

Vascular dysfunction : at the heart of cardiovascular disease, cognitive impairment and depressive symptoms

Citation for published version (APA):

van Sloten, T. T. (2015). *Vascular dysfunction : at the heart of cardiovascular disease, cognitive impairment and depressive symptoms*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150520ts>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150520ts](https://doi.org/10.26481/dis.20150520ts)

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

Emerging evidence indicates that vascular dysfunction is an important pathway through which ageing and other risk factors, such as type 2 diabetes and obesity, can cause diseases of both the heart and brain. Vascular dysfunction includes dysfunction of large arteries (due to *arterial stiffness*), the microcirculation (*microvascular dysfunction*) and endothelium (*endothelial dysfunction*). The present thesis sought to further investigate, in a series of epidemiological studies, the role of vascular dysfunction in the pathogenesis cardiovascular disease, cognitive impairment and depressive symptoms.

Chapter one provides an overview of the underlying mechanisms of vascular dysfunction and includes a description of the cohort studies used in the present thesis.

In *chapter two*, we showed the presence of interaction, i.e. synergy, with regard to cardiovascular event risk, between, on the one hand, endothelial dysfunction, as defined by impaired flow-mediated dilatation, and, on the other, type 2 diabetes, impaired glucose metabolism and insulin resistance.

In *chapter three*, we showed that greater stiffness of the carotid and femoral arteries is associated with a higher incidence of cardiovascular events and greater all-cause mortality, independently of cardiovascular factors, and independently of other stiffness indices, including carotid-femoral pulse wave velocity.

In *chapter four*, we did a systematic review and an aggregate data and an individual participant data meta-analysis. We showed that greater carotid stiffness is associated with a higher stroke incidence, but not with incident coronary heart disease events. The association between carotid stiffness and incident stroke was independent of cardiovascular risk factors, and independent of carotid-femoral pulse wave velocity. In addition, we found that carotid stiffness modestly improves risk prediction of stroke beyond Framingham stroke risk score factors and carotid-femoral pulse wave velocity.

In *chapter five*, we conducted a systematic review and an aggregate data meta-analysis and we showed that a consistent association exists between greater arterial stiffness on the one hand and markers of cerebral small vessel disease and cognitive impairment on the other.

In *chapter six*, we found that various magnetic resonance imaging markers of baseline and progression over time of cerebral small vessel disease are independently and strongly

associated with a higher incidence of depressive symptoms. In addition, we showed that cerebral small vessel disease in the deep brain region is, as compared to other regions, more strongly associated with a higher incidence of depressive symptoms.

In *chapter seven*, we showed that greater arterial stiffness is associated with more (severe) depressive symptoms and that this association is in part mediated by higher white matter hyperintensity volume and subcortical infarcts.

In *chapter eight*, we found that endothelial dysfunction, as quantified by an array of endothelial-derived circulating biomarkers and flow-mediated dilatation, is independently associated with more (severe) depressive symptoms.

In *chapter nine*, we showed that arterial stiffness is not associated with skin microvascular function, irrespective of the presence of type 2 diabetes.

Finally, in *chapter ten* we discussed the key findings of the present thesis and their clinical implications. In addition, methodological considerations and directions for future research were addressed.

Nederlandstalige samenvatting

De levensverwachting in Nederland is in de afgelopen 100 jaar sterk verbeterd en zal nog verder toenemen in de komende decennia. Veroudering geeft een verhoogde kans op het krijgen van ziekten van het hart en de hersenen, zoals een hartinfarct, hartfalen en een beroerte (ook wel hart- en vaatziekten genoemd) en dementie en depressie. De last van deze ziekten is hoog, voor zowel patienten, mantelzorgers als de maatschappij. Het is daarom belangrijk om de oorzaken van deze ziekten te onderzoeken. Zulke oorzaken zijn mogelijke aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen. Eerder onderzoek laat zien dat verslechterde functie van de vaten in het lichaam (*vaatdisfunctie*) mogelijk een centrale rol inneemt bij het ontstaan van ziekten van het hart en de hersenen. Het doel van dit proefschrift was om de rol van vaatdisfunctie verder te onderzoeken in het ontstaan van hart- en vaatziekten, cognitieve disfunctie en depressieve klachten.

