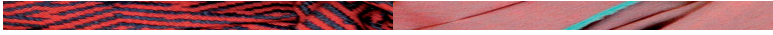


Hart- en vaatziekten:

Tweelingonderzoek naar de risicofactoren voor doodsoorzaak nummer één



Eco J.C. de Geus

Hart- en vaatziekten zijn in Nederland de belangrijkste doodsoorzaak en zijn verantwoordelijk voor ongeveer 35% van de totale sterfte in Nederland: circa 50.000 gevallen per jaar, ongeveer gelijk verdeeld over mannen en vrouwen. ‘Hart- en vaatziekten’ is de verzamelnaam voor een aantal verschillende aandoeningen. Bij een *hartinfarct* kan de hartspier door zuurstoftekort en celsterfte niet meer goed functioneren. De oorzaak is dat één van de kransslagaders die het hart van zuurstof voorzien, volledig wordt afgesloten. Bij een afsluiting van een bloedvat in of naar de hersenen is er sprake van een *herse-ninfarct* of beroerte. Door een tijdelijke afsluiting in de hersenen kan een zogenaamde TIA (*transient ischaemic attack*) optreden, die een (tijdelijk) verlies van de zintuigelijke waarneming, spiercontrole of spraak kan veroorzaken. We spreken van *hartfalen* als de pompfunctie van het hart tekortschiet, waardoor klachten ontstaan. Wanneer de elektrische stimulatie van de hartspier wordt verstoord, kunnen ritmestoornissen (aritmie) optreden die tot een *acute hartstilstand* (*sudden death*) kunnen leiden. Bij een *aneurysma* is een slagader plaatselijk verwijd. Deze kan dan scheuren, waardoor de patiënt in enkele minuten kan doodbloeden.

193

Aderverkalking

Het hart is een spier die werkt als een pomp. Per minuut gaat er vier à vijf liter bloed doorheen. Zoals alle spieren, heeft ook het hart zuurstof nodig. Die krijgt het uit de kransslagaders: slagaders die als een krans om het hart heen liggen. Zolang die slagaders van binnen mooie gladde wanden hebben, is er niets aan de hand. Problemen ontstaan als de kransslagaders van binnen dichtslibben. Waar een sterke bloedstroom is, blijven de vaten meestal wel schoon, maar in de bochten komen kleine wervelingen voor, vergelijkbaar

met die in rivierbochten. Daar kunnen beschadigingen ontstaan waar vettig cholesterol aan vast gaat zitten, dat zich in de wand verspreidt. Dit veroorzaakt een reactie van het afweersysteem: afweercellen vol vetten ('schuimcellen') hopen zich op in de wand, die daardoor gaat verkalken. We noemen zo'n opeenhoping een plak (plaque) en de vorming ervan slagaderverkalking (atherosclerose). Door de verkalking wordt de kransslagader nauwer. Langs een verkalkte slagader kan minder bloed stromen, waardoor het hart minder zuurstof krijgt dan het op een bepaald moment nodig heeft. Dit is als eerste merkbaar bij inspanning of emoties, als het hart harder moet werken en extra zuurstof nodig heeft. De patiënt voelt dan vermoeidheid en/of pijn op de borst, ofwel *angina pectoris* of hartkramp. Als de slagaderverkalking voortschrijdt, kan een barst in de vaatwand ontstaan die leidt tot een klontering van bloedplaatjes (trombose). Uiteindelijk leiden deze (losgeraakte) bloedpropjes tot een hersen- of hartinfarct.

Slagaderverkalking kan al op jonge leeftijd beginnen, maar het duurt jaren voordat er daadwerkelijk hart- en vaatproblemen ontstaan. Meer dan 88% van de mensen die aan hart- en vaatziekten sterven, zijn ouder dan 65. Op oudere leeftijd neemt het risico echter snel toe en leeftijd is dan ook een eerste belangrijke risicofactor. Sekse is een tweede risicofactor: er sterven iets meer mannen dan vrouwen aan hart- en vaatziekten. Dit verschil tussen de seksen neemt overigens na de menopauze af en boven de 80 jaar sterven er zelfs meer vrouwen aan hart- en vaatziekten dan mannen. Leeftijd en sekse worden vaak 'onveranderlijke' risicofactoren genoemd. Daartegenover staan een aantal risicofactoren waaraan door medicatie of verandering van leefgewoonten wel iets valt te doen. De belangrijkste 'veranderlijke' risicofactoren die door leefgewoonten kunnen worden beïnvloed zijn roken, gebrek aan lichaamsbeweging, overgewicht en psychische stress. Risicofactoren die met medicatie kunnen worden behandeld, zijn een hoge bloeddruk (hypertensie), een hoog cholesterolgehalte en suikerziekte (diabetes mellitus). Veel risicofactoren voor hart- en vaatziekten komen nogal eens in combinatie voor en zijn in combinatie ook veel gevaarlijker. Een combinatie van hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte en weinig lichaamsbeweging geeft bijvoorbeeld een hoger risico dan de simpele optelsom van de risico's van elk van deze factoren afzonderlijk.

