

University of Groningen

Heart disease in women and men

van der Ende, Maaïke Yldau

DOI:
[10.33612/diss.103508645](https://doi.org/10.33612/diss.103508645)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
van der Ende, M. Y. (2019). *Heart disease in women and men: insights from Big Data*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.103508645>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHAPTER 12

Nederlandse samenvatting

INLEIDING

Hart- en vaatziekten zijn de oorzaak van 31% van alle sterfgevallen wereldwijd. In Nederland zijn hart- en vaatziekten de oorzaak van 25% van alle sterfgevallen bij mannen en van 26% van de sterfgevallen bij vrouwen. Het aantal leeftijd specifieke sterfgevallen aan hart- en vaatziekten is gedaald sinds 1970. Deze gunstige trend lijkt zich echter niet voort te zetten en het aantal mensen met risicofactoren, zoals overgewicht en diabetes, stijgt. Primaire preventie, in de zin van beschermende medicatie en levensstijl interventies en vroege detectie van hart- en vaatziekten zijn daarom essentieel.

In 1924, ontving Willem Einthoven de Nobelprijs voor de uitvinding van het electrocardiogram (ECG). Sinds die tijd zijn er veel andere technologieën ontwikkeld voor het diagnosticeren van hart- en vaatziekten, maar het ECG houdt hierin een centrale rol. Het ECG is onder andere belangrijk voor de interpretatie van het hartritme en geleidingsafwijkingen en voor de detectie van ischemie. ST-elevaties op het ECG zijn hoog sensitief voor de aanwezigheid van een acuut myocardinfarct en leidend voor verdere behandeling. Toch blijft een groot aantal hartinfarcten onopgemerkt. Hierdoor ontvangen individuen met een zogenaamd doorgemaakt stil hartinfarct geen secundaire preventie. Een hartinfarct bij vrouwen presenteert zich vaker met atypische klachten, zoals moeheid en misselijkheid in plaats van pijn op de borst. Het is dan ook beschreven dat vrouwen een groter risico lopen op het doormaken van een stil hartinfarct. Grote populatie studies met ECG-data maken het mogelijk om individuen met een doorgemaakt stil hartinfarct en bijhorende geslachtsverschillen te identificeren.

Linkerventrikelhypertrofie (LVH) is naast het hartinfarct een veelvoorkomende hart- en vaatziekte, waarbij het ECG wederom een belangrijke rol heeft ten aanzien van de detectie. De accurateheid van het ECG voor het aantonen van LVH is minder in vrouwen dan in mannen. De meeste huidige ECG-LVH criteria zijn gelijk voor mannen en vrouwen of hebben geen geslachtsspecifieke afkapwaarden. Dit suggereert dat er nog ruimte is voor verbetering in de detectie van LVH met het ECG. Concluderend heeft het ECG een centrale rol bij het aantonen van hart- en vaatziekten in de acute fase. Daarnaast is het ECG ook belangrijk voor het detecteren van (stille) hart- en vaatziekten op populatieniveau. Hierbij is het van belang om geslachtsverschillen te onderkennen.

DOEL VAN DIT PROEFSCHRIFT

Het eerste doel van dit proefschrift is om de huidige prevalentie en preventie van hart- en vaatzieken in de Noord-Nederlandse populatie te beschrijven. Het tweede doel is om in deze populatie de prevalentie, incidentie, voorspellers en uitkomsten van het stille hartinfarct te onderzoeken. Hierbij worden geslachtsverschillen in acht genomen. Vervolgens, worden er geslachtspecifieke ECG-LVH criteria gegenereerd met gelijke accuraatheid in vrouwen en mannen. Tot slot, worden mogelijke oorzakelijke verbanden onderzocht, tussen cardiovasculaire risicofactoren en LVH, bepaald door zowel ECG als beeldvorming.