Wij hebben gekeken naar disfunctie van drie verschillende onderdelen van het vaatstelsel:

- 1) van de grote slagaders (disfunctie door *vaatverstijving*),
- 2) van de kleinste vaatjes in het lichaam - de microcirculatie (*microvasculaire disfunctie*), en
- 3) van de laag cellen die de binnenkant vormt van alle bloedvaten - het endotheel (*endotheeldisfunctie*).

Hier volgt eerst een beschrijving van de mechanismen waardoor vaatdisfunctie kan bijdragen aan het ontstaan van hart- en vaatziekten, cognitieve disfunctie en depressieve klachten. Daarna worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift beschreven. Voor dit proefschrift werd gebruik gemaakt van verschillende studies, uitgevoerd in grote groepen mensen (epidemiologisch onderzoek).

Vaatdisfunctie als oorzaak van ziekten van het hart en de hersenen: onderliggende mechanismen

Met de leeftijd en onder invloed van verschillende risicofactoren, zoals suikerziekte en overgewicht, neemt de elasticiteit van bloedvaten af: er is sprake van vaatverstijving. Vaatverstijving heeft een aantal schadelijke effecten. Het leidt tot veranderingen in de bloeddruk: de bovendruk neemt toe, terwijl de onderdruk juist afneemt. Hierdoor neemt het verschil tussen de boven- en onderdruk, de polsdruk, sterk toe. Deze verhoogde polsdruk heeft als gevolg dat het hart veel harder moet werken om bloed door het lichaam te pompen. Tegelijkertijd neemt de bloeddorstrooming van het hart af, omdat deze afhankelijk is van de hoogte van de onderdruk. Door deze veranderingen ontstaat er

zuurstoftekort van het hart en hartfalen. Daarnaast kan de verhoogde polsdruk doordringen tot in de microcirculatie en daar schade toebrengen. De microcirculatie van de hersenen is extra kwetsbaar voor deze verhoogde polsdruk. Microvasculaire disfunctie in de hersenen kan leiden tot het optreden van beroertes, cognitieve disfunctie (waaronder dementie) en mogelijk ook depressieve klachten.

Ook endotheeldisfunctie kan op verschillende manieren bijdragen aan het ontstaan van ziekten van het hart en de hersenen. Endotheeldisfunctie is een oorzaak van aderverkalking. Aderverkalking kan leiden afsluiting van de vaten rondom het hart en de hersenen. Daarnaast leidt microvasculaire disfunctie en endotheeldisfunctie tot een gestoorde regulatie van de bloeddorstroming en tot lekkage van bloedvaten.

Belangrijkste bevindingen

Endotheeldisfunctie geeft een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, vooral bij mensen met suikerziekte

Eerder onderzoek heeft laten zien dat endotheeldisfunctie een hoger risico geeft op hart- en vaatziekten. Er is gesuggereerd dat mensen met suikerziekte type 2 (type 2 diabetes) extra gevoelig zijn voor de schadelijke effecten van endotheeldisfunctie, maar hiervoor was tot nu toe onvoldoende bewijs. In dit proefschrift hebben wij dit onderzocht in de Hoorn Studie, een onderzoek uitgevoerd in Hoorn. In deze studie zijn bij bijna 500 deelnemers metingen gedaan van de werking van het endotheel. Vervolgens is elke deelnemer in de loop van de tijd gevolgd om te kijken of hij/zij een hart- of vaatziekte kreeg. De resultaten lieten zien dat mensen met suikerziekte inderdaad extra gevoelig zijn: bij deze mensen gaf een slechtere functie van het endotheel een veel hoger risico op het krijgen van hart- en vaatziekten dan bij mensen zonder suikerziekte. Bovendien was dit verhoogde risico al aanwezig bij mensen met een voorstadium van suikerziekte, ook wel pre-diabetes genoemd. Een verklaring voor deze bevindingen is dat suikerziekte en endotheeldisfunctie twee mechanismen zijn die elkaar kunnen versterken. Behalve dat suikerziekte leidt tot endotheeldisfunctie, leidt endotheeldisfunctie ook tot suikerziekte. Verbeteren van de werking van het endotheel is daarmee een belangrijk nieuw aangrijppingspunt voor de behandeling gericht op het voorkomen van hart- en vaatziekten bij mensen met suikerziekte.

