

Arterial stiffness

Citation for published version (APA):

Onete, G. V. (2018). *Arterial stiffness: Neuropsychiatric consequences and pathophysiologic mechanisms : late life depression, cognitive dysfunction and advanced glycation end-products*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20181108go>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181108go](https://doi.org/10.26481/dis.20181108go)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

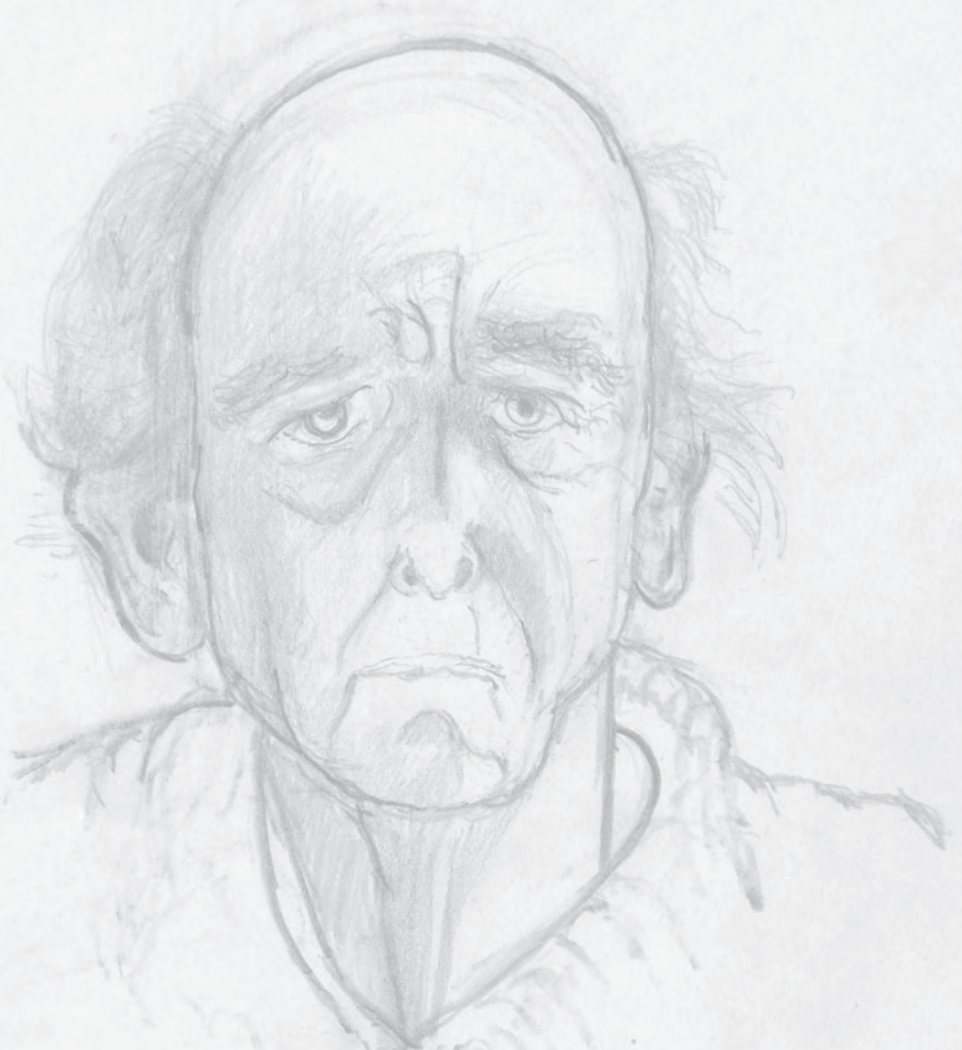
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary

The proportion of the world's older adults is estimated to almost double from 12% to 22% between 2015 and 2050 [1]. More than 20% of adults aged 60 and over suffer from at least one neuropsychiatric disorder, which account for 17.4% of Years Lived with Disability (YLDs). The most common of these neuropsychiatric disorders are dementia and depression [1]. Both disorders are highly invalidating, due to their chronic course, poor prognosis and lack of successful treatments [2,3]. Thus, additional research into their pathophysiology is required in order to uncover additional treatment and preventive targets. Arterial stiffness is a novel cardiovascular disease risk factor that may be causally related to depression and cognitive dysfunction in elderly individuals. Growing evidence suggests that arterial stiffening is involved in the development of cerebral (micro) vascular disease, which is known to contribute to the development of depression, cognitive dysfunction and dementia in late life [4,5]. Arterial stiffness is a treatable cardiovascular disease risk factor, which has been associated with cerebral micro- and macrovascular disease independently of traditional cardiovascular disease risk factors [6,7].

In **part 1** of this thesis we examined whether arterial stiffness is associated with depression and cognitive dysfunction. Most previous research on this topic has concentrated on the role of aortic stiffness, which is the gold standard of arterial stiffness measurement. However, the carotid artery is the main blood supplier to the brain, therefore its stiffening could affect the cerebral (micro)vascular circulation more directly than aortic stiffening. We therefore investigated both aortic and carotid artery stiffness. In **part 2** of this thesis we focused on potential causes of arterial stiffening by investigating the associations of advanced glycation end products (AGEs) with elastic and muscular artery stiffness. Any associations may offer a target for lowering arterial stiffness.

PART 1: Arterial stiffness and Neuropsychiatric Disease

In **chapter two** of this thesis we assessed whether *aortic stiffness* is associated with a major depressive disorder or depressive symptoms in a population of middle-aged and elderly individuals (age 40-78 years) from the Maastricht Study. In addition, we investigated whether these associations differ according to age and sex. We found that aortic stiffness was associated cross-sectionally with depressive symptoms and a major depressive disorder in middle-aged (40 – 60 years) men and to a lesser extent in middle-aged women. However, we did not find a significant association in elderly (> 60 years) men or women. Most previous studies have concentrated on elderly populations (> 60 years). We were, therefore, the first to show that aortic stiffness could contribute to the development of depression in individuals as young as 40-60 years.

In **chapter three** we investigated whether *carotid artery stiffness* is prospectively associated with depressive symptoms in elderly individuals from the Hoorn Study. In addition, we investigated whether these associations differ according to age and sex. All currently published evidence [8-11] is cross-sectional, and thus cannot confirm that arterial stiffness precedes the development of depression. We, therefore, investigated in a sample of elderly individuals (age 69.3 ± 6.3 years) whether (changes in) carotid stiffness were associated with self-reported depressive symptoms over eight years of follow-up. We found that neither higher carotid stiffness, nor an accelerated stiffening of the carotid artery were associated with more depressive symptoms after eight years of follow-up. We also did not find any differences according to age and sex. However, our study may have been underpowered by the low number of clinical depression cases and the high percentage of selective attrition throughout follow-up to assess any association. Nevertheless, the associations were weak and did not indicate any clinical relevance.

In **chapter four** we assessed whether either *carotid artery or aortic stiffening* is prospectively associated with cognitive dysfunction in elderly individuals from the Hoorn Study. We investigated, in a sample of elderly individuals (age 67.6 ± 5.4 years), the longitudinal associations of carotid artery and aortic stiffness at baseline with three main cognitive performance domains after six years of follow-up. In this study carotid artery stiffness was not associated with attention and executive function, information processing speed or memory. In a smaller sample of the same study we found that aortic stiffness was, however, independently associated with lower processing speed. We concluded, therefore, that aortic stiffness may precede the development of cognitive dysfunction in elderly individuals. However, our study was small, and we could not analyse whether our associations were driven by changes in influential groups, such as type 2 diabetes patients or by the high percentage of selective attrition throughout follow-up.