In het bovenstaande rijtje ontbreekt nog een heel belangrijke risicofactor: erfelijkheid. Daarbij kan sprake zijn van een aangeboren stoornis in de ontwikkeling van hart of bloedvaten, zoals gaten tussen de hartkamers of hartboezem, een verkeerde vaataansluiting, afwijkingen aan de hartkleppen of afwijkingen of vernauwingen van de hartslagader. Jaarlijks komen in Nederland naar schatting ongeveer 1.500 kinderen met een aangeboren hartafwijking ter wereld. Naast een erfelijke oorzaak voor hartafwijkingen bij jonge kinderen

bestaat reeds lang het sterke vermoeden dat erfelijke factoren ook een rol spelen bij het ontstaan van slagaderverkalking op latere leeftijd. Dit vermoeden is in de afgelopen twintig jaar met behulp van tweeling- en familieonderzoek volledig bevestigd. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen beschreven.

Tweelingonderzoek naar hart- en vaatziekten

Zweedse tweelingonderzoekers van het beroemde Karolinska Instituut hebben gedurende 36 jaar meer dan 20.000 tweelingparen gevolgd. Omdat alle deelnemers toestemming hadden gegeven om hun gegevens te laten koppelen aan het geboorte- en sterfteregister, konden de onderzoekers achterhalen wie aan hart- en vaatziekten was gestorven. De kans dat een mannelijke eeneiige tweeling aan hartziekte overleed was acht keer groter dan normaal wanneer zijn tweelingbroer voor het 55^{ste} levensjaar ook aan deze ziekte was overleden. Bij de twee-eiige tweelingen was die kans ‘slechts’ drie keer zo groot. Bij de vrouwen was het relatieve sterfterisico van eeneiige tweelingen vijftien keer groter dan normaal wanneer de tweelingzus voor haar 65^{ste} aan hartziekte was gestorven. Bij twee-eiige tweelingen was de kans weer ‘slechts’ drie keer zo groot. Dat patroon van bevindingen bij eeneiige en twee-eiige tweelingen duidt op erfelijkheid van hart- en vaatziekten. De erfelijkheidsschatting voor sterfte door hart- en vaatziekten lag tussen de 57% op jongere leeftijd en 38% op oudere leeftijd. De rol van de genen neemt dus geleidelijk aan af naarmate men ouder wordt, maar blijft ook dan van grote betekenis.

Deze cijfers bevestigen wat veel mensen uit eigen ervaring al weten: hart- en vaatziekten zitten ‘in de familie’. Overerving van risicogenen speelt daarbij een centrale rol. Voor een deel is deze erfelijkheid te verklaren door mutaties in een paar genen die een sterk effect hebben op één van de risicofactoren. Voor de bloeddruk zijn tenminste vijf vormen van dit type overerving bekend. Bij de ziekte van Liddle, bijvoorbeeld, is er door een mutatie in een gen voor natriumkanalen in de nieren een veel te grote zoutopname die, zonder behandeling, leidt tot een sterk verhoogde bloeddruk. Ook voor het cholesterolgehalte zijn een aantal aandoeningen beschreven (familiale hypercholestermie) die tot een zeer hoog cholesterolgehalte leiden door mutaties in één enkel gen, zoals genen die betrokken zijn bij de aanmaak, het transport en de opname van cholesterol. Ook een klein deel van de type 2-diabetespatiënten is drager van mutaties in één enkel gen, bijvoorbeeld het gen voor het enzym glucokinase of andere zogenaamde MODY-genen (MODY staat voor *maturity-onset diabetes of the young*). Tenslotte kunnen zeldzame defecten in genen voor stollingsfactoren, zoals de ‘Factor V Leiden’ (vernoemd naar de stad

waar hij is ontdekt), leiden tot al te gemakkelijk stollen van het bloed en dus tot een groter risico op trombose.

Bovengenoemde genetische afwijkingen, hoe ingrijpend ook, zijn relatief zeldzaam en spelen net als aangeboren hartafwijkingen slechts een kleine rol in de erfelijkheid van hart- en vaatziekten in de totale bevolking. Het grootste gedeelte van de genen die van invloed zijn op hart- en vaatziekten hebben slechts een bescheiden effect op één of meerdere risicofactoren. Pas de combinatie van ongunstige varianten van een groot aantal van die genen levert dan een duidelijk erfelijk risico op. Met tweelingonderzoek kan de totale bijdrage van deze risicogenen aan elk van de verschillende risicofactoren worden vastgesteld. Hieronder komen achtereenvolgens de belangrijkste risicofactoren aan bod en wordt besproken welke rol erfelijke factoren daarbij spelen. Tabel 1 geeft een overzicht van de erfelijkheidsschattingen uit het Nederlands tweelingonderzoek.