Deel I: Prevalentie en preventie van hart- en vaatziekten en risicofactoren

In deel I van dit proefschrift is het voorkomen van hart- en vaatziekten in de Noord-Nederlandse bevolking beschreven. De huidige populatie is continu onderhevig aan veranderingen, zoals veranderingen in levensstijl en bevolkingssamenstelling, dit laatste bijvoorbeeld door de vergrijzing. Hedendaagse epidemiologische studies zijn daarom essentieel om de prevalentie en incidentie van hart- en vaatziekten in zowel mannen als vrouwen te kunnen bestuderen en tevens om geassocieerde determinanten zoals levensstijl, genetica en omgevingsfactoren te begrijpen. In hoofdstuk 2 wordt beschreven dat de ziektelast van hart- en vaatziekten in de ruim 160.000 deelnemers van de Lifelines cohortstudie enorm hoog is. Hart- en vaatziekten komen voor in 9% van de deelnemers onder de 65 jaar en in 28% van de deelnemers van 65 jaar en ouder. Bijna 3 op de 4 deelnemers heeft een of meerdere risicofactoren. In hoofdstuk 3 wordt binnen deze populatie gekeken naar de deelnemers met een dusdanig hoog hart- en vaatziekten risicoprofiel dat zij volgens de richtlijnen behandeld zouden moeten worden met preventieve medicatie, zoals bloeddrukverlagende middelen. De richtlijnen die hiervoor gebruikt zijn, zijn die van de "European Society of Cardiology" (ESC) en het "Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)". Wat opvalt is dat slechts ongeveer een derde deel van de individuen met hoog risico bloeddrukverlagende of lipiden verlagende medicatie ontving voor de eerste visite aan de Lifelines cohortstudie. Na deze visite, ontvingen alle deelnemers en de betreffende huisartsen, informatie over het risicoprofiel van de deelnemer. Er wordt gezien dat na de baseline visite, het aantal mensen dat behandeld wordt met bloeddrukverlagende medicatie aanzienlijk steeg. De gebruikte richtlijnen maken gebruik van een risico inschatting op basis van de "Systematic Coronary Risk Evaluation Project" (SCORE). Het is beschreven dat dit risico een onderschatting geeft, voornamelijk in jonge mensen en vrouwen. Het reële aantal deelnemers met een verhoogd risico, waarbij het noodzakelijk zou zijn om preventief te behandelen, zou dus nog hoger kunnen zijn dan wordt gerapporteerd in dit hoofdstuk. Voornamelijk

jonge deelnemers en vrouwen lopen hierdoor een risico. Naast preventieve medicatie, is het verbeteren van de levensstijl een belangrijk speerpunt in de primaire preventie van hart- en vaatziekten. Dit gaat gepaard met een belangrijke rol voor de overheid. Landelijke interventies, gericht op levensstijl determinanten, kunnen in de toekomst grote, snelle en kostenbesparende voordelen opleveren.

In hoofdstuk 4 is binnen de Lifelines populatie gekeken naar geslachts- en leeftijdsspecifieke ECG-karakteristieken. Van alle volwassen deelnemers (± 150.000) is een 12-kanaals ECG beschikbaar. In de gehele populatie zonder hart- en vaatziekten worden de voorkomende waarden beschreven van onder andere de P-golf en QRS duur, het PQ en QTc interval en de hartas. Geconcludeerd kan worden dat bij de beoordeling van het ECG, leeftijd en geslacht een belangrijke rol spelen. Tot slot, wordt de prevalentie van ECG-afwijkingen beschreven. Mannelijke deelnemers en deelnemers ouder dan 65 jaar laten vaker een afwijking op het ECG zien dan vrouwen of dan deelnemers tussen de 18 en 65 jaar.

In hoofdstuk 5 is rusthartslag als mogelijke causale risicofactor van hart- en vaatziekten onderzocht. In observationele studies is er een associatie aangetoond tussen rusthartslag en hart- en vaatziekten, maar versturende factoren kunnen hierbij een rol spelen. Mendeliaanse randomisatie (MR) analyses zijn ontworpen om een causaal verband aan te tonen tussen risicofactoren en uitkomsten in observationele data in de aanwezigheid van versturende factoren. Dergelijke analyses maken gebruik van genetische varianten. Deze genetische varianten worden willekeuring overgedragen van ouders naar hun kinderen en houden dus geen verband met de aanwezigheid van versturende factoren. Eerst wordt in dit hoofdstuk een meta-analyse van 100 genoombrede associatiestudies uitgevoerd met een totaal van 835,465 geïncludeerde individuen. Deze meta-analyse identificeert 495 genetische varianten die geassocieerd zijn aan rusthartslag, waarvan 276 nieuw zijn. Door het gebruiken van deze genetische varianten in MR-analyses, wordt vervolgens aangetoond dat er geen causaal verband bestaat tussen rust hartslag en coronaire hartziekte of een hartinfarct. De beschreven link tussen rustharstslag en hart- en vaatziekten is daarom meest waarschijnlijk een uiting van algemeen welzijn dan een marker van cardiovasculaire gezondheid.

