Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/78812

File ID	78812
Filename	Samenvatting en conclusie

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Genetic and biochemical riks factors in coronary artery disease
Author	S.M. Boekholdt
Faculty	University of Amsterdam Faculty of Medicine
Year	2005
Pages	280
ISBN	90-9019174-7

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/220559

Copyright

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), other then for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Samenvatting en conclusie

Dit proefschrift beschrijft vanuit verschillende gezichtspunten, onderzoek naar de pathofysiologie van atherosclerose en haar belangrijkste klinische manifestatie: coronairlijden. Het onderzoek betreft ten eerste drie verschillende inhoudelijke aspecten van atherogenese: (1) lipiden, lipoproteïnes en apolipoproteïnes, (2) oxidatie and ontsteking, en (3) stolling en fibrinolyse. Ten tweede beschrijft het onderzoek binnen elk van deze velden onderzoek op drie verschillende niveaus: gen, eiwit en ziekte. In sommige hoofdstukken gebruiken we het nieuwe concept Mendeliaanse Randomisatie als een methode waarin klassieke en genetische epidemiologie elkaar ondersteunen en onderbouwen. In een aantal andere hoofdstuken, bestuderen we de relatie tussen eiwit concentraties en het risico op coronairlijden, genetische varianten en coronbairlijden, of de interactie tussen eiwit concentraties en genetische varianten voor het risico op coronairlijden. De betekenis van onze bevindingen voor het begrip over het ontstaan van atherosclerose en voor de preventie ervan, worden besproken.

Deel I: Lipiden, lipoproteïnes en apolipoproteïnes
Hoofdstuk 2 is een meta-analyse van genetische studies naar de relatie tussen drie varianten in het gen voor apolipoproteïne B (apoB), lipidenwaarden, en het risico op coronairlijden. Homozygoten voor het XbaI X+ allel hadden significant hogere LDL cholesterol (LDL-c) en apoB concentraties maar een verlaagd risico op coronairlijden. Homozygotie voor het signaal peptide deletie allel was geassocieerd met verhoogde LDL-c en apoB waardes en met een verhoogd risico op coronairlijden. Mensen die homozygoot waren voor the minst voorkomende allel van de EcoRI variant hadden significant lagere LDL-c waardes, maar hun risico op coronairlijden was niet veranderd. De drie onderzochte apoB varianten zijn geassocieerd met veranderde lipiden concentraties, maar niet noodzakelijkerwijs met een veranderd cardiovasculair risico. Deze resulatetn suggereren naast de directe relatie tussen de apoB concentratie, hypercholesterolemie en cardiovasculair risico, andere factoren zoals moleculaire varianten van apoB mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van atherosclerose.
In hoofdstuk 3 hebben we de waarde van lipiden en apolipoproteïnes vergeleken bij het voorspellen van toekomstige cardiovasculaire eindpunten. We deden een prospectieve nested case-controle studie nested in het EPIC-Norfolk cohort en bepaalden de concentraties LDL-c, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), apolipoproteïne A-I (apoA-I) en apoB. Vergeleken met LDL-c en HDL-c, de gouden standaard voor de behandeling van dyslipidemie en de aangeraden parameters voor risico voorspelling, waren serum concentraties apoA-I en apoB significant betere voorspellers van het risico op toekomstige cardiovasculaire eindpunten on deze groep schijnbaar gezonde mannen en vrouwen. Van alle onderzochte