PART 2: AGEs and Arterial Stiffness

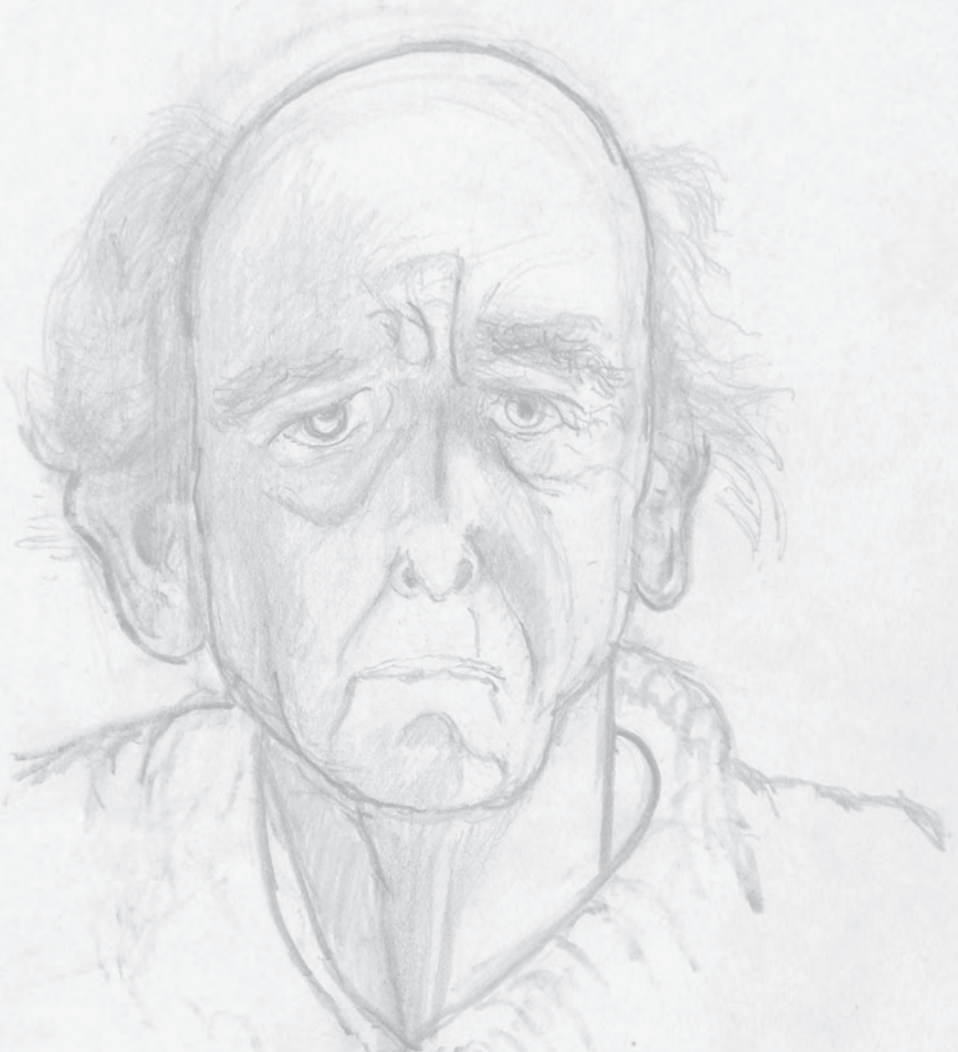
In **chapter five** we investigated whether advanced glycation end products (AGEs) are associated with *elastic and muscular* artery stiffening in the Maastricht Study. We also investigated whether the associations differed according to age, sex and type 2 diabetes. AGEs could accelerate arterial stiffening in old age and type 2 diabetes and the Maastricht Study has already shown that both tissue and plasma AGEs are associated with aortic stiffness and (ascending) aortic pulse pressure [12]. The cfPWV, however, represents the properties of the highly elastic descending and distal aortas; as well as of the muscular iliac and femoral arteries. AGEs may, however differentially affect elastic and muscular arteries;