Roken

Rokers hebben twee tot vier keer zoveel kans op hart- en vaatziekten als niet-rokers. Door het roken komen veel schadelijke stoffen in het bloed terecht, waaronder nicotine. Nicotine maakt de binnenkant van de bloedvaten ruw en gevoeliger voor het type ontstekingsreacties dat tot plakvorming in de slagader leidt. Door de koolmonoxide in rook zijn er meer rode bloedcellen nodig voor het zuurstoftransport. Meer rode bloedcellen en bloedplaatjes in het bloed maken dat het bloed stroperiger wordt en makkelijker propjes vormt. Roken zorgt er ook voor dat de bloedvaten wat extra dicht worden geknepen en verhoogt daarmee de bloeddruk. Tenslotte beïnvloedt roken het bloedgehalte van schadelijke en beschermende stoffen (homocysteïne en HDL-cholesterol).

Ondanks alle aandacht voor de gevaren van roken, dat tevens de belangrijkste risicofactor voor longkanker is, blijven veel mensen roken. Na een sterke daling van het aantal rokers (vooral bij mannen) in de vorige eeuw blijft het percentage rokers hangen op 30% van de mannen en 25% van de vrouwen. In het vorige hoofdstuk is de erfelijkheid van rookgedrag uitgebreid besproken. Zoals blijkt uit de Tabel 1 op pagina 206 zijn er verschillende genen die mensen aanzetten tot roken of die het ze moeilijk maakt ermee te stoppen. Omdat roken schadelijk is voor de vaten, dragen deze genen indirect bij aan de erfelijkheid van hart- en vaatziekten. Gelukkig zijn er verschillende succesvolle therapieën om mensen te laten stoppen met roken. Dit geeft duidelijk aan dat een erfelijke invloed op een risicofactor niet betekent dat deze risicofactor 'onveranderlijk' is. Wel zou een beter begrip van de erfelijkheid van

roken kunnen helpen om betere en meer op de persoon toegesneden therapieën te ontwikkelen.

Te weinig lichaamsbeweging

Ten opzichte van mensen die helemaal niet aan lichaamsbeweging doen, hebben regelmatige sporters 40% minder kans op hart- en vaatziekten. Hoe vaker en intensiever er wordt gesport, hoe geringer het risico. Zelfs regelmatig fietsen of wandelen levert echter al gezondheidswinst op. Lichaamsbeweging voorkomt hart- en vaatziekten op meer dan één manier. Het gaat overgewicht tegen, verlaagt het cholesterol, de bloeddruk en de hartslag en maakt de spieren gevoeliger voor insuline (dit gaat suikerziekte tegen). Naar men vermoedt, heeft lichaamsbeweging ook gunstige effecten op het afweersysteem en de stolling.

Op dit moment voldoet slechts 50% van de Nederlanders boven de twaalf jaar aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen. Voor jongeren tot achttien jaar schrijft deze norm minimaal één uur matig intensieve lichamelijke activiteit voor (bijvoorbeeld fietsen) en vanaf achttien jaar minimaal een half uur matig intensieve activiteit op tenminste vijf dagen van de week. In het Nederlands Tweelingen Register (NTR) is onderzoek gedaan naar de erfelijkheid van sportgedrag bij zowel jongeren als volwassenen. Tot het vijftiende jaar blijken genen niet zo belangrijk te zijn bij sportgedrag, terwijl gezinsinvloeden juist van grote invloed zijn. Ouders bepalen in grote mate het sportgedrag van hun kinderen, bijvoorbeeld door ze wel of niet op een sportclub te laten gaan en het sportgedrag al dan niet actief aan te moedigen. Vanaf de leeftijd van vijftien jaar neemt de invloed van het gezin echter af en spelen genen een steeds belangrijkere rol. Rond het negentiende levensjaar wordt meer dan 80% van de verschillen tussen mensen in sportgedrag bepaald door genen. In de volwassenheid neemt de invloed van genen weer af tot ongeveer 60%. Gegevens van duizenden volwassen tweelingen uit Australië, Denemarken, Finland, Groot-Brittannië, Noorwegen en Zweden laten vrijwel dezelfde resultaten zien.

Sporten is dus op volwassen leeftijd sterk erfelijk bepaald gedrag. Gedeeltematig lijkt dat te komen door een verschil in aanleg voor sport: als je er op erfelijk gronden goed in bent, is het misschien leuker om te doen. Daarnaast kunnen er erfelijke verschillen zijn in de effecten van sporten op het psychische welbevinden; sporters voelen bij het sporten mogelijk overwegend positieve effecten (ontspanning, afleiding), terwijl bij niet-sporters vooral de negatieve effecten (pijn, vermoeidheid, nog lang buiten adem) op de voorgrond staan. Ook hier geldt weer dat een beter begrip van de erfelijkheid van sportgedrag zou kunnen helpen meer mensen aan het bewegen te krijgen.

