

University of Groningen

The Heart of the Matter: Discovery of new genetic loci for heart rate variability and its relationship with blood pressure and mortality

Teegene, Balewgizie

DOI:
[10.33612/diss.193633004](https://doi.org/10.33612/diss.193633004)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Teegene, B. (2021). *The Heart of the Matter: Discovery of new genetic loci for heart rate variability and its relationship with blood pressure and mortality*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.193633004>

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 10

Nederlandse samenvatting

About the author

Acknowledgments

SHARE previous dissertations

Nederlandse samenvatting

Verstoringen in het autonome zenuwstelsel (AZS) spelen een cruciale rol in de pathogenese en het klinische beloop van veel ziekten. Recentelijk tonen steeds meer studies de relatie tussen autonome disbalans en cardiovasculaire risicofactoren aan, en daarmee is het bepalen van autonome functie essentieel geworden. In deze dissertatie onderzoek ik niet-invasieve maten van het AZS en in het bijzonder hartslagvariabiliteit (HRV) en baroreflex-sensitiviteit (BRS) met drie hoofddoelen. Ten eerste probeerde ik de invloed van demografische en klinische factoren op HRV en BRS nauwkeurig te kwantificeren en te schatten in de algemene populatie. Het tweede doel was om de genetische achtergrond van HRV en van hartslagrespons op inspanning te onderzoeken. Ten derde probeerde ik met dit proefschrift een beter begrip te krijgen van het potentieel oorzakelijke verband van HRV met bloeddruk (BD) en sterfte.

In **Hoofdstuk 2** bepaalde ik populatie-gebaseerde referentiewaarden van het kwadratische gemiddelde van opeenvolgende verschillen (RMSSD) bij tussenliggende hartslagintervallen als een maat voor HRV. Hierbij maakte ik gebruik van de Lifelines Cohort Studie en Biobank, wat een grote steekproef is van de algemene Nederlandse bevolking (n=84,772). Ik liet zien dat de mediaanwaarden van de RMSSD geleidelijk lager werden vanaf een jonge leeftijd tot 60 jaar, en daarna stabiel bleef in mannen en vrouwen. De resultaten waren vergelijkbaar wanneer de RMSSD gecorrigeerd was voor hartslagritme. Deze leeftijds- en geslachts-specifieke RMSSD-waarden kunnen dienen als referentiewaarden in het onderzoek en binnen de klinische setting, waarbij informatie over fysiologisch plausibele reikwijdten belangrijk is.

In **Hoofdstuk 3** onderzocht ik de bijdrage van een breed scala aan determinanten (demografische factoren, leefstijlfactoren en psychosociale factoren) van HRV in dezelfde databron als gebruikt in Hoofdstuk 1 (n=149,205). Demografische factoren zoals leeftijd en geslacht waren de belangrijkste determinanten van HRV en verklaarden bijna 20% van de interindividuele verschillen in HRV. Leefstijlfactoren en psychosociale factoren verklaarden slechts een klein deel van de verschillen in HRV tussen individuen van de algemene populatie.

In **Hoofdstuk 4** beschrijf ik associaties tussen BRS en demografische, omgevings- en klinische factoren. Gebruikmakend van een deel van de individuen van het 'Prevention of RENal and Vascular End stage Disease (PREVEND)' populatie cohort (n=901) bevestigde ik eerdere bevindingen dat lagere BRS-waarden geassocieerd

waren met hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht, obesitas en hypertensie. Leeftijd, geslacht, en de interacties tussen deze twee factoren droegen het meeste bij aan de verklaarde variantie van BRS (15.2%). Daarnaast bleek onder verscheidene maten voor obesitas dat het vetpercentage het sterkst gerelateerd is aan BRS-niveaus.