however, this has scarcely been researched. We, therefore, investigated whether either tissue or plasma AGEs are associated with the stiffening of the solely elastic (ie. carotid) or the solely muscular (ie. femoral and brachial) arteries. We did not find any robust associations of either tissue or plasma AGEs with any of the stiffness indices; although tissue AGEs as measured by Skin Autofluorescence (SAF) was associated with carotid artery dilation. We concluded that our lack of significant associations of AGEs and the significant associations with aortic stiffness within the same Maastricht Study population could imply that the most elastic thoracic and abdominal aortas are more prone to AGE accumulation than the stiffer elastic carotid artery or the muscular femoral or brachial arteries. We also concluded that AGE accumulation could induce maladaptive changes of the carotid artery that may ultimately lead to its stiffening, as well as to atherosclerotic plaque formation. However, these theories have yet to be confirmed in larger, prospective studies.

In **chapter six** we discussed the key findings of the present thesis, their clinical and future research implications, as well as the any methodological shortcomings that may have hampered our studies.

References

- 1 World Health Organization. Fact sheet N°381 on Mental health and older adults. (available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en/>)
- 2 Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588–601.
- 3 Reisberg B et al. The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *American Journal of Psychiatry*. 1982;139(9):1136-1139.
- 4 Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry*. 2006; 60(12):1304-5.
- 5 Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Associations/ American Stroke
- 6 Van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CD. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 53:121-30.
- 7 Liu M, Li GL, Li Y, Wang JG. Effects of Various Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness and Wave Reflections. *Pulse* 2013;1:97-107
- 8 Van Sloten TT, Mitchell GF, Sigurdsson S, et al. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study. *J Psychiatry Neurosci*. 2016; 14 (3): 162-8.
- 9 Tiemeier H, Breteler MM, van Popele NM, et al. Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1105-1110
- 10 Paranthaman R, Greenstein AS, Burns AS, et al. Vascular function in older adults with depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 133-139.
- 11 Lewis TT, Sutto-Tyrell K, Penninx BW, et al. Race, Psychosocial Factors, and Aortic Pulse Wave Velocity: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 ; 65(10): 1079–1085
- 12 van Eupen MG, Schram MT, van Sloten TT, et al. Skin Autofluorescence and Pentosidine Are Associated With Aortic Stiffening: The Maastricht Study. *Hypertension*. 2016; 68(4): 956-63



Nederlandse samenvatting

Depressie, cognitieve dysfunctie en dementie zijn drie van de meest invaliderende en frequente hersenziekten op oudere leeftijd. Wereldwijd, krijgt meer dan 20% van personen ouder dan 60 jaar last van tenminste één van deze ziekten. Deze aandoeningen zijn verantwoordelijk voor 17,4% van de afname in kwaliteit van leven op oudere leeftijd en voor 6,6% van het verlies in gezonde levensjaren [1]. Dit is te wijten aan het chronisch beloop, de slechte prognose en de beperkte behandelmogelijkheden van deze ziekten [2,3]. De behandeling van depressie is bijvoorbeeld minder effectief op oudere dan op jongere leeftijd [2] waardoor meer patiënten last van depressieve symptomen houden ondanks hun behandeling. Bovendien kunnen aanhoudende depressieve klachten uiteindelijk tot een afname van cognitieve functie en zelfs tot dementie leiden [4,5]. Een milde cognitieve stoornis leidt in meer dan 20% van de gevallen tot dementie [6]. Dementie is onomkeerbaar progressief en leidt tot volledige zorgafhankelijkheid en vroegtijdig overlijden [2]. Meer onderzoek is dus nodig om behandelbare oorzaken van depressie en dementie uit te zoeken.