Hoge bloeddruk

De bloeddruk bestaat uit twee waarden. De hoogste druk (bovendruk) ontstaat als het hart zich samentrekt en het bloed met kracht in de grote slagaderen perst. Daarna neemt de bloeddruk weer af om zijn laagste waarde, de onderdruk, te bereiken als het hart zich ontspant. Met iedere hartslag schommelt onze bloeddruk tussen deze twee uitersten. De normale bloeddruk van een jonge volwassene is 120/80, uitgedrukt in millimeters kwikdruk (mmHg). Een verhoogde bloeddruk betekent dat zowel de bovendruk als de onderdruk langdurig hoger zijn dan normaal. Men spreekt bij volwassenen van hoge bloeddruk (hypertensie) bij getallen boven 140 (bovendruk) en 90 (onderdruk) of wanneer medicatie gebruikt wordt voor hoge bloeddruk. Boven de zestig jaar geldt een waarde van 160/90 als grens voor een verhoogde bloeddruk. Van de volwassenen heeft ongeveer 25% een verhoogde bloeddruk. Boven de 150 mmHg is de kans op een herseninfarct of -bloeding vijf keer zo hoog en die op een hartinfarct drie keer zo hoog. De oorzaak is dat door te hoge bloeddruk de vaatwanden eerder beschadigen en als ze eenmaal beschadigd zijn, ook eerder zullen uitrekken en scheuren. Omdat het hart bij een hoge bloeddruk langdurig tegen een te hoge weerstand in moet pompen is hoge bloeddruk ook een belangrijke oorzaak van hartfalen. Door de hoge bloeddruk wordt de hartspier eerst dikker en vervolgens stijver; daardoor gaat steeds meer kracht verloren. Uiteindelijk komt de pompfunctie van het hart in gevaar. Bij inspanning kan niet voldoende bloed worden rondgepompt. De bloedvaten van en naar de longen kunnen overvol raken waarbij bloedvocht naar de longen lekt ('vocht achter de longen').

198

In het onderzoek naar hart- en vaatziekten van het NTR spelen bloeddrukmetingen een belangrijke rol. We gebruiken daarbij altijd een automatische bloeddrukmeter omdat de metingen vaak enige malen binnen een korte tijd herhaald moeten worden. Automatische metingen hebben het voordeel dat ze zonder tussenkomst van een arts of verpleegkundige gedaan kunnen worden. Het is bekend dat mensen soms zo gespannen raken van een bloeddrukmeting bij de dokter dat hun bloeddruk flink kan stijgen. Dit noemt men ook wel 'witte-jas-hypertensie'. De gemiddelde waarde van – bijvoorbeeld – drie automatische metingen gedurende tien minuten rustig zitten is hier veel minder gevoelig voor. De meest betrouwbare waarde verkrijgen we als mensen een dag lang met een draagbare ('ambulante') bloeddrukmeter lopen, die elk half uur automatisch een meting verricht.

In het NTR-onderzoek is tot dusver bij 1577 personen uit 648 tweelingfamilies de bloeddruk gemeten in vijf verschillende onderzoeken, tussen 1986 en 2003. Bij het laatste onderzoek werd gebruikgemaakt van ambulante bloeddrukmeters. Van deze tweelingen en hun broers en zussen zijn 431 mensen

twee of meer keer door ons gemeten, soms met een tussenliggende periode van wel vijftien jaar. Uit dit onderzoek blijkt dat de bijdrage van erfelijke factoren aan bloeddrukverschillen tussen mensen over de jaren heen verrassend constant blijft. 46% tot 67% van de verschillen werd in ons onderzoek door genen verklaard. Uit het internationale onderzoek komen vergelijkbare schattingen van rond de 55% naar voren. Het herhalen van de bloeddrukmetingen bij dezelfde mensen liet tevens zien dat dezelfde genen die in de adolescentie al van belang waren ook op volwassen leeftijd de bloeddruk blijven beïnvloeden.

Hoog cholesterolgehalte

Cholesterol is een belangrijke bouwstof voor het lichaam. Het is een vetachtige stof die in alle lichaamscellen en in het bloed terug te vinden is. Cholesterol zit in veel voedingsmiddelen en kan ook door de lever worden aangemaakt. Als het totale cholesterolgehalte in het bloed een waarde van 6,5 mmol per liter bloed overstijgt, spreken we van een verhoogd cholesterolgehalte. Dit is een grote risicofactor voor hart- en vaatziekten gebleken. Echter niet alle vormen van cholesterol zijn schadelijk. Het cholesterol in het bloed is onder te verdelen in twee soorten: cholesterol gekoppeld aan Hoge Dichtheid Lipoproteïne (HDL) en cholesterol gekoppeld aan Lage Dichtheid Lipoproteïne (LDL). LDL-cholesterol gekoppeld wordt wel 'slecht' cholesterol genoemd, omdat het cholesterol laat ophopen in de beschadigingen in de wanden van bloedvaten. Het 'goede' HDL-cholesterol zorgt juist voor de verwijdering van cholesterol uit de vaatwand en voor de afvoer van cholesterol via de ontlasting. Een combinatie van een te laag HDL-cholesterolgehalte en een te hoog totaal cholesterolgehalte verviervoudigt het risico op hart- en vaatziekten. HDL-cholesterol moet bij voorkeur boven de 0,9 mmol per liter zijn. Ongeveer 12% van de volwassenen heeft een verhoogd totaal cholesterolgehalte of gebruikt daar medicatie voor. Mannen hebben vaker (20%) een te laag gehalte van het beschermende HDL-cholesterol dan vrouwen (5%).

