



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cardiometabolic risk factors and venous thrombosis

Morelli, V.M.

Citation

Morelli, V. M. (2017, November 28). *Cardiometabolic risk factors and venous thrombosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/59465>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/59465>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/59465>

Author: Morelli, V.M.

Title: Cardiometabolic risk factors and venous thrombosis

Issue Date: 2017-11-28

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Veneuze trombose (waaronder diepe veneuze trombose en longembolie wordt verstaan) is een aandoening die optreedt bij ongeveer 1 tot 2 per 1000 personen per jaar. Veneuze trombose is de derde meest voorkomende cardiovasculaire ziekte ter wereld, en heeft een grote impact op de gezondheidszorg aangezien de ziekte vaak leidt tot hospitalisatie, restschade en mortaliteit. Tot de lange termijn complicaties van veneuze trombose behoren het post-trombotisch syndroom (pijnlijk en zwaar aanvoelend, ulcererend been) en chronische pulmonale hypertensie (kortademigheidsklachten). Veneuze trombose is een multicausale ziekte waarmee bedoeld wordt dat een opeenstapeling van genetische en omgevingsfactoren uiteindelijk leidt tot trombosevorming. Ondanks dat vele risicofactoren bekend zijn, blijft de reden van optreden van veneuze trombose in 50% van de gevallen onverklaard. Om deze reden wordt voortdurend gezocht naar nieuwe risicofactoren van veneuze trombose. Mochten deze risicofactoren worden gevonden, kan men vervolgens interveniëren op die risicofactor om daarmee de kans tot het optreden van veneuze trombose te doen verminderen. Verscheidene studies hebben in het verleden laten zien dat mensen met veneuze trombose een hoger risico hebben op het krijgen van arteriële cardiovasculaire aandoeningen (zoals hartinfarct of beroerte). De reden waarom deze twee ziektebeelden met elkaar gerelateerd zijn is onduidelijk, maar gesuggereerd wordt dat het te maken heeft met onderliggende risicofactoren die zowel een hoger risico voor veneuze trombose - als voor arteriële cardiovasculaire aandoeningen geven. Zo is overgewicht, een traditionele cardiometabole risicofactor, geassocieerd met zowel veneuze trombose als met arteriële cardiovasculaire aandoeningen. Echter, de relatie tussen andere cardiometabole risicofactoren en veneuze trombose is minder duidelijk. Ook is het onduidelijk of cardiometabole risicofactoren gerelateerd zijn met componenten van de stollingscascade. Inzicht hierin zou onze kennis kunnen verbreden over *hoe* deze cardiometabole risicofactoren veneuze trombose kunnen doen laten ontstaan. Het hoofddoel van dit proefschrift is om te bestuderen of er een associatie is tussen traditionele cardiometabole risicofactoren, zoals dyslipidemie, diabetes, en gestoorde nierfunctie en het optreden van (recidief) veneuze trombose. Een onderliggend doel is om voor verscheidene lipiden-profielen het mogelijk onderliggende pathofysiologische mechanisme tot op stollingsniveau te verklaren.

In **hoofdstuk 2** werd de associatie tussen dyslipidemie en het risico op een eerste veneuze trombose onderzocht in de 'Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis' (MEGA) studie. Het mogelijke onderliggende mechanisme werd tot op stollingsniveau bekeken, waarbij eerst werd gecorrigeerd voor mogelijk onderliggende verklarende factoren (confounding), en vervolgens voor stollingsfactoren en inflammatie. Resultaten uit deze studie laten zien dat

totaal cholesterol (TC), 'low-density lipoproteïne' cholesterol (LDL-C), 'high-density lipoproteïne' cholesterol (HDL-C) en triglyceriden niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico op veneuze trombose. Echter verlaagde waarden van apolipoproteïne B en A1 zijn wel dosis-respons geassocieerd met een hoger risico op veneuze trombose, welke associatie blijft bestaan na correctie voor confounding. Ofschoon apolipoproteïne B en A1 gerelateerd waren met verschillende stollingsfactoren en inflammatie (i.e. C-reactief proteïne), kon geen van deze factoren de associatie tussen apolipoproteïnen en veneuze trombose verklaren. Op basis van deze bevindingen is het onwaarschijnlijk dat dyslipidemie de relatie tussen veneuze trombose en arteriële cardiovasculaire aandoeningen doet verklaren aangezien geen van de traditionele lipiden (TC, LDL-C, HDL-C, triglyceriden) met veneuze trombose waren geassocieerd. Daarbij was de relatie tussen apolipoproteïne B en A1 en veneuze trombose een inverse relatie (i.e. precies omgekeerd ten opzichte van de relatie tussen apolipoproteïne B en A1 en arteriële cardiovasculaire aandoeningen). Interessant is echter dat de inverse relatie tussen apolipoproteïne B en A1 en veneuze trombose consistent is met bevindingen uit experimentele studies waarbij hoge waarden van apolipoproteïne B en A1 leiden tot verhoogde antistollingseffecten.