Stijfheid van zowel de hals-, lies- als lichaamsslagader geeft een verhoogde kans op hart- en vaatziekten

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat mensen met toegenomen stijfheid van de lichaamsslagader een hoger risico hebben op het krijgen van hart- en vaatziekten. Of verstijving van andere slagaders dan de lichaamsslagader ook een verhoogd risico geeft, was tot nu toe onduidelijk. In de Hoorn Studie konden we deze verbanden onderzoeken,

omdat in deze studie ook de stijfheid van verschillende slagaders zijn gemeten met behulp van echo onderzoek. De belangrijkste bevinding van deze studie was dat, naast verstijving van de lichaamsslagader, ook verstijving van de hals- én liesslagader een verhoogd risico geeft op het krijgen van hart- en vaatziekten. Interessant was dat dit verhoogde risico bestond voor elke slagader, onafhankelijk of er sprake was van toegenomen stijfheid van de andere slagaders. We hebben vervolgens de rol van verstijving van de halslagader verder onderzocht door gegevens te combineren van verschillende studies met in totaal meer dan 4000 mensen. In deze studies bleek dat verstijving van de halslagader vooral het risico verhoogd op het krijgen van een beroerte. Deze resultaten suggereren dat behandelingen gericht op verlaging van de stijfheid van verschillende vaten het optreden van hart- en vaatziekten kunnen voorkomen. Bovendien kan het meten van de stijfheid van de verschillende vaten mogelijk helpen om het risico van een persoon op het krijgen van hart- en vaatziekten beter te voorspellen.

Vaatdisfunctie draagt bij aan het ontstaan van cognitieve disfunctie en depressieve klachten