Bij cholesterol speelt leeftijd een belangrijke rol: naarmate mensen ouder worden, wordt hun cholesterolgehalte hoger. Maar op iedere leeftijd worden de verschillen in het cholesterolgehalte tussen mensen voor een groot deel bepaald door erfelijke factoren. Verschillen in zowel het 'slechte' LDL-cholesterol als het 'goede' HDL-cholesterol zijn voor de helft tot driekwart erfelijk bepaald. Daarnaast spelen ook niet-erfelijke factoren een rol, waaronder de samenstelling van het dieet. Het is bekend dat gezonde en gevarieerde voeding kan helpen het cholesterolgehalte te verlagen. Daarbij moet voedsel met veel cholesterol worden vermeden, zoals rood vlees, gevogelte, vis, eieren, melk, kaas, yoghurt en alle andere soorten vlees en zuivelproducten. In plaats

daarvan moeten volkorenproducten, verse groenten en fruit worden gebruikt. De Hartstichting heeft berekend dat met een ingrijpende verandering in het voedingspatroon waardoor de gehele bevolking zou voldoen aan de richtlijnen voor de inname van verzadigd vet, transvet, groente, fruit en vis, ruim 46.000 (23%) ziektegevallen en ruim 8.000 (18%) sterfgevallen kunnen worden voorkomen. De effecten op de totale levensverwachting uitgaande van een gemiddelde veertigjarige zou dan met 1,2 jaar toenemen.

Deze cijfers zijn hoopvol en geven aan dat een sterke verandering van leefgewoonten kan helpen. Toch wordt uit de hoge erfelijkheidschatting duidelijk dat er dan mogelijk nog steeds grote verschillen tussen mensen blijven bestaan.

Overgewicht

Overgewicht en ernstig overgewicht (ook wel obesitas genoemd) worden vastgesteld aan de hand van de *body mass index* (BMI). De BMI wordt berekend als het gewicht in kilo's gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters. Bij een BMI van 25 tot 30 is sprake van overgewicht en bij een BMI van boven de 30 spreken we van obesitas. Onder Nederlandse volwassenen is bij ongeveer 10% sprake van obesitas. Verontrustend is dat dit percentage geleidelijk aan het verschuiven is en dat ook bij jongeren steeds vroeger ernstig overgewicht wordt geconstateerd.

Overgewicht is om meerdere redenen een risicofactor. In de eerste plaats blijkt vetweefsel niet alleen maar een passieve opslagplaats van energie te zijn. Vetweefsel scheidt stoffen uit die een rol spelen bij slagaderverkalking door hun invloed op ontstekingsreacties, stolling/ontstolling en schade aan de vaatwand. Het blijkt hierbij ook van belang waar het vetweefsel zit: vet op de buik ('appel') scheidt meer van deze ongunstige stoffen uit dan vet op de dijbenen ('peer'). Gezonde, dat wil zeggen niet te zeer gevulde vetcellen scheiden ook gunstige stoffen uit zoals adiponectin. Adiponectin is een stof die het afweersysteem remt en daarmee slagaderverkalking tegengaat. Merkwaaardig genoeg blijkt de uitscheiding van dit beschermende adiponectin juist minder te worden als de vetcellen te zeer gevuld raken, zoals bij mensen met overgewicht. Naast deze rechtstreekse effecten op slagaderverkalking geeft overgewicht een verhoogde kans op suikerziekte, hoge cholesterolwaarden en een hoge bloeddruk.

In het vorige hoofdstuk is de erfelijkheid van het lichaamsgewicht besproken. Zoals blijkt uit Tabel 1 op pagina 206 is de invloed van genen op het gewicht en de vetverdeling aanzienlijk. Net als voor cholesterol kan een verandering in de voeding – niet alleen gezonder en gevarieerder, maar vooral ook minder eten – helpen om overgewicht tegen te gaan. Dit is reeds lang

bekend en een groot deel van de mensen probeert ook om niet teveel aan te komen. Toch laat ook recent tweelingonderzoek nog steeds hoge erfelijkheidschattingen zien. Zeer waarschijnlijk gaat het de ene persoon op grond van erfelijke aanleg dus makkelijker af om op gewicht te blijven dan de ander.

Diabetes

Suikerziekte of diabetes is een chronische stofwisselingsaandoening waarbij het bloedsuikergehalte ontregeld is. De oorzaak is tweeledig: òf de insulineproducerende cellen (bèta-cellen) in de alvleesklier maken onvoldoende insuline aan, òf de weefsels reageren onvoldoende op de aangemaakte insuline. Een combinatie van beide defecten kan ook voorkomen. Als na een maaltijd de suikerspiegel in ons bloed stijgt, gaat de bèta-cel in de alvleesklier meer insuline maken. Deze insuline zorgt ervoor dat de suiker als brandstof in onze spieren en andere weefsels wordt opgenomen en de bloedsuikerspiegel weer daalt. Als de bèta-cel niet goed werkt, zal er onvoldoende insuline worden gemaakt, waardoor het bloedsuiker hoog blijft. Als de lichaamscellen minder gevoelig zijn voor insuline dan normaal, wordt suiker niet goed opgenomen door de weefsels (vooral spieren) en blijft het bloedsuiker ook hoog.