In **Hoofdstuk 5** vatte ik kandidaat-gen, koppeling- en genoom-brede associatiestudies (GWAS) samen die de respons van de hartslag op inspanning onderzochten. In totaal waren tien genen geassocieerd met de acute respons van het hartslagritme op inspanning in kandidaat-gen studies. Daarnaast waren 33 kandidaat-genen in GWAS geassocieerd met acute hartslagrespons na inspanning. Deze genen kunnen opgedeeld worden in vier categorieën: (1) ontwikkeling van het zenuwstelsel; (2) verlenging van de neuronale levensspanne; (3) ontwikkeling van het hart; (4) hartritme.

In **Hoofdstuk 6** gebruikte ik baseline data van de drie-generatie Lifelines Cohort Studie (n=149,067) om de genetische bijdrage aan interindividuele verschillen in HRV en BD te bepalen. Daarnaast schatte ik de grootte van potentiële genetische overlap tussen HRV en BD. Als resultaat vond ik dat er een substantiële bijdrage van genetische factoren aan de variantie van HRV en BD in de algemene populatie is, variërend tussen de 15.6% en 17.9% voor HRV-indices en tussen de 24.4% en 30.3% voor BD indices. De significant negatieve genetische correlaties tussen HRV en BD, variërend tussen -0.13 en -0.20, suggereren overlap in genen en/of genetische paden voor HRV en BD.

In **Hoofdstuk 7** verkende ik de prospectieve relatie tussen HRV en incidentie mortaliteit gedurende een mediane follow-up periode van zeven jaar in 54,312 volwassenen van Europese afkomst in de UK Biobank. Ik liet zien dat gereduceerde HRV sterk geassocieerd was met een hoger risico op mortaliteit door alle oorzaken (Hazard ratio=1.32, 95% CI 1.23-1.43 voor SDNN en hazard ratio=1.19, 95% CI 1.10-1.28 voor RMSSD). Om te bepalen in hoeverre dit genetisch gedreven is voerde ik een GWAS uit op 46,075 individuen van hetzelfde cohort. Ik identificeerde 26 genoom-breed significante genetische varianten die geassocieerd waren met HRV op 16 loci, waarvan er negen niet eerder gerapporteerd waren. Deze varianten werden daarna gebruikt om genetische risicoscores te construeren in de overgebleven Europese UK Biobank participanten (n=412,891) om de associatie te onderzoeken tussen genetische risicoscores voor HRV met mortaliteit door alle oorzaken en cardiovasculaire mortaliteit. We vonden echter geen bewijs voor een associatie tussen genetische scores voor HRV en mortaliteit door alle oorzaken

en cardiovasculaire mortaliteit. Aannemelijk causale genen in de ontdekte loci hebben een rol in de ontwikkeling van het hart, elektrofysiologie, en muscarine cholinerge receptorfunctie. De bevindingen zijn een bevestiging dat HRV een complex kenmerk is dat beïnvloed wordt door meerdere genen en mechanismen. Concluderend, in deze studie komt de rol van het AZS van het hart (zoals geïndiceerd door HRV) naar voren in het voorspellen van mortaliteit. Echter, we vonden geen bewijs dat deze relatie genetisch gedreven is.

In **Hoofdstuk 8** beschreef ik de samenwerking tussen meerdere cohorten uit verschillende landen in de Genetic Variance of Heart Rate Variability (VgHRV) consortium. Binnen dit consortium voerde ik een grootschalige meta-analyse van meerdere GWAS op HRV uit op basis van data van 143,269 individuen van Europese afkomst in 20 cohorten. Dit vergroot onze kennis over de genetische basis en etiologie van HRV. Ik identificeerde 59 onafhankelijke genoom-breed significante genetische varianten op 27 loci die geassocieerd waren met HRV. Aannemelijk causale genen in de nieuwe loci hebben vooral een rol in het functioneren van de hartspiercellen, celcommunicatie en cel-cel signalering in hartgeleiding en neurale ontwikkeling. Tot slot bevat Hoofdstuk 9 een samenvatting en discussie van de hoofdbevindingen van dit proefschrift, alsook een aantal methodologische overwegingen en suggesties voor toekomstig onderzoek.

