



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Understanding hypercoagulability: determinants and impact on cardiometabolic disease

Han, J.

Citation

Han, J. (2025, November 19). *Understanding hypercoagulability: determinants and impact on cardiometabolic disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4283325>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4283325>

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

Appendix

Summary in Dutch

Dit proefschrift is gericht op een beter begrip van de mechanismen die leiden tot een verhoogde stollingsneiging, i.e., hypercoagulabiliteit, en de rol daarvan bij het ontstaan van cardiometabole ziekten. In **Deel I** wordt de genetische architectuur onderzocht van de plasmaspiegels van individuele stollingsfactoren (FVIII, FIX, FXI en fibrinogeen), het trombinegeneratiepotentieel en het risico op veneuze trombo-embolieën (VTE). **Deel II** richt zich op de complexe interactie tussen de plasmaspiegels van individuele stollingsfactoren, het trombinegeneratiepotentieel, de werking van het endotheel en de eigenschappen van *high-density lipoproteïne* (HDL). Daarnaast wordt er gekeken naar de invloed van stollingsparameters op het risico op type 2 diabetes. Dit hoofdstuk vat de belangrijkste bevindingen samen en bespreekt de implicaties en toekomstperspectieven.

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

Deel I van dit proefschrift begint met **Hoofdstuk 2**, dat een overzicht biedt van genetische varianten die het risico op VTE verhogen. Sinds de jaren zestig, toen de eerste genetische risicofactor voor VTE werd geïdentificeerd (1), is een groot aantal genetische risicofactoren gevonden. Daarnaast heeft de toevoeging van genetische risicofactoren aan klinische predictiemodellen, de identificatie van individuen met een hoog risico op VTE verbeterd. Desalniettemin blijven er vragen onbeantwoord, zoals: is de toegevoegde waarde van genetische risicofactoren aan een predictiemodel klinisch relevant? Weegt deze toegevoegde waarde op tegen de extra belasting en kosten van genetisch testen? En zijn er specifieke doelgroepen die baat kunnen hebben bij het implementeren van genetische predictiemodellen? Daarnaast blijft vaak onduidelijk via welk mechanisme deze genetische factoren het risico op VTE verhogen. Om inzicht te bieden in dit mechanisme onderzochten we in **Hoofdstuk 3** de associatie tussen 61 recent geïdentificeerde genetische, VTE-geassocieerde varianten, de plasmaspiegels van individuele stollingsfactoren en het trombinegeneratiepotentieel. We vonden dat 31 genetische varianten geassocieerd waren met ten minste één van deze stollingsparameters, waarvan vier varianten robuuste associaties vertoonden na correctie voor *multiple testing*. Aangezien de concentraties van de individuele stollingsfactoren en het trombinegeneratiepotentieel geassocieerd zijn met het risico op VTE, verschaffen onze bevindingen inzicht in hoe deze genetische factoren het risico op VTE beïnvloeden door verstoring van de stollingscascade. **Hoofdstukken 4 en 5** waren gericht op het evalueren van de genetische architectuur van de plasmaspiegels van individuele stollingsfactoren en het trombinegeneratiepotentieel via een meta-analyse van genoom-brede associatiestudies (GWAS). In **Hoofdstuk 4** voerden we de eerste GWAS uit naar stollingsfactor IX (FIX) activiteit en identificeerden we tien genetische loci geassocieerd met FIX activiteit. Een deel van deze loci is ook geassocieerd met glucosespiegels en leverenzymen, wat wijst op een verband tussen FIX activiteit en de stofwisseling. Daarom onderzochten we ook de functionele rol van specifieke genetische varianten in metabole en andere hemostasefenotypes. We toonden genetische associaties aan tussen FIX concentraties en hemostasefenotypes, waaronder de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), FVIII-, FXI- en FXII activiteit. Daarnaast identificeerden we associaties met metabole fenotypes, zoals triglyceriden-, gamma-glutamyltransferase- en LDL-cholesterolniveaus. Tot slot verschaften we via Mendeliaanse randomisatie inzicht in de causale rol van de FIX concentratie in het bloed op het risico op VTE, beroerte en perifeer arterieel vaatlijden. In **Hoofdstuk 5** onderzochten we genetische determinanten van het trombinegeneratiepotentieel. We voerden een meta-analyse uit van GWAS-en voor het trombinegeneratiepotentieel, gemeten bij lage en hoge weefselfactorconcentraties. In de