Er zijn twee vormen van diabetes. Type 1 diabetes wordt vaak 'jeugddiabetes' genoemd, omdat deze aandoening meestal ontstaat vóór het dertigste levensjaar. Type 2 diabetes kwam oorspronkelijk vooral voor bij mensen boven de veertig jaar, maar komt de laatste jaren steeds vaker en op steeds jongere leeftijd voor. Diabetes wordt vastgesteld aan de hand van de bloedsuikerspiegel na een nacht vasten; bij een zogenaamde 'nuchtere' waarde van boven de 6 mmol/liter is er sprake van diabetes. Het totaal aantal diabeten in Nederland wordt op 600.000 personen geschat, waarvan 85% type 2 diabetes heeft. Verontrustend is de toename – bijna een verdubbeling – van het aantal bekende gevallen in de laatste dertig jaar. Diabetes is, na leeftijd, de sterkste voorspeller voor het krijgen van hart- en vaatziekten. Diabetespatiënten hebben een twee tot viermaal hogere kans op hart- en vaatziekten dan personen zonder diabetes. De kans op overlijden na een eerste infarct is ook tweemaal zo groot. Daarnaast kan diabetes gepaard gaan met veel complicaties, zoals ernstige oogaandoeningen en vaat- en nieraandoeningen, die de levensverwachting en de kwaliteit van leven sterk kunnen beïnvloeden.

Veel hoop is gevestigd op een beter inzicht in het ontstaan van diabetes door informatie uit het genetische onderzoek. Het is al bekend dat erfelijkheid een rol speelt bij te hoge waarden van een nuchter bloedsuikergehalte en insulinegehalte. De vraag is echter of dit komt door een effect van genen op de gevoeligheid van de bèta-cellen in de alvleesklier, op de gevoeligheid van de weefsels voor insuline, of op beide. Op dit moment wordt een grootschalig

Nederlands tweelingonderzoek verricht naar de erfelijkheid van deze twee functies.

Andere risicofactoren: stolling, hartsturing en stress

De bovenstaande risicofactoren (roken, weinig lichaamsbeweging, hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte, overgewicht en diabetes) zijn het meest bekend en het best onderzocht. Daarnaast zijn er nog een aantal andere risicofactoren waarvan het belang voor hart- en vaatziekten steeds duidelijker wordt, zoals een verstoorde bloedstolling, veranderingen in de sturing van de hartspier door het autonome zenuwstelsel, en persoonlijkheid en psychische stress. De rode lijn die door deze risicofactoren loopt is opnieuw dat ze allemaal een sterke erfelijkheid vertonen.

Bloedstolling: De bloedstolling is een van de meest ingewikkelde processen in het lichaam. Er zijn heel veel eiwitten bij betrokken, die elkaar met een soort sneeuwbaaleffect beïnvloeden. Deze eiwitten zorgen voor een goede balans van de snelle stolling die nodig is bij beschadiging van de bloedvaten en de constante ontstolling die nodig om het bloed niet te stroperig te maken om door alle vaten te stromen. Wij onderzochten drie cruciale factoren in de stolling en ontstolling (fibrinogeen, Von Willebrand-factor en *tissue plasminogen activator*) en vonden een duidelijk erfelijk effect op het bloedgehalte van deze factoren. Dat blijkt ook te gelden voor de maar liefst 56 andere stollings- and ontstollingsfactoren die tot nu toe wereldwijd door genetici zijn onderzocht. Tezamen leidt dit tot een erfelijkheid voor trombose van 60%.

Hartsturing: Het is bekend dat een hoge bloeddruk een risico vormt. Minder bekend is dat ook een hoge hartslag een risicofactor voor hart- en vaatziekten kan zijn. De oorzaak is waarschijnlijk tweeledig. Ten eerste stroomt het bloed in een traag kloppend hart op een gelijkmatiger manier door de kransvaten in het hart, hetgeen stolselvorming kan tegengaan. Ten tweede is een lage hartslag vaak een uiting van een gunstige balans in de aansturing van het hart door de zenuwen. Het hart wordt aangestuurd door twee zenuwen. De parasympatische zenuw, ook wel het 'rempedaal' genoemd, is actief in rust en verlaagt de hartslag; de sympatische zenuw, ook wel 'het gaspedaal' genoemd, is actief bij opwinding en sport en verhoogt de hartslag. Bij de meeste mensen is in rust het rempedaal iets meer ingedrukt en het gaspedaal iets minder. Dit geeft elektrische stabiliteit aan het hart en kan helpen hartritmestoornissen te voorkomen, waaronder stoornissen die tot een acute hartstilstand kunnen leiden. Bij sommige mensen kan echter het gaspedaal in rust te veel ingedrukt zijn of het rempedaal te weinig.

