

Achtergrond van het onderzoek

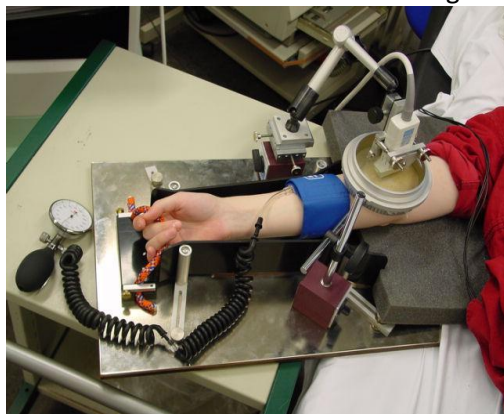
Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn al jaren doodsoorzaak nummer één. Atherosclerose (“Aderverkalking”) is de onderliggende ziekte die hart- en vaatziekten veroorzaakt. We kennen vele risicofactoren die het ontstaan en de mate van atherosclerose verergeren, zoals een hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte in het bloed, roken, overgewicht, en suikerziekte. In de praktijk blijkt echter dat niet alle mensen met dezelfde hoeveelheid aan risicofactoren, dezelfde mate van atherosclerose ontwikkelen. Zo kan het zijn dat een persoon met alleen een hoog cholesterolgehalte al op jonge leeftijd HVZ ontwikkelt terwijl een ander met een hoge bloeddruk, overgewicht, die ook nog eens rookt pas op latere leeftijd HVZ ontwikkelt.

Atherosclerose is een geleidelijk proces dat leidt tot veranderingen in de bloedvaten. De functie van de vaatwand verslechtert en de wand wordt dikker en stijver. Om HVZ te voorkomen, moet je in een zo vroeg mogelijk stadium de mate van atherosclerose meten, zodat zo vroeg mogelijk behandeld kan worden om atherosclerose en de ontwikkeling van HVZ te verminderen. De mate van atherosclerose in de vaatwand kan worden gemeten met behulp van verschillende technieken die vanaf de buitenkant van het lichaam de kwaliteit van de bloedvaten bepalen. Wij hebben bij u en alle deelnemers aan ons onderzoek de mate van atherosclerose gemeten en de aanwezigheid van risicofactoren voor HVZ vastgesteld. We hebben in het onderzoek gekeken naar de relatie tussen de metingen van atherosclerose en risicofactoren voor en de aanwezigheid van hart- en vaatziekten.

De metingen die we gebruikt hebben in het onderzoek en de relatie met risicofactoren voor HVZ

1. Meting van de functie van het bloedvat.

Met behulp van echo hebben we gekeken in welke mate het bloedvat in staat was zich te verwijden in reactie op het plotseling late toenemen van de bloedstroom (flow) in de slagader van de arm, nadat de bloedstroom eerst gedurende 4 minuten was afgesloten door een opgepompte bloeddrukband. Dit wijder worden van het bloedvat hebben we gemeten met behulp van flow-gemedieerde dilatatie (FMD), zoals afgebeeld in figuur 1. Eén van de eerste uitingen van atherosclerose is het verminderd functioneren van het bloedvat. Als er sprake is van atherosclerose kan het bloedvat niet goed meer wijder worden en meet je een lagere FMD.

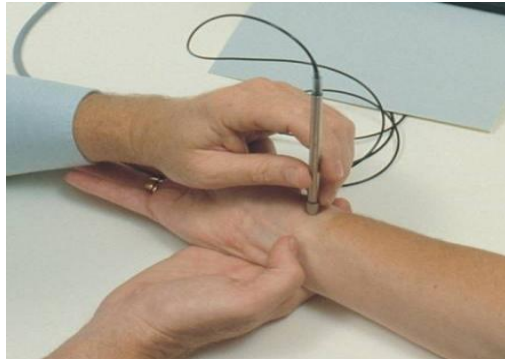


Figuur 1: De arm ligt tijdens de FMD meting in een steun, een manchet om de onderarm die wordt opgepompt en de transducer waarmee de echo wordt gemaakt in een badje met water.

Deze meting hebben we alleen bij de eerste 300 deelnemers van de studie gedaan, omdat het een langdurige en vrij belastende meting was. Ook was FMD niet gerelateerd aan de bekende risicofactoren voor en de aanwezigheid van HVZ. Dit wordt waarschijnlijk verklaard doordat de leeftijd van deelnemers in onze studie 50-70 jaar was; bij oudere mensen vermindert de functie van het bloedvat ook al door veroudering. Het meten van de FMD bij personen in de leeftijd van 50-70 jaar heeft waarschijnlijk geen extra waarde voor de risicoschatting op HVZ.

