.
5. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS one*. 2013;8:e65174.
6. Bjorntorp P. Adipose tissue distribution and function. *Int J Obes*. 1991;15 Suppl 2:67-81.
7. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11:11-8.
8. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38:52-63.
9. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:39-48.
10. Grundy SM. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2243-4.
11. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812-9.
12. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity*. 2006;14 Suppl 1:16S-9S.
13. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol*. 1999;149:853-62.
14. Dhingra R, Pencina MJ, Wang TJ, Nam BH, Benjamin EJ, Levy D, et al. Electrocardiographic QRS duration and the risk of congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2006;47:861-7.
15. Rabkin SW, Mathewson FA, Tate RB. The relationship of marked left axis deviation to the risk of ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 1981;1:169-78.
16. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol*. 1993;72:23B-5B.
17. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, Gorodeski EZ, Schnabel RB, Lubitz SA, et al. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons \geq 60 years old (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2011;107:917-21 e1.
18. Rautaharju PM, Nelson JC, Kronmal RA, Zhang ZM, Robbins J, Gottdiener JS, et al. Usefulness of T-axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001;88:118-23.
19. Li Y, Shah AJ, Soliman EZ. Effect of electrocardiographic P-wave axis on mortality. *Am J Cardiol*. 2014;113:372-6.

20. Higashiyama A, Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Watanabe M, Nakamura Y, et al. Prognostic value of q wave for cardiovascular death in a 19-year prospective study of the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:40-50.
21. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:1011-20.
22. de Torbal A, Kors JA, van Herpen G, Meij S, Nelwan S, Simoons ML, et al. The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain. *Cardiology*. 2004;101:199-207.
23. Voulgari C, Tentolouris N, Papadogiannis D, Moyssakis I, Perrea D, Kyriaki D, et al. Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis, and low-grade inflammation. *Metabolism*. 2010;59:159-65.
24. Whang W, Shimbo D, Levitan EB, Newman JD, Rautaharju PM, Davidson KW, et al. Relations between QRS|T angle, cardiac risk factors, and mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Cardiol*. 2012;109:981-7.
25. Voulgari C, Moyssakis I, Perrea D, Kyriaki D, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2010;27:1420-9.
26. Atsma F, Bartelink ML, van der Schouw YT, Kors JA, Grobbee DE. Elevated blood pressure and electrocardiographic frontal T axis and spatial QRS-T angle changes in postmenopausal women. *J Electrocardiol*. 2008;41:360-4.
27. Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, Chun S, Wang P. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart rhythm*. 2005;2:73-8.
28. Voulgari C, Tentolouris N, Moyssakis I, Dilaveris P, Gialafos E, Papadogiannis D, et al. Spatial QRS-T angle: association with diabetes and left ventricular performance. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:608-13.