parameters was de ratio apoB/A-I de sterkste voorspeller van cardiovasculair risico, zelfs na correctie voor LDL-c en HDL-c. Deze bevinding is een sterk argument voor het gebruik van apolipoproteïnes bij het voorspellen van cardiovasculair risico.
Hoofdstuk 4 beschrijft de relaties tussen varianten in het gen voor cholesteryl ester transfer protein (CETP), lipidenwaardes en het risico op coronairlijden. Onderzoek naar natuurlijk voorkomende varianten in het CETP gen heeft geleid tot talloze inzichten in de werking van de cholesterol stofwisseling. Deze relaties hebben mogelijk klinische relevantie omdat farmaceutische bedrijven remmers van CETP activiteit hebben ontwikkeld, en deze middelen verhogen het HDL-c. We concluderen dat verschillende genetische varianten van CETP geassocieerd zijn met veranderde CETP activiteit, veranderde HDL-c concntraties en mogelijk een veranderd risico op coronairlijden. Hoofdstuk 5 beschrijft een grootschalig onderzoek naar de relatie tussen de CETP TaqIB variant, HDL-c concentraties en het risico op coronairlijden. Het betreft een meta-analyse op individuele data afkomstig van 7 grote populatie studies en 3 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde pravastatine studies. Na correctie voor relevante cardiovasculaire risicofactoren hadden mensen met het B2B2 genotype 0.11 mmol/l hogere HDL-c waardes dan B1B1 homozygoten. Het B2 allel was bovendien geassocieerd met een significant lager risico op coronairlijden. Deze laatste associatie verdween na correctie voor HDL-c. Uit deze resultaten concluderen we dat de CETP TaqIB variant sterk geassocieerd is met HDL-c plasma concentraties, en als gevolg daarvan met het risico op coronairlijden. In hoofdstuk 6 onderzochten we opnieuw de relatie tussen CETP, HDL-c concentraties en het risico op coronairlijden, maar dit keer bekeken we CETP op eiwit niveau. Omdat eerder onderzoek suggereert dat het effect van CETP afhankelijk is van de metabole context, in het bijzonder van triglyceride waardes, hebben we in dit onderzoek ook gekeken naar effect modificatie door triglyceriden. In deze prospectieve case-controle studie die plaatsvond binnen het EPIC-Norfolk cohort, vonden we dat CETP waardes niet significant verschilden tussen cases en controles. Het risico op coronairlijden nam toe in de hogere CETP kwintielen, zodat mensen in het hoogste kwintiel een gecorrigeerde odds ratio van 1.43 hadden ten opzichte van degenen in het laagste kwintiel. Onder de mensen met triglyceride waardes onder de mediaan bestond geen relatie tussen CETP en het risico op coronairlijde, terwijl deze relatie sterk was onder mensen met hoge triglyceride waardes. We concludeerden dat hogere CETP concentraties geassocieerd zijn met een verhoogd risico op coronairlijden, maar alleen bij mensen met hoge triglyceride waardes. Zoals eerder beschreven bestaat er een omgekeerde correlatie tussen CETP waardes en HDL-c, en bovendien bestaat en een omgekeerde relatie tussen HDL-c en het risico op coronairlijden. Farmaceutische bedrijven zijn al jaren geleden begonnen met de ontwikkeling van CETP remmers, ervan uitgaande dat remming van CETP zou leiden tot hogere HDL-c waardes en een lager cardiovasculair risico. In hoofdstuk 7 vatten we de huidige

gegevens samen over remmers van CETP activiteit. Ten eerste beschrijven we resultaten van epidemiologische studies waaruit blijkt dat de relatie tussen CETP en HDL-c waarschijnlijk inderdaad geëxtrapoleerd kan worden naar het cardiovasculaire risico. Ten tweede vatten we de gegevens samen uit de eerste klinische studies met CETP remmers, en we speculeren over de mogelijke rol in de behandeling van dyslipidemie en de preventie van hart- en vaatziekten.

Part II: Oxidatie en ontsteking

Lipoproteïnes zijn atherogeen omdat ze de arteriële vaatwand penetreren, daar verschillende modificaties kunnen ondergaan, en vervolgens een zichzelf onderhoudend ontstekingsproces op gang brengen dat uiteindelijk leidt totde vorming van atherosclerose. Een van de eiwitten die lipoproteïnes modificeert in de vaatwand, is type II secretory phospholipase A2 (sPLA2). De activiteit leidt tot lipoproteins die beter binden aan proteoglycanen in de vaatwand, en daardoor langer in de vaatwand verblijven. Daarnaast zorgt sPLA2 gemedieerde hydrolyse van fosfolipiden voor het vrijkomen van lysofosfolipiden en vrije vetzuren die op hun beurt weer voorlopers zijn van ontstekingsmediatoren zoals leukotrienen en prostaglandins. Tenslotte zijn sPLA2 gemodificeerde LDL partikels gevoeliger voor oxidatie. In hoofdstuk 8 onderzochten we de relatie tussen serum concentraties van sPLA2 en het risico op toekomstig coronairlijden onder schijnbaar gezonde mannen en vrouwen. Mensen in het hoogste sPLA2 kwartiel hadden een verhoogd risico op coronairlijden, zelfs na correctie voor traditionele risicofactoren en CRP.

Gemodificeerde lipoproteïnes kunnen in de vaatwand een ontstekingsproces op gang brengen omdat sommige moleculaire patronen van gemodificeerde lipoproteïnes identiek zijn aan die van infectieuze pathogenen. Het aangeboren immuunsysteem gebruikt toll-like receptor-4 voor de herkenning van fosfatidyl choline, een molekuul dat voorkomt in de celmembraan van gram-negatieve bacteriëen zoals S. pneumoniae. Gemodificeerde lipoproteïnes kunnen deze molekulen ook exposeren en op die manier een ontstekingsproces op gang brengen. In hoofsstuk 9 onderzochten we of genetische varianten van toll-like receptor-4, waarvan bekend is dat ze de ontstekingsreactie op lipopolysaccharide inhalatie verzwakken, een effect hebben op het rsico op cardiovasculaire eindpunten. Onder mensen met bestaand coronairlijden hadden de dragers van zo'n genetische variant een verhoogd risico op cardiovasculaire eindpuneten. Behandeling met pravastatine leidde tot een omkering van deze relatie.