Aan de Vrije Universiteit is een ambulante meetstelsel ontwikkeld dat de hartslag en de activiteit van de sympatische en parasympatische hartsturing kan meten. Dit is een klein kastje dat aan een riem kan worden meege dragen en tijdens de gewone dagelijkse bezigheden de metingen kan uitvoeren. In ons tweelingonderzoek constateerden we dat circa 50% van de verschillen tussen mensen in de hartslag en in de activiteit van beide hartzenuwen wordt verklaard door erfelijke invloeden. Dat geldt voor de rusthartslag tijdens de slaap, maar ook voor de hartslag tijdens zitten op het werk of 's avonds voor de TV. Opvallend daarbij was wel dat de erfelijke invloed op het indrukken van het gaspedaal en het rempedaal van het hart in levensechte situaties groter blijkt te zijn dan wanneer deze wordt gemeten in het laboratorium of bij de dokter. Ambulante metingen in levensechte situaties vormen dus een belangrijke aanvulling op eenmalige laboratoriummetingen.

Stress: Stress speelt een belangrijke rol bij de acute fase van hartziekte. Niet zelden wordt een plotseling hartinfarct voorafgegaan door sterke emoties. De oorzaak is dat bij emotie, net als bij inspanning, het hart plotseling harder moet werken, dat het bloed wat stolbaarder wordt en de elektrische stabiliteit even wat vermindert. Bij een kwetsbaar hart kan dit net de druppel zijn die de emmer doet overlopen. Daarnaast speelt stress mogelijk ook een rol bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. Sommige mensen hebben een manier van leven die hen voortdurend voortjaagt en met iedereen in conflict brengt (type A-gedrag), terwijl anderen juist nooit protesteren, van iedereen alles maar slikken en zodoende voortdurend het gevoel hebben op de tenen te moeten lopen (type D-gedrag). Beide groepen hebben relatief vaak gevoelens van cynisme, agressie of vijandschap ten opzichte van personen of instanties. De type A-patiënt uit dit door te ageren en de type D-patiënt uit het niet, maar vreet zichzelf als het ware op (de 'binnenvetter'). Zowel type A- als type D-gedrag blijken het risico op hart- en vaatziekten te verhogen. Tweelingonderzoek wijst verder duidelijk uit dat er erfelijke invloeden zijn op het type A- en type D-gedrag, net als op de meeste andere aspecten van het temperament.

203

De combinatie van erfelijke aanleg en herhaalde blootstelling aan stress kan ook leiden tot langdurige stemmingsklachten van angstige of depressieve aard. Die stemmingsklachten gaan vaak gepaard met lichamelijke stressreacties die weer invloed hebben op de risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Een duidelijke aanwijzing hiervoor zien we bij depressiepatiënten. Deze patiënten blijken een twee keer zo hoge kans op hart- en vaatziekten te hebben als mensen zonder deze terugkerende stemmingsklachten. Hartpatiënten die na een infarct depressief worden, hebben drie keer zoveel kans op een tweede infarct als patiënten die geen blijvende stemmingsklachten ontwikkelen. Uit ons onderzoek weten we dat de aanleg voor depressie ten dele erfelijk is –

rond de 40%. Ook via deze route kunnen genetische verschillen tussen mensen dus bepalen wie wel en wie niet door hart- en vaatziekten wordt getroffen.

Persoonlijke risicoprofielen en op maat gesneden preventie van hart- en vaatziekten

In de behandeling van hart- en vaatziekten is in de afgelopen decennia veel verbeterd. Cardiologen kunnen acute problemen nu vaak operatief verhelpen door een dotterbehandeling, het plaatsen van een vaatverwijdende stent of door een bypass-operatie. Een ernstig beschadigd hart kan soms door transplantatie worden vervangen. Deze noodoplossingen zijn echter geen wezenlijke manier om de wereldwijde epidemie van hart- en vaatziekten te keren. Het zou veel beter zijn om in een vroeg stadium de slagaderverkalking af te remmen, voordat er ziekteverschijnselen optreden. Daarom wordt sterk ingezet op het veranderen van ongezonde leefgewoonten. Een gezonde levensstijl kenmerkt zich door: 1) niet roken, 2) regelmatige lichaamsbeweging, minimaal een half uur per dag, 3) in geval van overgewicht afvallen door *minder* te eten, 4) gezond en gevarieerd eten met voldoende vitaminen, mineralen en vezels, weinig verzadigd vet en veel onverzadigd vet (zoals in vis), 5) matig alcoholgebruik, en 6) tijdige ontspanning.