2. Meting van de stijfheid van het bloedvat.

Met een bewegingsmeter hebben we de bewegingen van de bloedvaten geregistreerd aan de pols, in de hals en in de lies, zoals afgebeeld in figuur 2. Door op verschillende plaatsen te registreren kan een gemiddelde bloedstroomsnelheid worden bepaald, dit noemen we pulse wave velocity (PWV).

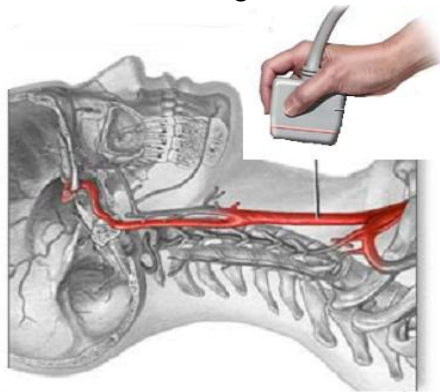


Figuur 2. De bewegingsmeter registreert het bewegen van het bloedvat, hier ter hoogte van de pols.

Hoe meer atherosclerose aanwezig is, hoe stijver de bloedvatwand en hoe hoger de PWV wordt. In onze studie was de PWV gerelateerd aan de bekende risicofactoren voor HVZ. Ook vonden we dat mensen met HVZ een hogere PWV hadden.

3. Meting van de dikte van de bloedvatwand.

Met behulp van echografie werd de halsslagader in beeld gebracht en de dikte van de vaatwand werd gemeten, dit noemen we IMT. Hoe meer atherosclerose aanwezig is, hoe dikker de vaatwand en hoe hoger de IMT wordt.

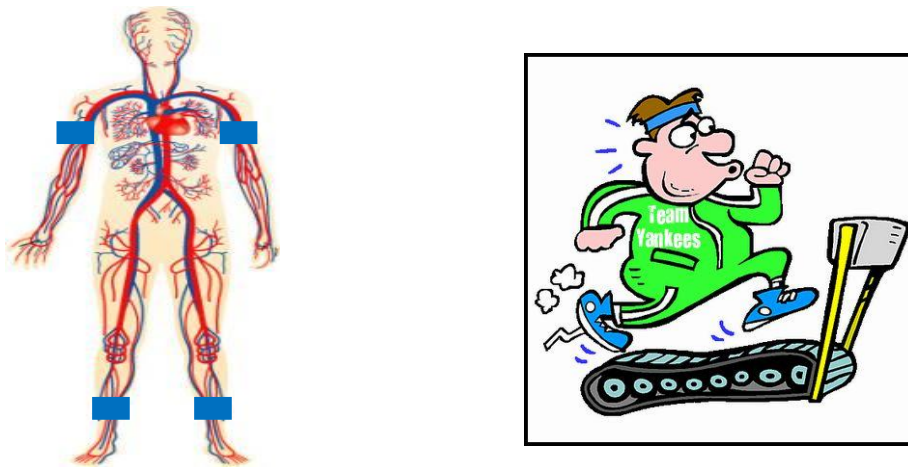


Figuur 3. Schematische weergave van de meting van de dikte van de vaatwand van de slagader in de hals met behulp van echo.

Wij vonden in onze studie een duidelijke relatie tussen IMT en de bekende risicofactoren voor HVZ; hoe meer risicofactoren iemand had, hoe dikker de IMT was. Ook vonden we dat personen met HVZ een dikkere IMT hadden.

4. Meting van de doorbloeding van de benen.

Met behulp van ultrageluid hebben we de bloedstroom hoorbaar gemaakt en de bloeddruk aan beide armen en enkels gemeten, dit noemen we enkel-arm index (EAI). We hebben de bloeddrukken gemeten terwijl u rustig lag en nadat u 4 minuten op de lopende band had gelopen, zoals afgebeeld in figuur 4.

