



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Metabolic risk and cardiovascular disease: insights from large biobanks with genetic epidemiological approaches

Ao, L.

Citation

Ao, L. (2026, January 13). *Metabolic risk and cardiovascular disease: insights from large biobanks with genetic epidemiological approaches*.

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from:

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

Samenvatting

Hoewel de afgelopen decennia aanzienlijke vooruitgang is geboekt in cardiometabool onderzoek, waren er bij aanvang van dit promotieonderzoek nog diverse aspecten onbeantwoord ten aanzien van de onderliggende pathofysiologische mechanismen en de ontwikkeling van effectieve gepersonaliseerde preventiestrategieën voor cardiovasculaire aandoeningen (CVD). Deze uitdagingen worden bemoeilijkt door het feit dat metabole risicofactoren vaak overlappen, met elkaar interacteren, verschillen tussen individuen en variëren gedurende de levensloop. In dit proefschrift is, met behulp van geavanceerde (genetisch) epidemiologische en analyse methoden, getracht het inzicht in het CVD-risico te verdiepen vanuit drie verschillende perspectieven: 1) de pathofysiologie van atherosclerose (Deel I); 2) de genetische achtergrond van risicofactoren voor CVD (Deel II); en 3) de heterogeniteit in CVD-risico tussen populaties met verschillende metabole kenmerken (Deel III).

Hoofdstuk 1 biedt een algemene inleiding op CVD, licht de wetenschappelijke achtergrond en doelstellingen van de onderliggende studies toe, en beschrijft de belangrijkste onderzoekspopulaties waarop de analyses in dit proefschrift zijn gebaseerd.

Lipoproteïnemetabolisme is een dynamisch en onderling verweven proces, wat het vaststellen van causale verbanden en de klinische interpretatie van het ziekterisico van afzonderlijke lipidencomponenten bemoeilijkt. In plaats van individuele lipoproteïnen of bestanddelen te bestuderen (zoals LDL-cholesterol of triglyceriden), kan het analyseren van volledige lipoproteïneprofielen aanvullende inzichten verschaffen in het CVD-risico. In **Hoofdstuk 2** werd, op basis van ¹H-NMR-metabolomics gegevens van deelnemers van de UK Biobank, principal component analysis (PCA) toegepast op 168 gecorreleerde metabolieten. Dit resulteerde in zes niet gecorreleerde hoofdcomponenten die samen 88% van de totale variantie verklaarden. Met behulp van Cox-regressiemodellen en Mendeliaanse randomisatie werd de mogelijke causale relatie met CVD onderzocht. De resultaten bevestigden een consistente associatie tussen componenten gekenmerkt door ApoB-bevattende lipoproteïnen en het risico op coronaire hartziekte (CHZ). Daarnaast werd een ApoB-onafhankelijk profiel – gekenmerkt door een specifieke HDL-deeltjesverdeling (minder klein HDL, meer groot HDL) – geassocieerd met een verhoogd CHZ-risico. Deze bevindingen wijzen op een potentiële rol van HDL-functie, in plaats van HDL-cholesterolconcentratie als zodanig, in het bepalen van het cardiovasculair risico.

Voortbouwend op deze bevindingen werd genetische variatie in het gen coderend voor phospholipid transfer protein (PLTP) geïdentificeerd als belangrijke determinant van dit

HDL-gerelateerde risicoprofiel. In **Hoofdstuk 3** werd de associatie onderzocht tussen genetisch bepaalde PLTP-activiteit, ¹H-NMR-metabolieten en CHZ-risico. Lagere genetisch bepaalde PLTP-activiteit bleek geassocieerd met verhoogde HDL-deeltjesconcentraties, kleinere HDL-deeltjesgrootte en verhoogde triglycerideniveaus. Er werd echter geen duidelijke relatie met CHZ-risico waargenomen, mogelijk door tegenstrijdige pro- en anti-atherogene effecten. Deze resultaten illustreren de pleiotrope aard van PLTP en de complexiteit van het lipoproteïenmetabolisme. Tevens onderstrepen zij het belang van het zorgvuldig toetsen van hypothesen omtrent causale mechanismen alvorens klinische interventies te overwegen.

In **Hoofdstuk 4** werd onderzocht in hoeverre genetische effecten op cardiovasculaire risicofactoren variëren met leeftijd, een relatief onderbelicht aspect binnen de genetische epidemiologie. Op basis van genome-wide interactieanalyses in meer dan 270.000 deelnemers van Europese afkomst uit de UK Biobank bleek dat de meeste genetische effecten op cardiometabole risicofactoren gedurende de volwassenheid relatief stabiel zijn. Uitzonderingen betroffen specifieke genetische varianten die invloed hadden op ApoB en triglycerideniveaus, waaronder loci binnen *PCSK9*, *LDLR* en nabij *APOB*, evenals de *APOE* $\epsilon 4$ -variant (rs429358). Deze leeftijdsafhankelijke effecten werden bevestigd in de Estonian Biobank en de Copenhagen General Population Study. Gezamenlijk suggereren de bevindingen dat, hoewel de meeste genetische effecten niet substantieel veranderen met de leeftijd, specifieke leeftijdsgebonden genetische variatie relevant kan zijn voor risicovoorspelling en doelgerichte therapieën, met name in pathways die reeds klinisch van belang zijn zoals *PCSK9* en *LDLR*.