Steeds meer onderzoek wijst uit dat verstijving van de slagaders en schade aan de kleine vaatjes in de hersenen een potentiële oorzaak van depressie, cognitieve achteruitgang en dementie zouden kunnen zijn. Slagaderverstijving verhoogt de kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten (HVZ) en kan bovendien de kleine vaatjes in de hersenen beschadigen. In **deel 1** van dit proefschrift hebben wij onderzocht of verstijving van de grote slagaders, zoals de lichaamsslagader (de aorta) en de halsslagaders (de carotiden) een oorzaak van depressieve klachten en cognitieve dysfunctie kan zijn. De meest betrouwbare maat van vaatstijfheid wordt gemeten in de grote lichaamsslagader; echter de halsslagader voorziet de hersenen van bloed; en zou dus het risico op het verkrijgen van hersenziekten meer direct kunnen beïnvloeden. In **deel 2** hebben wij gezocht naar additionele mogelijkheden voor de behandeling van vaatstijfheid door te onderzoeken of versuikerde eiwitten, die in hogere concentraties voorkomen op oudere leeftijd en bij diabetes, geassocieerd zijn met verstijving van de vaatwand in de grote hals-, lies- en armslagaders.

DEEL 1:

Vaatstijfheid en het ontstaan van depressie en een milde cognitieve stoornis

In **hoofdstuk 2** hebben wij onderzocht of verstijving van de lichaamsslagader geassocieerd is met een depressieve stoornis of met meer depressieve klachten bij mensen van middelbare en oudere leeftijd in De Maastricht Studie. Wij onderzochten daarnaast of deze verbanden verschillen tussen mannen en vrouwen of variëren met leeftijd. Wij vonden dat verstijving van de lichaamsslagader geassocieerd is met zowel een depressieve stoornis, als met meer depressieve symptomen bij mannen, en, in mindere mate, vrouwen

van middelbare leeftijd. Wij vonden echter geen verbanden bij oudere personen (> 60 jaar oud). Alle voorgaande studies hebben zich gericht op oudere personen; wij toonden voor het eerst aan dat verstijving van de lichaamsslagader een rol zou kunnen spelen in het ontstaan van depressie bij personen van middelbare leeftijd. Echter wij kunnen op basis van deze studie niet uitsluiten dat deze bevindingen op toeval berusten of dat de associaties juist de omgekeerde relatie weerspiegelen, waarbij depressie tot vaatverstijving leidt. Longitudinale studies kunnen wel laten zien dat vaatstijfheid voorafgaat aan het ontwikkelen van een depressieve stoornis. Dit sluit 'reverse causality' uit en zou daarmee, de aanname van een oorzakelijk bestand tussen vaatstijfheid en depressie ondersteunen.

In **hoofdstuk 3** hebben wij onderzocht of een (versnelde) verstijving van de halsslagader geassocieerd is met een toename van depressieve klachten over een vervolgperiode van acht jaar bij oudere mensen (> 60 jaar) die deelnamen aan de Hoorn Studie. Een dergelijk verband zou de aanname dat vaatstijfheid een oorzaak van depressie is ondersteunen. Wij vonden dat verstijving van de halsslagaders niet geassocieerd is met een toename van depressieve klachten acht jaar later. Een versnelde verstijving van de halsslagader tijdens de vervolg periode was evenmin geassocieerd met het ontwikkelen van meer depressieve klachten. Wij waren de eersten die deze relatie in longitudinaal verband hebben onderzocht. Echter hadden wij te weinig patiënten met een depressieve stoornis om dit verband volledig uit te kunnen sluiten; dus grotere studies zouden alsnog deze associatie kunnen aantonen.