In **hoofdstuk 3** werd de rol van de lipiden TC, triglyceriden, LDL-C, HDL-C, en apolipoproteïne B en A1 in relatie tot het optreden van een recidief veneuze trombose onderzocht in de MEGA follow-up studie. In **hoofdstuk 4** werd een soortgelijke studie uitgevoerd, waarbij nu de vraag was of gestoorde nierfunctie (gemeten met 'estimated glomerular filtration rate' [eGFR]), glucose spiegels en hematologische bloedparameters (zoals hemoglobine) geassocieerd zijn met recidief veneuze trombose. De conclusies uit beide hoofdstukken zijn dat deze bloedparameters niet geassocieerd zijn met een hogere kans op het krijgen van een recidief veneuze trombose. Dit geldt zowel voor patiënten met een eerste uitgelokte veneuze trombose, als voor patiënten met een eerste onverklaarde veneuze trombose. Deze bloedparameters zijn daarom niet bruikbaar als gegevens voor de arts om te bepalen wie wellicht gebaat zou zijn met een langdurige behandeling met antistollingsmiddelen om daarmee het hoge risico op recidief veneuze trombose te doen verlagen. Eén uitzondering is wellicht eGFR waarbij gezien werd dat patiënten met lage waarden van eGFR een iets hoger risico hadden op het krijgen van een recidief veneuze trombose. Echter, omdat deze patiënten ook een hoog risico hebben op het krijgen van bloedingen onder antistollingsgebruik, is het onduidelijk of deze patiënten al dan niet baat hebben van langdurige behandeling met antistollingsmiddelen.

In **hoofdstuk 5** werd de relatie tussen stollingsfactoren (procoagulante-, anticoagulante- en fibrinolytische stollingsfactoren) en lipidewaarden onderzocht in 2874 gezonde controle personen uit de MEGA studie. De belangrijkste bevinding uit deze studie is dat de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren (II, VII, IX, X en proteïne

C en proteïne S) groeperen met triglyceriden. In **hoofdstuk 6** werd de associatie tussen levervetwaarden, gemeten als 'hepatic triglyceride content' (HTGC), en verschillende stollingsfactoren onderzocht in de Netherlands Epidemiology of Obesity (NEO) studie. Gevonden werd dat alle gemeten stollingsfactoren (fibrinogeen, factor VIII, factor IX en factor XI) hoger waren in mensen in wie de levervetwaarden het hoogst waren. Deze relatie bleef aanwezig nadat de bevindingen gecorrigeerd waren voor verschillende demografische variabelen en levensstijl. Echter na correctie voor totaal lichaamsvet en visceraal vet verdween de relatie voor de stollingsfactoren fibrinogeen, factor VIII en factor XI. Voor factor IX bleef echter ook na deze correctie de associatie met levervet bestaan. Deze bevinding is potentieel relevant omdat factor IX een verklaring zou kunnen geven waarom mensen met obesitas en verhoogde HGTC waarden een hoger risico hebben op het krijgen van veneuze trombose. Verder ondersteunen de resultaten uit hoofdstuk 5 en 6 de hypothese dat de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, waaronder factor IX, en triglyceriden sterk met elkaar geassocieerd zijn. Therapie tegen hoge triglyceriden waarden (bv statine) zou hierom mogelijk ook een antistollende werking kunnen hebben (verlaging factor IX).

Ter conclusie, dit proefschrift heeft met behulp van epidemiologische studies aangetoond dat sommige cardiometabole risicofactoren geassocieerd zijn met eerste veneuze trombose. Voor recidief veneuze trombose konden weinig tot geen aanwijsbare metabole risicofactoren gevonden worden die het risico op het optreden van een nieuwe trombose konden voorspellen. Deze laatste bevinding maakt het onwaarschijnlijk dat testen op cardiometabole risicofactoren kan leiden tot een betere risicostratificatie van patiënten met veneuze trombose en het optreden van een recidief veneuze trombose. Daarnaast heeft dit proefschrift aangetoond dat vitamine K afhankelijke stollingsfactoren geassocieerd zijn met triglyceriden en levervet. Toekomstige studies dienen uit te wijzen wat het precieze mechanisme is die deze bevinding verklaart en hoe deze te duiden in het kader van farmacotherapie.

