



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Oxidants and antioxidants as targets for cardiovascular disease prevention: evidence from observational and causal inference studies

Martens, L.G.

Citation

Martens, L. G. (2023, March 29). *Oxidants and antioxidants as targets for cardiovascular disease prevention: evidence from observational and causal inference studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3589756>

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/1887/3589756>

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

7

NEDERLANDSE SAMENVATTING
LIST OF PUBLICATIONS
PHD PORTFOLIO
CURRICULUM VITAE
DANKWOORD

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dankzij continue innovaties in onder andere de medische sector is de levensverwachting sinds 1800 gestaag gegroeid, met toenemende vergrijzing van de bevolking tot gevolg. Hierdoor is de prevalentie van leeftijdsgebonden ziekten zoals cardiovasculaire ziekten enorm gestegen. Hoewel cardiovasculaire ziekten al decennialang wordt onderzocht en er effectieve medicatie is gevonden, blijft het de belangrijkste doodsoorzaak wereldwijd. Daarnaast is leeftijd een van de grootste risicofactoren voor het ontwikkelen van nog vele chronische ziekten. Op biologisch niveau is het verouderingsproces onder te verdelen in een aantal specifieke kenmerken. Deze worden de 9 'Hallmarks of Ageing' genoemd. Mitochondriële dysfunctie is één van deze Hallmarks en ligt mogelijk aan de basis van verschillende negatieve aspecten van veroudering en verhoging van het risico op het krijgen van ziekten. Mitochondriën zijn een belangrijke bron van reactieve oxidatieve componenten ('Reactive Oxygen Species'; ROS), ook wel oxidanten genoemd. Deze worden aangemaakt als bijproduct tijdens de energieproductie. Hoewel een zekere hoeveelheid ROS noodzakelijk is voor een normale cel functie, kan een teveel aan ROS schade veroorzaken aan allerlei celstructuren. Bij mitochondriële dysfunctie ontstaat er te veel ROS. Om te voorkomen dat er een te hoge concentratie ROS ontstaat, beschikt het lichaam over antioxidanten die de reactieve oxidanten kunnen neutraliseren. Deze antioxidanten ruimen ROS op om deze binnen de optimale concentraties te houden voor normale cellulaire functie. Een goede balans tussen de oxidanten en antioxidanten is cruciaal om oxidatieve schade, ook wel oxidatieve stress genoemd, te voorkomen. Dit proefschrift beoogt de oorzaken van mitochondriële dysfunctie, een mogelijke oorzaak van oxidatieve stress, en de gevolgen van deze oxidatieve stress binnen de algemene populatie en in specifieke subpopulaties te onderzoeken.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of vitamine E, een antioxidant, is geassocieerd met de leefstijlfactoren roken, slaap, bewegen, eten, en alcohol. Om de vitamine E status van een persoon te bepalen hebben we bij 530 mensen uit de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie zowel bloedwaarden van vitamine E als de metaboliet waarden van vitamine E in urine gemeten. In NEO waren roken, en te weinig of te veel bewegen geassocieerd met minder vitamine E metaboliëten in urine. Opvallend is dat er geen associatie was met de vitamine E bloedwaardes. Deze resultaten laten zien dat alleen de vitamine E bloedwaardes niet voldoende inzicht geven in de antioxidant activiteit in het lichaam. Mogelijk verklaart deze bevinding ook waarom het gebruik van vitamine E supplementen niet effectief blijkt in het voorkomen van leeftijdsgebonden ziektes, een bevinding die ook eerder is gedaan in verschillende klinische studies, aangezien vitamine E supplementen enkel de bloedwaardes, en niet de metaboliëten, verhoogt.