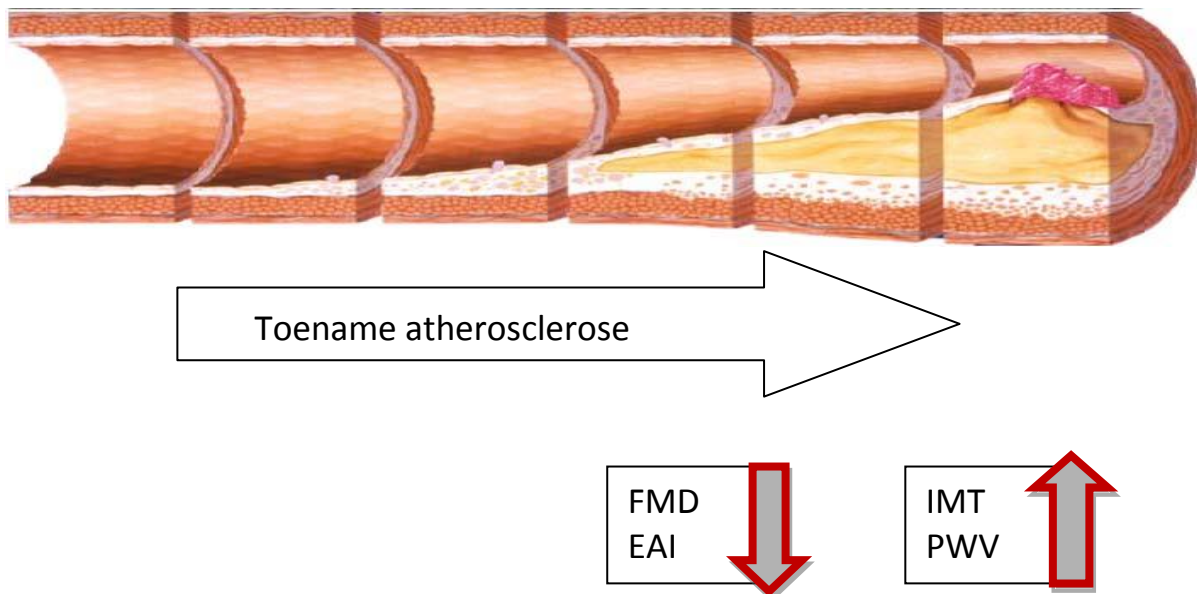


Figuur 4: Schematische weergave van de meetplaatsen (blauwe blokjes) van de drukken aan de enkels en de armen. De drukken werden zowel in rust als na inspanning gemeten.

Hoe meer atherosclerose aanwezig is, hoe minder de doorbloeding van de benen en hoe lager de EAI wordt. In onze studie was de EAI gerelateerd aan de bekende risicofactoren voor HVZ.

Samenvattend:

In figuur 5 ziet u een schematische weergave van een dwarsdoorsnede van een bloedvat. Van links naar rechts ziet u een toename van de atherosclerose. Hoe meer atherosclerose, hoe lager de FMD en EAI en hoe hoger de IMT en PWV.



Figuur 5: Schematische weergave van een dwarsdoorsnede van een bloedvat. Van links naar rechts ziet u een toename van de atherosclerose.

Overige resultaten van het onderzoek tot nu toe

Nadat we bekeken hadden of de metingen van atherosclerose gerelateerd waren aan de bekende risicofactoren voor HVZ, hebben we nog aanvullend onderzoek gedaan, gericht op nieuwe nog onbekende risicofactoren. Hieronder vindt u een korte beschrijving van de resultaten zoals deze zijn gepubliceerd in diverse wetenschappelijke tijdschriften.

- De clustering van specifieke risicofactoren speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling en toename van atherosclerose, en deze clustering is ook wel bekend als het Metabool Syndroom. Er zijn veel verschillende definities, maar de meesten zijn gebaseerd op overgewicht (obesitas), afwijkingen in cholesterolwaarden, verhoogde bloeddruk en suikerziekte. We onderzochten de relatie tussen de metingen van atherosclerose en het Metabool syndroom. We vonden dat zowel mannen als vrouwen met het Metabool Syndroom meer atherosclerose hadden dan degenen zonder het Metabool Syndroom. Zij hadden namelijk een lagere ABI en hogere PWV en IMT. Hoe meer risicofactoren iemand had, hoe meer atherosclerose we vonden; als iemand slechts 1 risicofactor had was er al sprake van slechtere uitkomsten van de metingen, en dus meer atherosclerose. Dus overgewicht en een hoge bloeddruk leiden tot meer atherosclerose en hogere PWV en IMT en lagere ABI dan overgewicht alleen. Daarom concludeerden wij dat het voor de voorspelling van HVZ belangrijker is om de aanwezigheid en het aantal van de afzonderlijke risicofactoren te identificeren dan de diagnose Metabool syndroom te stellen.
- Overgewicht, en dan vooral de ophoping van vetweefsel in de buik, is een bekende risicofactor voor HVZ en kan gemakkelijk met een centimeter worden gemeten. Onlangs werd adiponectine ontdekt, een stofje dat door het vetweefsel wordt geproduceerd. Mensen met overgewicht hebben een lage adiponectinespiegel en dit gaat gepaard met een verhoogd risico op HVZ. Er wordt verondersteld dat adiponectine de ontbrekende schakel zou zijn tussen overgewicht en HVZ. We vergeleken de buikomvang, gemeten met een centimeter, met de meting van de adiponectinespiegel in het bloed aan de hand van de uitkomsten van de metingen van atherosclerose.