Deel II: Stil hartinfarct

In deel II van dit proefschrift worden deelnemers van de Lifelines cohortstudie geïdentificeerd met tekenen van een doorgemaakt hartinfarct op het ECG, zonder dat ze hiervan op de hoogte zijn. Tijdens de baseline visite van Lifelines, ondergingen alle deelnemers die 18 jaar of ouder waren een 12-kanaals ECG. Op dit ECG werd, aan de hand van onder andere pathologische Q-golven, bepaald of iemand een hartinfarct had

doorgemaakt. In hoofdstuk 6 wordt de prevalentie van het stille hartinfarct bepaald. Ook wordt in dit hoofdstuk onderzocht of er geslachtsverschillen bestaan in de prevalentie van het stille hartinfarct. Daarnaast wordt bepaald of het stille hartinfarct geassocieerd is met overlijden. In hoofdstuk 7 wordt follow-up data van de Lifelines cohortstudie gebruikt. Tijdens de follow-up visite van Lifelines ondergingen alle deelnemers wederom een 12-kanaals ECG. Op deze manier kon bepaald worden welke deelnemers er gedurende de follow-up tijd, op basis van nieuwe ECG-veranderingen, een nieuw hartinfarct hadden doorgemaakt, zonder dat ze hier zelf van op de hoogte waren. In dit hoofdstuk wordt de incidentie van het stille hartinfarct beschreven en worden voorspellers en symptomen gerelateerd aan het stille hartinfarct. Ook wordt er wederom aandacht besteed aan geslachtsverschillen.

In deze hoofdstukken wordt beschreven dat ongeveer 1 op de 4 hartinfarcten niet wordt opgemerkt. Opvallend is dat de proportie van zowel de prevalentie als de incidentie van het aantal stille hartinfarcten, voornamelijk hoog is bij jonge mensen en vrouwen, dit suggereert dat zij ook een hoger risico hebben op de geassocieerde mortaliteit van het stille hartinfarct.

Het is beschreven dat in vrouwen een sterkere associatie is tussen lagere pijnsensitiviteit en het doormaken van een stil hartinfarct dan in mannen en dat bij vrouwen vaker de kleinere bloedvaten aangedaan zijn als oorzaak van een hartinfarct. Dit zijn bevindingen die zouden resulteren in het afwezig blijven van symptomen in vrouwen. Daarnaast speelt de houding van zowel de patiënt als de huisarts tegenover hart- en vaatziekten een rol. Vrouwen relateren pijn op de borst minder vaak aan hartziekte en tot voor kort richtte de opleiding van zorgprofessionals zich vooral op het herkennen van cardiale symptomen in mannen. Tegenwoordig is er steeds meer aandacht voor het 'vrouwenhart' en wordt er meer en meer onderzoek gedaan naar geslachtspecifieke ziekteprocessen, risico factoren, symptomen en uitkomsten van hart- en vaatziekten. Hopelijk zal dit in de toekomst resulteren in een vermindering van het aantal hart- en vaatziekten die onopgemerkt blijven.

Zowel in hoofdstuk 6 als 7 wordt beschreven dat klassieke cardiovasculaire risicofactoren, zoals roken en hypertensie, geassocieerd zijn met het stille hartinfarct. Het belang van het identificeren en preventief behandelen van deze risicofactoren wordt dus ook in deze hoofdstukken benadrukt. Vervolgonderzoek zal moeten plaatsvinden om uit te wijzen of screening naar risicofactoren, of naar het stille hartinfarct, op populatieniveau van waarde is.

Deel III: Linkerventrikelhypertrofie

In hoofdstuk 8 wordt de nauwkeurigheid van het ECG voor het detecteren van LVH bepaald en worden geslachtsspecifieke ECG-LVH criteria gegenereerd. Gebruik wordt gemaakt van beeldvormingsdata van de recente “UK Biobank imaging” studie, met beschikbare cardiale magnetische resonantie beeldvorming (CMR) en 12-kanaals ECG-gegevens van ongeveer 3,600 deelnemers. CMR is de gouden standaard voor het aantonen van LVH, de gepresenteerde sensitiviteit en specificiteit in dit hoofdstuk zijn hierdoor nauwkeuriger dan eerder gerapporteerde waarden op basis van echocardiografie.