Concluderend, de resultaten van deze these zijn gebaseerd op grote databases en bevestigen de rol van omgevingsfactoren en genetische factoren in indices van autonome hartfunctie. Leeftijd en geslacht waren de belangrijkste factoren die geassocieerd waren met HRV en BRS. Dit onderstreept de noodzaak van het meenemen van deze factoren in het bestuderen van deze maten. Daarnaast ontdekte ik nieuwe biologische inzichten die ons begrip verbreden over biologische mechanismen van HRV met een potentiële rol bij vagale effecten op de sino-atriale node van het hart. De nieuw ontdekte genen voor HRV in deze these spelen een sleutelrol in het reguleren van cel-cel signalering in het hart en in de hartspierfunctie, wat mogelijke aangrijpingspunten voor medicatie bij hart- en vaatziekten kunnen zijn. Tot slot kunnen de genetische markers voor HRV en hartresponse op inspanning gebruikt worden als instrumentele variabelen bij het testen van een potentieel causale rol van het cardiale AZS in cardio-metabole ziekten.

N

About the author

Balewgizie Sileshi Tegegne was born on July 14th, 1987, in Gojjam, Ethiopia. In 2008, he graduated BSc degree in Public Health from Haramaya University and obtained his MSc degree in Public Health Epidemiology in 2012 from Addis Ababa University. Since then, he was appointed as a lecturer and researcher at Haramaya University. His keen interest in epidemiology further influenced him to join the University of Groningen where he received a MSc degree in Clinical and Psychosocial Epidemiology in 2017. His MSc internship was conducted at the Unit of Genetic



Epidemiology and Bioinformatics in the Department of Epidemiology, University Medical Center Groningen. In September 2017, he received a personal grant to pursue a Ph.D. degree in the same department under the supervision of prof. H. Snieder, Dr. H. Riese and Dr. I.M. Nolte. The project focuses mainly on discovery of new genetic loci for heart rate variability and its relationship with blood pressure and mortality. In 2019, he stayed four months abroad for a research visit in the lab of prof. Peter Visscher at the University of Queensland. During his PhD study, he also completed the Senior Scientific Epidemiological Researcher (Epidemiologist B) training by the Netherlands Epidemiological Society under supervision of epidemiologist prof. H.M. Boezen.



A

List of publications

Publications from the PhD thesis

1. **Tegegne BS**, Tengfei M, van Roon AM, et al. Reference values of heart rate variability from 10-second resting electrocardiograms: the Lifelines Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(19):2191-2194
2. **Tegegne BS**, Tengfei M, van Roon AM, Riese H, Snieder H. Determinants of heart rate variability in the general population: The Lifelines Cohort Study. *Heart Rhythm* 2018; 15(10):1552-1558
3. Tengfei M, **Tegegne BS**, van Roon AM, Rosmalen JGM, Nolte IM, Snieder H, Riese H. Spontaneous baroreflex sensitivity and its association with age, sex, obesity indices and hypertension: a population study. *Am J Hypertens.* 2021: hpab122.
4. Van de Vegte YJ*, **Tegegne BS***, Verweij N, Snieder H, van der Harst P. Genetics and the heart rate response to exercise. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(12): 2391–2409. (* shared first author)
5. **Tegegne BS**, Tengfei M, van Roon AM, et al. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29 000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hypertension* 2020;76(4).