Al deze aanbevelingen zijn zinnig. Uit grootschalig onderzoek naar de effecten van deze aanpassingen van de levensstijl op de 'gemiddelde' persoon blijkt dat een aantal risicofactoren hier zeker gunstig door te beïnvloeden zijn. Opvallend aan deze adviezen is dat er blindelings van wordt uitgegaan dat iedereen er evenveel baat bij heeft. Uit het bovenstaande tweelingonderzoek blijkt echter duidelijk dat ieder mens op grond van zijn of haar erfelijke aanleg een specifiek persoonlijk risicoprofiel meebrengt. Ons onderzoek laat zien dat rookgedrag, overgewicht en lichaamsbeweging zelf worden beïnvloed door erfelijke aanleg. De eerste vraag is of iedere persoon wel even makkelijk in staat is om deze risicofactoren te veranderen. De tweede vraag is of het veranderen van de levensstijl op iedereen een even gunstig effect heeft. Een groot tweelingonderzoek in de VS heeft bijvoorbeeld aangetoond dat vier maanden regelmatige lichaamsbeweging slechts bij een deel van de mensen een gunstig effect sorteert. Bij ongeveer de helft was dit gunstige effect er niet of nauwelijks.

Sinds de jaren zeventig zien we een gestage daling van de sterfte door hart- en vaatziekten. Deze daling lijkt voor een deel toegeschreven te moeten worden aan een toename in het gebruik en de werkingskracht van bloeddruk-, stolling- en cholesterolverlagende middelen. Dat is misschien niet zo verrassend. Tweelingstudies wijzen immers op een biologisch, erfelijk defect. Bloed-

druk-, stolling- en cholesterolverlagende middelen werken, meer dan een verandering van leefgewoonten, direct op dit biologische defect in. Dit vereist echter opnieuw een nuancering. Ook in de geneesmiddelenbranche wordt nogal eens uitgegaan van eenzelfde heilzame werking van medicatie op alle personen. Dat is waarschijnlijk niet het geval; op grond van de precieze erfelijke aanleg zal de één meer of minder gevoelig zijn voor de gunstige werking van een medicijn (en zeker ook voor de negatieve bijwerkingen) dan de ander.

In de toekomst zijn we gebaat bij een meer op maat gesneden geneeskunde, waarbij gekozen wordt voor aanpassingen van de levensstijl en medicatie die goed passen bij een bepaalde persoon. Daarvoor is erfelijkheidsonderzoek nodig. Dit onderzoek is het meest effectief in tweelingfamilies, waar in een analyse tegelijk rekening kan worden gehouden met geobserveerde genen (uit het DNA) en niet-geobserveerde genen (geschat op grond van verschillen tussen een-eiige en twee-eiige tweelingen). Toekomstig DNA-onderzoek in tweelingfamilies zal leiden tot een beter begrip van de exacte genetische varianten die de risicofactoren voor hart- en vaatziekten beïnvloeden en de biologische effecten daarvan. Dit begrip van de genetische oorzaken van hartproblemen zal nieuwe remedies opleveren en brengt tevens de mogelijkheid van een persoonlijke, op maat gesneden geneeskunde dichterbij.

Verder lezen:

- Nederlandse Hartstichting, <http://www.hartstichting.nl>: uitleg over hart- en vaatziekten en een test of u gezond leeft.
- Nederlandse Hartstichting. *Hart- en vaatziekten in Nederland 2005. Cijfers over risicofactoren, ziekte, behandeling en sterfte*. Mouthaan Grafisch Bedrijf, Papendrecht. ISBN 90-75131-0-03
- Voedingscentrum, <http://www.voedingscentrum.nl/voedingscentrum>: uitleg over gezonde voeding en het gebruik van de Schijf van Vijf voor gezond, lekker en veilig eten.
- Diabetesfonds, <http://www.diabetesfonds.nl>: uitleg over diabetes en een test van uw eigen risico.

Grote tweelingstudie naar hart- en vaatziekten:

- Zdravkovic, S., Wienke, A., Pedersen, N.L., Marenberg, M.E., Yashin, A.I. & De Faire, U. (2002). Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *Journal of Internal Medicine*; 252(3):247-54.

Tabel 1. Erfelijkheidsschattingen voor risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij Nederlandse volwassenen

RISICOFACITOR	ERFELIJKHEID
Roken	
Aantal sigaretten per dag	51–86%
Weinig regelmatige lichaambeweging	
Minder dan één uur sport per week	50% - 68%
Bloeddruk	
Bovendruk	46% - 63%
Onderdruk	46% - 67%
Cholesterol	
LDL-cholesterol	77% - 83%
HDL-cholesterol	61% - 80%
Overgewicht	
Body mass index	66% - 76%
Diabetes	
Bloedsuikergehalte	50%
Insulinegehalte	20% - 25%
Stollingsfactoren	
Fibrinogeen	39%
Plasminogeen activator	67%
Von Willebrand-factor	72%
Hartsturing	
Hartfrequentie	37% - 48%
Sympatische hartsturing (PreEjectiePeriod)	40% - 62%
Parasympatische hartsturing (RespiratoireSinusAritmie)	40% - 54%
Stress	
Type A-gedrag	45%
Type D-gedrag	52%
Depressie	40%

Schattingen kunnen variëren omdat ze afkomstig zijn uit verschillende NTR-studies, waarbij in de ene studie bijvoorbeeld een 24-uurs meting werd verricht en in de andere studie een rustmeting in het laboratorium van de VU. Schattingen kunnen soms ook licht verschillen tussen mannen en vrouwen en tussen jongvolwassen tweelingen en tweelingen van middelbare leeftijd.