



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cardiometabolic determinants of cognitive function in later life: unravelling the roles of risk factors

Zonneveld, M.H.

Citation

Zonneveld, M. H. (2024, February 15). *Cardiometabolic determinants of cognitive function in later life: unravelling the roles of risk factors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3717601>

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/1887/3717601>

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

Nederlandse samenvatting

Introductie

De prevalentie van dementie neemt toe als gevolg van het groeiende aantal ouderen. Aangezien er geen genezing mogelijk is, bestaat de huidige behandeling van dementie uit het vertragen van de ziekteprogressie en het optimaliseren van risicofactoren. Om die reden is het ook zeer waardevol om onderzoek te doen naar de preventie van dementie. Veel risicofactoren die verband houden met dementie, zoals diabetes mellitus type 2, roken en obesitas, worden ook geassocieerd met hart- en vaatziekten (HVZ). Bovendien zijn specifieke typen hart- en vaatziekten, zoals hartfalen en hypertensie, sterk geassocieerd met een verhoogd risico op dementie. Omdat dementie niet kan worden genezen en de klinische symptomen ook niet kunnen worden teruggedraaid, kan het onderzoeken van de relatie tussen hart- en vaatziekten en cognitieve disfunctie (een preklinisch stadium van dementie) leiden tot een beter begrip van de pathofysiologie en tot de mogelijke ontdekking van nieuwe aanknopingspunten voor interventies. Hoewel er al uitgebreid onderzoek is gedaan naar talrijke componenten van hart- en vaatziekten in relatie tot dementie, zijn er nog steeds veel risicofactoren waarvoor aanvullend bewijs nodig is om onze kennis te verbreden naar de biologische mechanismen die de relatie tussen HVZ en dementie kunnen verklaren.

Doel van dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is om de mechanismen tussen verschillende cardiometabole risicofactoren en cognitieve functie te onderzoeken in een oudere populatie met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Onze hypothese is dat veranderingen in het fysiologisch functioneren, veroorzaakt door (sub)klinische hart- en vaatziekten, mogelijke mediators zijn in het proces van cognitieve achteruitgang.

Overzicht van de bevindingen

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft cardiovasculaire risicofactoren in relatie tot cognitief disfunctioneren. Het electrocardiogram (ECG) is een betaalbaar en gemakkelijk verkrijgbaar diagnostisch hulpmiddel dat wordt gebruikt om de hartfunctie mee te meten. In **hoofdstuk 2** onderzoeken we verschillende ECG-intervallen in relatie tot cognitief functioneren in een populatie van oudere volwassenen met een hoger risico op hart- en vaatziekten. Een langere ventriculaire repolarisatie tijd, ook wel het JT-interval, bleek sterk geassocieerd te zijn met een slechtere cognitieve functie. Alhoewel onze onderzoekspopulatie een hoger risico had op hart- en vaatziekten, waren ze bij aanvang van de studie vrij van dementie. Dit betekent dat er subklinische veranderingen in de hartfunctie kunnen optreden voordat cognitieve disfunctie duidelijk wordt. Daarnaast is troponine, een biomarker voor schade aan hartspiercellen, ook in verband gebracht met versnelde cognitieve achteruitgang en een verhoogd risico op dementie. Biomarkers zijn meetbare lichaamseigen stoffen die weergeven wat er in het lichaam aan de hand is. **Hoofdstuk 3** bevat een systematische review van gepubliceerde studies waarin de associatie tussen de troponine waarden in het bloed, cognitieve functie en/of dementie werd onderzocht.

Op basis van 12 cohortstudies hebben we vastgesteld dat hogere troponine waarden geassocieerd zijn met een hoger risico op cognitieve stoornissen, maar niet met de incidentie van dementie noch de ziekte van Alzheimer. Troponine kan dus een risicofactor zijn voor toekomstige cognitieve disfunctie. Op basis van deze bevindingen onderzoeken we vervolgens of er een causaal verband bestaat tussen troponine en dementie in **hoofdstuk 4**. Met behulp van regressiemodellen in observationele cohortstudies is het niet mogelijk om een oorzakelijk verband aan te tonen. Met de Mendeliaanse Randomisatie (MR) methode kan bewijs voor mogelijke causaliteit wel worden aangetoond, omdat genetische variaties worden gebruikt als instrumentele variabelen, waardoor een observatie grotendeels onafhankelijk kan zijn van de meeste confounding en omgekeerde causaliteit. Met MR analyse kan ook de associatie tussen genetisch-bepaald troponine in relatie tot dementie onderzocht worden. Echter, op basis van onze resultaten, hebben we geen bewijs gevonden voor mogelijke causale verbanden tussen cardiale biomarkers, cognitieve disfunctie en dementie. Deze resultaten suggereren dat de onderliggende fysiologische mechanismen tussen HVZ en cognitieve veranderingen niet via biomarkers van hart (dis)functie verlopen.

Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft metabole risicofactoren in relatie tot cognitief functioneren. Obesitas, gedefinieerd als een body mass index (BMI) boven 30 kg/m², is een risicofactor die sterk geassocieerd wordt met hart- en vaatziekten en dementie. Echter, er is relatief weinig bekend over de relatie tussen lichaamscompositie en het functioneren van de hersenen. In **hoofdstuk 5** onderzoeken we het verband tussen BMI, serum leptine waarde, cognitieve functie en verschillende hersenvolumes op basis van MRI. Omdat vetweefsel het grootste endocriene orgaan in het menselijk lichaam is en leptine uitscheidt, wilden we weten of het verband tussen bijvoorbeeld BMI en cognitieve functie afhankelijk is van leptine. De resultaten wijzen uit dat een BMI boven 30 kg/m², onafhankelijk van leptine, geassocieerd was met een slechtere cognitieve functie en hogere volumes van de amygdala en de hippocampus. Onze resultaten laten dus zien dat leptine niet medieert in de relatie tussen BMI en cognitieve functie. Naast BMI waren we ook geïnteresseerd in veranderingen van lichaamsgewicht, zoals gewichtsverlies en gewichtsvariabiliteit. In **hoofdstuk 6** hebben we aangetoond dat oudere volwassenen die gedurende 2,5 jaar $\geq 5\%$ van het uitgangslichaamsgewicht verloren, significant lager scoorden op cognitief functioneren, in vergelijking met volwassenen die een stabiel lichaamsgewicht behielden of waren aangekomen. Hetzelfde verband werd gevonden voor volwassenen met een hogere gewichtsvariabiliteit gedurende 2,5 jaar. Gewichtsverlies en grotere gewichtsvariabiliteit kunnen dus een vroeg signaal van mogelijke cognitieve kwetsbaarheid zijn. Tot slot hebben we de associatie tussen metabolomics, de analyse van stofwisselingsproducten (metabolieten), en cognitieve stoornissen bij oudere volwassenen onderzocht. Metabolieten zijn kleine moleculen, tussen- of eindproducten van de stofwisseling, zoals vetzuren of aminozuren. We hebben metabolomics in onze analyses verwerkt in de vorm van een samengestelde score van 14 verschillende metabolieten. De associatie tussen de metabolomics-score, cognitieve functie en functionele onafhankelijkheid hebben we onderzocht in **hoofdstuk 7**. Een hogere metabolomics-score werd geassocieerd met een slechtere cognitieve functie en hogere

functionele afhankelijkheid. Deze op metabolieten-gebaseerde score kan dus mogelijk ook worden toegepast om het risico op toekomstige cognitieve achteruitgang in te schatten.

Discussie

Dit proefschrift heeft een antwoord proberen te geven op een aantal vragen omtrent cardiometabole risicofactoren en de associaties met cognitieve (dis)functie en dementie. De resultaten tonen onder andere aan dat verschillende cardiometabole risicofactoren, zoals verlengde ventriculaire repolarisatie, hogere troponine waarden (hoewel niet causaal), hogere BMI, gewichtsverlies en een hogere metabolomics-score geassocieerd werd met een slechtere cognitieve functie. Het behandelen van deze risicofactoren naast de behandeling van bestaande hart- en vaatziekten kan dus gunstig zijn voor toekomstige cognitieve veranderingen.

Hoewel uit onderzoek blijkt dat er sprake is van een toename van het aantal ouderen en de prevalentie van dementie, neemt de relatieve incidentie van dementie juist af. De verbeterde preventie van hart- en vaatziekten draagt hier sterk aan bij, passend bij de resultaten van dit proefschrift, waar we vastgesteld hebben dat verschillende cardiometabole risicofactoren geassocieerd zijn met een slechter cognitief functioneren. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de langdurige behandeling van hart- en vaatziekten, zoals de behandeling van hypertensie, en of deze daadwerkelijk cognitieve achteruitgang kan voorkomen. De resultaten van dit proefschrift benadrukken verschillende cardiometabole routes die kunnen leiden tot cognitieve achteruitgang, en roepen op tot verder onderzoek naar het optimaliseren van de cardiometabole gezondheid om het risico op dementie te verminderen.