De sensitiviteit van het ECG voor de detectie van LVH is laag, voornamelijk in vrouwen. LVH is gerelateerd aan morbiditeit en mortaliteit. Het is daarom van belang dat geslachtsspecifieke ECG-criteria gebruikt worden voor het zo goed mogelijk aantonen van LVH. De gepresenteerde geslachtsspecifieke ECG-LVH criteria lieten dezelfde sensitiviteit zien voor vrouwen en mannen en zijn de eerste criteria die zijn samengesteld door het gebruik van CMR-data.

In hoofdstuk 9 en 10 worden MR-analyses verricht om een causale relatie aan te tonen tussen hogere bloeddruk en een verhoogde linker ventrikel massa. Eerdere studies toonden een associatie tussen bloeddruk en linker ventrikel massa aan, echter deze leverden niet voldoende bewijs om een oorzakelijk verband aan te tonen. In hoofdstuk 9 wordt getest of genetische varianten, die geassocieerd zijn met cardiovasculaire risicofactoren, ook gerelateerd zijn aan QRS-amplitudes en aan QRS-duur op het ECG, als maat voor linker ventrikel massa. Daarnaast wordt onderzocht of QRS-amplitudes en duur ook causaal gerelateerd zijn aan ouderdom. Er wordt een oorzakelijk verband gevonden tussen hogere bloeddruk en hogere QRS-amplitudes, maar niet QRS duur. Opmerkelijk is dat er geen causaal verband wordt gevonden tussen QRS-parameters en ouderdom. Dit suggereert dat deze eerder beschreven relatie, in populaties met hart- en vaatziekten, waarschijnlijk gebaseerd is op andere risicofactoren dan de genetische component van QRS-amplitudes en duur zelf. Daarnaast kan de beschreven associatie ook gedreven worden door extreme gevallen (zoals een QRS duur >120ms), welke buiten de range van de genetische bepaalde variatie valt. In hoofdstuk 10 wordt de causale relatie tussen systolische bloeddruk en linker ventrikel massa nogmaals bevestigd. In 300 deelnemers van de “UK Biobank imaging” studie met CMR-data werden linker ventrikel contouren handmatig ingetekend en linker ventrikel massa, volumes, output en strain bepaald. De helft van deze deelnemers, heeft een lage genetisch risico score voor systolische bloeddruk en de andere helft een hoge. MR-analyses van systolische bloeddruk op LV-parameters laten een causale relatie zien tussen systolische bloeddruk en linker ventrikel massa en strain.

Tegenwoordig worden steeds meer genetische varianten geïdentificeerd die geassocieerd zijn met hart- en vaatziekten en risicofactoren. In de toekomst zal door het gebruiken van deze genetische varianten, individueel risico op hart- en vaatziekten beter kunnen worden ingeschat en zullen ook causale relaties achterhaald worden tussen (nieuwe) risicofactoren en ziekten door middel van MR-analyses. Daarnaast zijn nieuwe onderzoeksinitiatieven, waarin van duizenden individuen beeldvormingsdata verzameld wordt, van belang voor het bepalen van epidemiologische karakteristieken van hart- en vaatziekten of voor het bepalen van de hartfunctie voorafgaand aan het ontwikkelen van een ziekte.

CONCLUSIE

In dit proefschrift wordt beschreven dat primaire preventie en detectie van hart- en vaatziekten momenteel suboptimaal is. In Noord-Nederland is het aantal personen met hart- en vaatziekten groot en wordt het cardiovasculaire risicomanagement onderbenut. Er wordt aangetoond dat vrouwen een hoger risico lopen op het onopgemerkt doormaken van een hart- en vaatziekte. Bij vrouwen blijven hartinfarcten vaker onopgemerkt en zijn ECG-criteria voor het detecteren van LVH minder accuraat in vergelijking met mannen. Nieuwe ECG-LVH criteria, met gelijke accuraatheid in vrouwen en mannen, worden voorgesteld. Tot slot, wordt er een causaal verband beschreven tussen bloeddruk en LVH, maar niet tussen rusthartslag en coronaire hartziekten.