Other publications

1. Habtewold TD, Endalamaw A, Mohammed SH, Mulugeta H, Dessie G, Kassa GM, Asmare Y, Tadese M, Alemu YM, Sharew NT, Tura AK, **Tegegne BS**, Alemu SM. Socio-demographic Factors Predicting Exclusive Breastfeeding in Ethiopia: Evidence from a Meta-analysis of Studies Conducted in the Past 10 Years. *Matern Child Health J.* 2021;25(1):72-94.
2. Habtewold TD, Alemu SM, Mohammed SH, Endalamaw A, Mohammed MA, Teferra AA, Tura AK, Asefa NG, **Tegegne BS**. Reviews and meta-analyses in Ethiopia had poor methodological quality: overview of evidence 1970 to 2018. *J Clin Epidemiol.* 2019; 109:90-98.
3. Habtewold TD, Mohammed SH, Endalamaw A, Akibu M, Sharew NT, Alemu YM, Beyene MG, Sisay TA, Birhanu MM, Islam MA, **Tegegne BS**. Breast and complementary feeding in Ethiopia: new national evidence from systematic review and meta-analyses of studies in the past 10 years. *Eur J Nutr.* 2019;58(7):2565-2595.
4. **Tegegne BS**, Tengfei M, van Roon AM, Riese H, Snieder H. A 10-second ECG-based Root Mean Square of Successive Differences is a valid and reliable measure of heart rate variability. *Heart Rhythm* 2019;16(3).
- 5.

-
6. Mohammed SH, Habtewold TD, **Tegegne BS**, Birhanu MM, Sissay TA, Larijani B, Esmailzadeh A. Dietary and non-dietary determinants of linear growth status of infants and young children in Ethiopia: Hierarchical regression analysis. *PLOS One* 2019; 14(1): e0209220.
 7. **Tegegne BS**, Merid M, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2018; 7(1).
 8. Kyu HH, Maddison E, Henry N, et al. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Infectious Diseases* 2018; 18(3):261-284.
 9. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
 10. Mezmur Haymanot, Semahegn A, **Tegegne BS**. Health professional's knowledge and use of the partograph in public health institutions in eastern Ethiopia: A cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017;17 (291).
 11. Atkilt HS, Gizaw M, **Tegegne BS**. Clinical Characteristics of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 2017;12(1): e0169666.
 12. Mohammed SH, Birhanu M, Sissay TA, Habtewold TD, **Tegegne BS**, Esmailzadeh A. What does my neighborhood have to do with my weight? A protocol for systematic review and meta-analysis of the association between neighborhood socioeconomic status and body weight. *BMJ Open* 2017; 7(9).
 13. **Tegegne BS**, Habtewold TD, Mengesha MM, Burgerhof J.G.M. Association between diabetes mellitus and multi-drug resistant tuberculosis: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2017;6(6).
 14. Habtewold TD, Islam A, Radie YT, **Tegegne BS**. Comorbidity of depression and diabetes: an application of biopsychosocial model *Int J Ment Health Syst* 2016;10:74.
 15. Mengesha MM, Deyessa N., **Tegegne BS**, Dessie Y. Treatment outcome and factors affecting time to recovery in children with severe acute malnutrition treated at outpatient therapeutic care program. *Glob Health Action.* 2016; 9:30704.
 16. Zelalem D, Semahegn A, Tesfaye G, **Sileshi B**. The level and patterns of fertility among women in Kersa Demographic Surveillance and Health Research Center (KDS-HRC) Field site, Kersa District, East Ethiopia. *Fertility Research and Practice.* 2015;1(1):1.
 17. **Sileshi B**, Deyessa N, Girma B, Melese M, Suarez P: Predictors of mortality among TB-HIV Co-infected patients being treated for tuberculosis in Northwest Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:297.

Acknowledgments

ስለ ሁሉም ነገር እግዚአብሔር ይመስገን።

The successful completion of my thesis was made possible with the support of many people, and I must take this opportunity to express my gratitude to those who supported me along the way. First and foremost, I would like to thank my supervisors Harold Snieder, Harriette Riese and Ilja Nolte for offering me the opportunity to work with you on this project and for the unwavering support and mentorship.

Dear Harold, it was a special privilege for me to work with you. After completing my first course as a CPE student, I knew that I really wanted to join your team for my internship. Since then I never regretted my decision for a second. Thank you for trusting me to be your student and being always supportive and encouraging. I have greatly benefited from your expertise, experience, and critical thinking which I believe were central to the accomplishment of my PhD. Thanks for everything!