In **hoofdstuk 4** hebben wij onderzocht of het hebben van meer verstijfde hals- of lichaamsslagaders in 2000-2001 geassocieerd is met een lagere prestatie op cognitieve testen ongeveer zes jaar later (in 2005-2009) in een oudere (> 60 jaar) groep deelnemers van de Hoorn Studie. Wij vonden dat verstijving van de halsslagader niet geassocieerd is met een lagere prestatie op testen voor de informatieverwerkingssnelheid, aandacht- en uitvoerende functies en geheugen. Verstijving van de lichaamsslagader was wel geassocieerd met een lagere prestatie op taken voor informatieverwerkingssnelheid zes jaar later. Wij concludeerden dat verstijving van de lichaamsslagader betrokken zou kunnen zijn bij het ontwikkelen van milde cognitieve stoornissen bij oudere mensen. Echter onze studie was te klein om vast te stellen of dit verband gedreven was door patiënten met diabetes.

DEEL 2:

Versuikerde eiwitten en verstijving van de hals-, lies- en armslagaders

In **hoofdstuk 5** hebben wij in de Maastricht Studie onderzocht of versuikerde eiwitten geassocieerd zijn met verstijving van de hals-, lies- en armslagader. De Maastricht Studie heeft eerder al aangetoond dat versuikerde eiwitten gemeten in weefsels of bloed

geassocieerd is met de verstijving van de lichaamsslagader [7]. Echter de grote slagaders bestaan uit meerdere segmenten met verschillende elastische eigenschappen: de elastische afdalende borst slagader, de buikslagader en de meer musculaire bekken- en liesslagaders. Versuikerde eiwitten zouden een verschillend effect kunnen hebben op het elastische en musculaire deel van de grote slagaders; echter dit is tot nu toe niet onderzocht. Toch is dit potentiële verschil van belang omdat de verstijving van zowel voornamelijk elastische als meer musculaire slagaders het risico op het ontwikkelen van Hart- en Vaatziekte (HVZ) kan verhogen [8]. Wij hebben dus onderzocht of versuikerde eiwitten gemeten in weefsels of in bloed geassocieerd zijn met de verstijving of met de diameter van de voornamelijk elastische halsslagader of de musculaire lies- en armslagaders. Wij vonden dat versuikerde eiwitten noch in weefsel noch in bloed geassocieerd waren met de verstijving van elastische of musculaire slagaders. Mogelijk hadden wij te weinig deelnemers om verbanden aan te tonen; echter, een eerdere studie [7] heeft in dezelfde populatie van de Maastricht Studie aangetoond dat versuikerde eiwitten wél geassocieerd zijn met de verstijving van de lichaamsslagader en met de polsdruk in de opstijgende borst lichaamsslagaders. Hieruit hebben wij herleid dat waarschijnlijk de meest elastische slagaderen, zoals de borst- en buikslagaders, het meest vatbaar voor de nadelige effecten van versuikerde eiwitten zijn. Deze hypothese zou nader onderzocht moeten worden. Wij vonden wél dat de hoeveelheid versuikerde eiwitten in weefsels geassocieerd is met een verwijding van de halsslagader. Dit zou mogelijk tot aderverkalking of verstijving van de halsslagader door de tijd kunnen leiden, maar deze mogelijke toevalsbevinding moet in grotere vervolgstudies bevestigd worden.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van dit proefschrift samengevat en de mogelijke tekortkomingen van onze meet- en analytische methodes besproken. Bovendien worden de conclusies van onze bevindingen in dit hoofdstuk besproken, in relatie tot patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek.

References

- 1 World Health Organization. Fact sheet N°381 on Mental health and older adults. (available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en/>)
- 2 Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588–601.
- 3 Reisberg B et al. The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *American Journal of Psychiatry*. 1982;139(9):1136-1139.
- 4 Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35:776–781.
- 5 Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:530–538.
- 6 Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild c
- 7 van Eupen MG, Schram MT, van Sloten TT, et al. Skin Autofluorescence and Pentosidine Are Associated With Aortic Stiffening: The Maastricht Study. *Hypertension*. 2016; 68(4): 956-63
- 8 Van Sloten, Schram MT, van der Hurk K, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(17): 1739-1747