discovery analyse hebben we enkele honderden genetische varianten geïdentificeerd waarvan enkele tientallen konden worden gerepliceerd in andere patiëntencohorten. Verder ontdekten we functionele effecten van de geïdentificeerde genetische varianten door transcriptomics, proteomics en concentraties van stollingsfactoren te integreren. Ook benadrukten we dat het trombinegeneratiepotentieel geassocieerd is met atherosclerose, lipidenstofwisseling (via *phenome-wide* associatiestudies) en klinische uitkomsten (zoals atherosclerose en type 2 diabetes) via Mendeliaanse randomisatieanalyses. Onze studie draagt bij aan een beter begrip van het genetische landschap van hypercoagulabiliteit en de relaties met *downstream* fenotypes en klinische uitkomsten.

In **Deel II** verschuift onze focus naar pathofysiologische mechanismen die leiden tot hypercoagulabiliteit, met name door microvasculaire gezondheid en HDL-deeltjes, en het effect van hypercoagulabiliteit op het risico op type 2 diabetes. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we de invloed van microvasculaire gezondheid op de plasmaspiegels van individuele stollingsfactoren en het trombinegeneratiepotentieel. De glycocalyx van het endotheel, een dunne laag die het inwendige oppervlak van bloedvaten bedekt, speelt een cruciale rol in het behoud van vasculaire gezondheid. Een verstoorde glycocalyxfunctie wijst op microvasculaire disfunctie, wat voorkomt bij procoagulante en pro-inflammatoire condities (2-8). Door middel van *sidestream dark-field imaging* werden markers van de glycocalyx geëvalueerd, waaronder de *perfused boundary region-markers*, die de mate meten waarin rode bloedcellen de glycocalyx binnendringen. Een hogere *perfused boundary region-marker* duidt op een dunnere of meer aangetaste glycocalyx. We observeerden dat deze markers positief geassocieerd waren met de plasmaspiegels van fibrinogeen in de totale populatie. We konden vervolgens een geslachtsspecifieke, positieve associatie aantonen tussen de *perfused boundary region* en plasmaconcentraties van FIX, FVIII en fibrinogeen bij vrouwen, maar niet bij mannen. In **Hoofdstuk 7** onderzochten we het antitrombotische effect van verschillende HDL-deeltjes. Hoewel HDL-deeltjes in samenstelling en grootte variëren, was eerder onderzoek voornamelijk gericht op HDL-cholesterolniveaus, met inconsistente resultaten wat betreft het VTE-risico (9-13). Dit suggereert dat HDL-cholesterolniveaus op zich geen geschikte marker zijn om het antitrombotische effect van HDL-deeltjes te bestuderen. Bij onderzoek naar associaties tussen HDL-deeltjes, de individuele stollingsfactoren en het trombinegeneratiepotentieel observeerden we een partikelgrootte-afhankelijke associatie: grote HDL-deeltjes waren consistent negatief geassocieerd met deze stollingsparameters, terwijl kleine HDL-deeltjes positief geassocieerd waren. We onderzochten verder of deeltjesgrootte-afhankelijke associaties werden gemedieerd door de *perfused boundary region*, gebaseerd op bevindingen uit **Hoofdstuk 6**. Dit werd echter niet door de data ondersteund. In **Hoofdstuk 8** onderzochten we de associatie tussen de plasmaspiegels van individuele stollingsfactoren, het trombinegeneratiepotentieel, en het optreden van type 2 diabetes. Hoewel hypercoagulabiliteit vaak is vastgesteld bij patiënten met type 2 diabetes (14-16), hebben slechts enkele studies het verband tussen hypercoagulabiliteit en het optreden van type 2 diabetes onderzocht (17-22). We toonden aan dat verhoogde FIX-activiteit en het trombinegeneratiepotentieel geassocieerd waren met een verhoogd risico op type 2 diabetes. Verder onderzochten we het onderliggende mechanisme via glycoproteïne-acetylering (GlycA), een biomarker van ontsteking die afkomstig is van glycoproteïnen, waaronder veel stollingsfactoren. Mediatie-analyses wezen echter uit dat de gemedieerde proportie klein was, wat suggereert dat de rol van GlycA verwaarloosbaar is in de associatie tussen stollingsfactoren en type 2 diabetes.