In **Hoofdstuk 5** werd de rol onderzocht van de lengte van CAG-herhalingssequenties binnen drie genen (*HTT*, *ATXN3* en *CACNA1A*) – geassocieerd met polyglutamine-aandoeningen – in relatie tot slaapkenmerken. Dit laatste is een erkende maar weinig onderzochte cardiovasculaire risicofactor. Op basis van gegevens uit de NEO- en NESDA-studies werden 31 nieuwe associaties geïdentificeerd, verschillend naar geslacht en depressiestatus. De lengte van CAG-herhalingen bleek geassocieerd met slaapduur, waarbij de langere *ATXN3*-allel een niet-lineaire relatie vertoonde met slaapduur in meerdere groepen (met uitzondering van mannen). Deze bevindingen suggereren dat specifieke CAG-herhalingen een substantiële bijdrage kunnen leveren aan interindividuele variatie in slaapkenmerken, en bieden aanknopingspunten voor vervolgonderzoek.

Het metabool syndroom (MetS) is relatief eenvoudig te meten in de klinische praktijk en is een bekende risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. Echter, omdat de definitie van het metabool syndroom (>3 van de 5 symptomen) intrinsiek heterogene groepen oplevert, is er kritiek op de dichotome aard van MetS. Deze zou beperkt bruikbaar zijn voor

gepersonaliseerde preventie van cardiovasculair risico. In **Hoofdstuk 6** werd deze heterogeniteit in het metabool syndroom (MetS) onderzocht als klinisch toepasbare risicofactor voor CVD. Op basis van PCA op de vijf continue MetS-componenten in meer dan 150.000 Europese deelnemers aan de UK Biobank werden twee onafhankelijke risicoprofielen geïdentificeerd: één gekenmerkt door abdominale obesitas en dyslipidemie, en één door hyperglykemie. Beide profielen waren geassocieerd met verhoogd cardiometabool risico, met verschillen naar leeftijd en geslacht. Deze bevindingen benadrukken de heterogeniteit in MetS-presentaties en onderstrepen de beperkingen van een dichotome MetS-definitie in het kader van gepersonaliseerde preventie.

Lipoproteïne(a) [Lp(a)] niveau in het bloed is grotendeels genetisch bepaald en is een erkende belangrijke risicofactor voor CVD. Op dit moment zijn er geen goedgekeurde therapieën om Lp(a) te verlagen. Hoewel nieuwe Lp(a)-verlagende geneesmiddelen in ontwikkeling zijn, is onduidelijk of deze therapieën in alle patiëntenpopulaties even effectief zijn. In **Hoofdstuk 7** werd, met gegevens van de UK Biobank, onderzocht in hoeverre Lp(a) interacteert met 12 veelvoorkomende cardiovasculaire risicofactoren in relatie tot CHZ, gecalcificeerde aortaklepstenose (CAVS) en ischemisch cerebrovasculair accident (IS). De resultaten bevestigden de associatie van Lp(a) met alle drie de aandoeningen, en toonden aan dat vooral personen met verhoogde niveaus van totaal cholesterol, LDL-C of triglyceriden extra risico lopen. Deze bevindingen suggereren dat gelijktijdige hyperlipidemie het Lp(a)-gerelateerde risico versterkt, en dat lipidencontrole mogelijk vooral belangrijk is voor individuen met verhoogd Lp(a).

In **Hoofdstuk 8** werd onderzocht of levothyroxinetherapie leidt tot verbetering van het lipidenprofiel bij oudere personen met subklinische hypothyreoïdie, een groep waarbij de klinische voordelen van behandeling onderwerp van discussie zijn. Subklinische hypothyreoïdie, gedefinieerd door verhoogd TSH met normale schildklierhormoonwaarden, is een veelvoorkomende aandoening bij ouderen. Op basis van gepoolde data uit twee gerandomiseerde studies (TRUST en IEMO80+) werd geen significant behandelingseffect op lipiden gevonden in de totale groep. Wel werden consistente lipiden-verlagende effecten waargenomen (op ApoB, totaal cholesterol, non-HDL-C, remnant cholesterol, LDL-C en log-getransformeerde triglyceriden), vooral binnen de subgroep met een uitgangswaarde van $TSH \geq 10 \text{ mIU/L}$. Aanvullende analyses met $^1\text{H-NMR}$ -metabolomics ondersteunden deze observaties. De resultaten zijn in lijn met bestaande richtlijnen die pleiten voor een geïndividualiseerde behandelstrategie op basis van uitgangstSH waarden bij deze populatie.

Tot slot bespreekt **Hoofdstuk 9** de implicaties, beperkingen en toekomstperspectieven van de studies gepresenteerd in Hoofdstuk 2 tot en met 8.