De op gang gebrachte ontstekingsreactie faciliteert vervolgens het binnetreden van witte bloedcellen, met name monocyten, in de vaatwand. De vaatwand zelf speelt een belangrijke rol in het regelmechanisme dat ervoor zorgt dat witte bloedcellen kunnen kleven aan endotheelcellen en vervolgens de subendotheliale ruimte kunnen binnengaan. Interleukine-8 is een van de cytokines die door endotheel tot expressie worden gebracht. Hoofdstuk 10 beschrijft de bevinding dat schijnbaar gezonde mensen met

verhoogde plasma concentraties van interleukine-8 een verhoogd risico op coronairlijden hebben. Een ander cytokine dat een rol speelt bij het ontstekingsproces dat atherosclerose faciliteert, is macrophage migration inhibitory factor (MIF). Het speelt waarschijnlijk ook een belangrijke rol bij de adhesie van leukocyten aan endotheel en het daarna binnentreden van de vaatwand. In hoofdstuk 11 beschrijven we de bevinding dat plasma concentraties van MIF geassocieerd zijn met een verhoogd risico op coronairlijden onder mensen die ogenschijnlijk gezond zijn.
Het ontstekingsaspect van atherosclerose krijgt de laatste jaren uitgebreide belangsteling. Met name het gebruik van C-reactive protein (CRP) in de klinische praktijk is een onderwerp waarover vele wetenschappelijke discussie worden gevoerd. Niemand twijfelt eraan dat CRP waarde hebben bij het voorspellen van toekomstige cardiovasculaire eindpunten. Tegenstanders vinden echter dat de toegevoegde waarde ten opzichte van traditionele risicofactoren slechts marginaal is. In hoofdstuk 12 hebben we de voorspellende waarde van CRP onderzocht als toevoeging aan traditionele risicofactoren bij het voorspellen van coronairlijden in een hedendaagse Westerse populatie.

Part III: Stolling en fibrinolyse
Klinische manifestaties van atherosclerose ontstaan door arteriële occlusie. De belangrijkste oorzaak hiervan is trombotische afsluiting na ruptuur of erosie van atherosclerotische plaque. De vorming van trombus ontstaat door de interactie tussen geactiveerde bloedplaatjes en het stollingssysteem. Geactiveerde plaatjes exposeren veel IIb/IIIa receptoren die fibrinogen vezels kunnen binden. Op die manier vormt zich een thrombus network. Verschillende studies hebben beschreven dat een genetische variant van glycoproteïne IIIa, een van de bestanddelen van de IIb/IIIa receptor, geassocieerd zou zijn met een verhoogd risico op atherotrombotische eindpunten. Echter, de resultaten van dergelijke studies zijn inconsistent. In hoofdstuk 13 hebben we onderzocht of deze inconsistentie verklaard kan worden door omgevingsfactoren. In deze studie zagen we dat dragers van het variant allel inderdaad een verhoogd risico hadden op atherotrombotische eindpunten, maar alleen als ze een hoge concentratie fibrinogeen hadden. Naast deze genetische variant in glycoproteïne IIIa bestaan er veel andere genetische varianten van hemostatische factoren waarover studies verschene zijn. Over het algemeen zijn de resultaten van studies naar de associatie tussen genetische varianten en een ziekte weinig consistent. Een belangrijke oorzaak hiervan zou de beperkte statistische power kunnen zijn. Om dit probleem te ondervangen hebben we in hoofdstuk 14 een meta-analyse gedaan van alle studies over de relatie tussen vier genetische varianten in vier hemostatische eiwitten en het risico op myocardinfarct. De factor V Leiden en prothrombine G20201A mutaties waren niet geassocieerd met het risico op myocardinfarct. Homozygotie voor het fibrinogeen -455A allel was geassocieerd met een verlaagd risico op myocardinfarct terwijl

het PAI-1 4G4G genotype geassocieerd was met een verhoogd risico. Zoals beschreven in hoofdstuk 13 kunnen omgevingsfactoren invloed hebben op de relatie tussen een genetische variant en een ziekte. De moleculaire interactie tussen factor XIII en fibrine vezels speelt een rol in de latere fase van trombus formatie. Een recente in vitro studie heeft aangetoond dat de factor XIII Val34Leu variant de dichtheid van de trombus structuur verhoogt, maar alleen bij hoge fibrinogeen concentraties. In hoofdstuk 15 hebben we onderzocht of deze in vitro bevinding ook op klinisch niveau relevant zou kunnenzijn. In een prosepctieve studie onder schijnbaar gezonde mensen was er geen aanwijzing voor een significante interactie tussen de factor XIII variant en fibrinogeenconcentraties voor het risico op toekomstig coronairlijden. Het is mogelijk dat deze studie niet voldoende statistische power had om een dergelijke interactie te kunnen aantonen.