In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift hebben we de mogelijke causale associatie onderzocht tussen verschillende dieet-afgeleide antioxidanten en het krijgen van een beroerte. Eerder epidemiologisch cohortonderzoek heeft aangetoond dat er een

verband is tussen een hogere antioxidant concentratie van bijvoorbeeld vitamine E en een lager risico op het krijgen van een beroerte. Echter in observationele cohortstudies is het niet mogelijk om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen antioxidant niveaus in bloed en het risico op een beroerte. Met de Mendeliaanse Randomisatie (MR) methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van genetische varianten als proxy voor de onderzochte variabele, is het wel mogelijk om een causale associatie te onderzoeken. Door genetische varianten te gebruiken die samengaan met antioxidant niveaus in bloed, kun je de associaties relatief vrij van residuele verstoring of omgekeerde causaliteit onderzoeken. Bij het doen van dit onderzoek hebben wij gebruik gemaakt van de datasets MEGASTROKE, UK Biobank, en Finngen. In de gecombineerde populatie van meer dan 1 miljoen mensen, hebben we geen bewijs gevonden voor een oorzakelijk verband tussen dieet-afgeleide antioxidanten en het krijgen van een beroerte. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat het innemen van antioxidant supplementen niet bijdraagt aan de cardiovasculaire gezondheid in de algemene populatie.

Omdat naast antioxidanten, ook oxidanten belangrijk zijn bij het behouden van het oxidatieve evenwicht, wilden we in **hoofdstuk 4** kijken naar de associatie tussen mitochondriële dysfunctie, als oorzaak van verhoogde ROS productie, en beroertes. We hebben prospectief de relatie onderzocht tussen mitochondriële dysfunctie en het krijgen van een beroerte door gebruik te maken van beschikbare bloedwaardes van mensen die gevolgd zijn in de tijd. Na het analyseren van gegevens van bijna 300.000 participanten, hebben we geen associatie gevonden tussen mitochondriële dysfunctie en een beroerte. Gecombineerd met MR analyses, waarin we geen oorzakelijk verband tussen mitochondriële dysfunctie en een beroerte hebben kunnen aantonen, suggereren de resultaten dat er geen oorzakelijk verband is. Een mogelijke verklaring voor dit negatieve resultaat is dat de biomarker gebruikt voor dit onderzoek niet representatief is voor mitochondriële dysfunctie in relevante lichaamsdelen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke biomarkers hiervoor wel geschikt zijn.

Het is bekend dat inwoners van achterstandswijken, en dus met een lage sociaaleconomische status, een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten (CVD). Daarnaast weten we dat deze populatie meer bloot wordt gesteld aan factoren die oxidatieve stress kunnen verhogen zoals roken en een ongezond dieet. Zo heeft onderzoek aangetoond dat deze mensen gemiddeld een hoger BMI hebben. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of bekende risicofactoren van CVD, zoals een hoog BMI, een even sterk effect hebben op het ontwikkelen van CVD in mensen die wel of niet in een achterstandswijk wonen. Ondanks dat een hoog BMI in alle groepen geassocieerd was met een verhoogd risico voor het ontwikkelen van CVD, hebben we kunnen aantonen dat een hoog BMI, onafhankelijk van andere factoren, een groter risico geeft op het ontwikkelen van CVD als men in een achterstandswijk woont. Dit geeft aan dat BMI niet een eendimensionaal risico is, maar op een complexere manier bijdraagt aan de ontwikkeling van CVD. Ook suggereert het dat gepersonaliseerde interventies

nodig zijn in het bestrijden van CVD.

Dit proefschrift heeft antwoord proberen te geven op een aantal vragen omtrent oxidatieve stress en de associaties hiervan met verschillende cardiovasculaire ziekten. Hoewel in de gedane onderzoeken geen causale verbanden zijn gevonden, moeten we er rekening mee houden dat cardiovasculaire ziekten complex en heterogeen zijn. Onze resultaten lieten een ingewikkelde relatie zien tussen BMI, sociaaleconomische status en CVD. Om de mogelijke oorzaken van CVD op de juiste manier te bestuderen, is het onder andere belangrijk om rekening te houden met het lange aanvangstraject. Uit onderzoek weten we dat CVD zich soms wel tientallen jaren kan ontwikkelen voordat de eerste symptomen zichtbaar worden. Door bijvoorbeeld data van personen te verzamelen beginnend vanaf een jongere leeftijd, en dit vervolgens voor de gehele levensduur vol te houden zou je een accuraat beeld kunnen schetsen van de daadwerkelijke blootstelling aan risico factoren over tijd. Hiermee is het mogelijk om op een individueel niveau het risico op het ontwikkelen van CVD te bepalen. Uiteindelijk zullen interventies die CVD bestrijden zich wellicht moeten focussen op een jongere populatie, om zo in een vroeg stadium in te kunnen grijpen.