Figuur 7. Links meting van de buikomvang met een centimeter en rechts bepaling van de adiponectinespiegel in het bloed in het laboratorium

Zowel mannen als vrouwen met een grote buikomvang ($M > 104$ cm; $V > 95$ cm) hadden een verhoogde PWV en een grotere IMT vergeleken met degenen met een kleine buikomvang. De buikomvang was één van de belangrijkste voorspellers van een dikkere vaatwand.

We vonden echter geen duidelijke relatie tussen de metingen van atherosclerose en adiponectine. Voor het bepalen van het risico op HVZ kunnen we in de praktijk beter de buikomvang met een centimeter meten, de meting van adiponectine in het laboratorium geeft geen extra informatie voor het schatten van het risico op HVZ.

- Cholesterol zoals we dat meten in het bloed bestaat uit goede(HDL-c) en slechte (LDL-c) deeltjes. De hoogte van het slechte LDL-c is medebepalend voor het risico op HVZ, maar veel studies hebben al laten zien dat de concentratie van het apolipoproteïne B (apoB)(een eiwit in het bloed dat betrokken is bij de vetstofwisseling) en het non-HDL-c betere voorspellers van HVZ zijn dan LDL-c. We hebben onderzocht in welke mate apoB, non-HDL-c, en LDL-c verschillen in het identificeren van personen met een verhoogd risico op HVZ aan de hand van het totale cardiovasculaire risicoprofiel, inclusief de metingen van atherosclerose. Ons onderzoek liet zien dat mensen met een hoog apoB en een hoog non-HDL-c meer atherosclerose hadden dan degenen met lage apoB en non-HDL-c waarden. Zij hadden een lagere ABI en een hogere IMT en PWV. Het verschil in atherosclerose was minder duidelijk wanneer we mensen met een hoog LDL-c vergeleken met mensen met een laag LDL-c. De uitkomsten van deze studie onderschrijven dat in de klinische praktijk meting van apoB de beste meting is om mensen uit de algemene bevolking (50-70 jaar) te identificeren met een verhoogd risico op HVZ en dat non-HDL-c tweede keus is. Zowel apoB als non-HDL-c zijn beter in het identificeren van personen met een verhoogd risico op HVZ dan LDL-c.
- Recent is een schema/ algoritme ontwikkeld om op eenvoudige wijze onderscheid te kunnen maken tussen verschillende vormen van afwijkingen in de vetdeeltjes in het bloed. Wij deelden de deelnemers aan onze studie in op basis van dit schema. Ongeveer 40% van de deelnemers had afwijkingen in de samenstelling van de vetdeeltjes in het bloed. Deze personen hadden meer risicofactoren voor hart- en vaatziekten en meer atherosclerose; zij hadden een lagere ABI en hogere PWV en IMT. Bij sommige mensen was de stijfheid van het bloedvat groter (PWV hoger), terwijl bij andere vormen van afwijkingen in de vetdeeltjes de dikte van de bloedvatwand juist groter was (IMT hoger). De verschillende metingen lijken dus verschillende aspecten van het proces van aderverkalking te meten (vaatwandstijfheid versus vaatwanddikte). Verder onderzoek is nodig om te bepalen welke risicofactoren voor HVZ de minder gunstige uitkomsten van de diverse metingen van atherosclerose veroorzaken. Een andere belangrijke uitkomst van deze studie was dat het toepassen van het schema/ algoritme een groot aantal mensen identificeerde die een verhoogd risico op HVZ hadden.

Tot slot

Dank zij uw medewerking hebben wij dus belangrijke ontdekkingen gedaan over de relatie tussen risicofactoren voor hart- en vaatziekten en de niet-invasieve metingen van atherosclerose.

Op basis van deze resultaten menen wij dat de verschillende metingen zeker een bijdrage zouden kunnen leveren aan een betere voorspelling van het risico op hart- en vaatziekten, maar om deze conclusies te kunnen trekken moeten we eerst het vervolgonderzoek (de vragenlijst) afronden. Wij hopen dan ook dat u de vragenlijst volledig ingevuld aan ons terug wilt sturen in bijgevoegde antwoordenvolp, een postzegel is dus niet nodig.

Nogmaals veel dank voor uw medewerking!

Suzanne Holewijn,

Mede namen Prof. Dr. AFH Stalenhoef, Dr. J. de Graaf en dr. M. den Heijer.