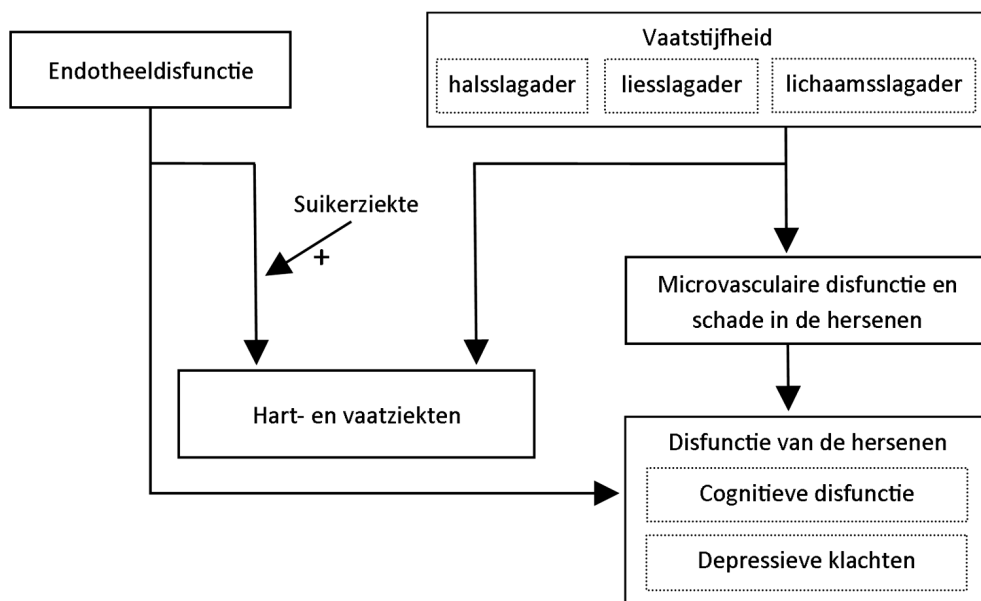
Eerder onderzoek suggereert dat vaatdisfunctie kan bijdragen aan het ontstaan van verschillende hersenziekten, onder andere dementie en depressie. In dit proefschrift hebben we deze relaties verder onderzocht. Een systematische literatuurstudie liet zien dat eerdere studies inderdaad een relatie hebben gevonden tussen een verhoogde vaatstijfheid enerzijds en de aanwezigheid van microvasculaire hersenschade en cognitieve disfunctie anderzijds. Vervolgens hebben we onderzocht of microvasculaire hersenschade ook leidt tot depressieve klachten. Dit hebben we onderzocht in de AGES-Reykjavik Studie, een onderzoek uitgevoerd bij bijna 2000 oudere mensen in Reykjavik, IJsland. In deze studie zijn hersenscans gemaakt om de aanwezigheid van microvasculaire hersenschade vast te stellen. De resultaten lieten zien dat microvasculaire hersenschade inderdaad een verhoogd risico geeft op het krijgen van depressieve klachten. Vooral hersenschade gelokaliseerd in gebieden betrokken bij de regulatie van emotie en gevoel (de diepe hersenstructuren) hing sterk samen met het krijgen van depressieve klachten. In de AGES-Reykjavik Studie konden we ook de relatie onderzoeken tussen vaatstijfheid en depressie. In deze studie was vaatstijfheid geassocieerd met de aanwezigheid van depressieve klachten, en dit verband verliep deels via microvasculaire hersenschade. Ook in de Hoorn Studie hebben we deze relaties onderzocht. In deze studie bleek dat ook endotheeldisfunctie samenhangt met de aanwezigheid van meer en ernstigere depressieve klachten. Deze verschillende studies geven daarmee meer bewijs voor een rol van vaatdisfunctie in het optreden van cognitieve disfunctie en depressieve klachten. Dit betekent dat de behandeling gericht op verlaging van vaatstijfheid en verbetering van de werking van de microcirculatie en het endotheel een rol kan spelen bij de preventie en behandeling van dementie en depressie.

De relatie tussen vaatstijfheid en microvasculaire disfunctie is geen universeel fenomeen

Er is gesuggereerd dat vaatstijfheid ook microvasculaire disfunctie kan veroorzaken in andere organen dan de hersenen (een universeel fenomeen). Met behulp van gegevens van de Maastricht Studie, een groot onderzoek uitgevoerd in Maastricht, konden we dit onderzoeken. In de Maastricht Studie zijn uitgebreide metingen gedaan van de microcirculatie in de huid. Uit deze studie bleek echter dat vaatstijfheid niet geassocieerd was met microvasculaire functie van de huid. Vervolgens hebben we deze relaties ook onderzocht in de SUVIMAX2 Studie, een onderzoek uitgevoerd in Parijs. Ook in deze studie was er geen verband tussen vaatstijfheid en microvasculaire functie gemeten in de huid. Dit suggereert dat de relatie tussen vaatstijfheid en microvasculaire disfunctie geen universeel fenomeen is. Het is waarschijnlijk dat vaatstijfheid alleen de microcirculatie beschadigt in organen die hier extra kwetsbaar voor zijn, zoals de hersenen.

Conclusie

Dit proefschrift laat zien dat vaatdisfunctie een belangrijke rol speelt in het ontstaan van hart- en vaatziekten, cognitieve disfunctie en depressieve klachten. In figuur 10.3 zijn de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift schematisch weergegeven. Op basis van deze bevindingen kan vervolgonderzoek worden gedaan dat zich richt op de vraag of behandeling van vaatdisfunctie inderdaad helpt om hart- en vaatziekten, dementie en depressie te voorkomen.



Figuur 11.1. Schematische weergave van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift.