Dear Harriette, thank you so much for being such a supportive and caring supervisor. I have learned a lot from you professionally and personally. I have been always amazed how quickly you respond to emails, all your kind words and encouragements on my work and thank you for pushing me to go abroad for a research visit.

Dear Ilja, your contribution in accomplishing this project has been essential. You have been always supportive and kind when I needed help. Especially I am grateful for the technical assistance I received in analyzing the GWAS chapters.

I would like to extend my gratitude to all my collaborators and co-authors who worked with me: Arie, Tengfei, Yordi, Pim, Abdullah, Alireza, and Eco. Special thanks goes to Arie for being patient and supportive while training me to extract HRV data from the ECG recordings and Pim for letting me work with UK biobank data.

I also would like to thank the assessment committee: Prof. Suzanne Leal, Prof. Julian Thayer and Prof. Peter De Jonge, thank you for your efforts in reading and evaluating my thesis. In particular, I want to thank Suzanne for offering me a job to work as a postdoc in her lab.

I would like to thank Prof. Peter Visscher and Dr. Sonia Shah for hosting me during my research stay at the University of Queensland in Brisbane and thank you for your input on my work. Daniel, Dereje and Moges, thank you for making my time in Australia memorable.

My paranymphs Elnaz and Sisay, thank you for kindly agreeing to be on my side and for all the support throughout the process. Elnaz, I am grateful that we became close friends and you have been always supportive in many ways especially during the last two years, thank you for being the best friend. Sisay, thank you for always being supportive and listening to my troubles.

I would like to thank the unit members of Genetic Epidemiology for all the scientific discussions we had during unit meetings, journal clubs, seminars and for your help in improving my research: Ahmad, Anna L, Anna N, Chris, Eliza, Katri, Nigus, Peter, Renske, Rujia, Shifteh, Siqi, Sophie, Tian, Valeria, Wenbo, Xueling, Yldau, Zekai and Zhen.

Thanks to all members of the Department of Epidemiology for providing such a nice working environment and for all the support. My special thanks to Aukje and Lisette for organizing meetings and answering all administrative related questions.

Additionally, I would like to thank my fellow (former) students at the Department of Epidemiology for the small talks during coffee breaks and enjoyable lunch times: Aruka, Jing, Kebede, Liza, Melisa, Omar, Pato, Reinder and Simon. Carel-Peter thank you for translating my thesis summary into Dutch. Tugsu, thanks for being a great office mate. Johanna, thank you for all the support after we met during the CPE.

My country mates in Groningen Abrham, Andreas, Bezawit, Daniel, Derbew, Kebede, Kenean, Mulugeta, Nigus, Shimelis, Solomon, Tadesse, Tesfamichael, Thatcher, Wondossen, Yohannes, and others: thank you for making life much easier here. We had fun together during the countless dinner and drink parties, and trips within and outside the Netherlands. Special thanks goes to Abera, Fitsum and Sisay. Abera, you were very supportive starting from the moment you picked me up from Schiphol on the first day of my arrival. Fitsum and Sisay, thank you for hosting us in several occasions at your place.

I would like to express many thanks to Tesfa, Mintesnot and Fitsum for all your support. It was always nice to have a chat with you about everything. Tesfa, I am very grateful that you helped and encouraged me a lot to finalize my thesis.

To my parents and siblings, you have no idea how grateful I am to you all. Dear mom and dad, I would never have arrived at this point without your sacrifice. Back then when access to education was very limited, you were among a few brave parents in the village to send me to school. Thank you!

ለቤተሰቦቼ በሙሉ፣ እናንተን የማመሰግንበት ቃላት የለኝም። ወድ እናትና አባቴ፣ ያለእናንተ መስዋዕትነት እዚህ ደረጃ ላይ አልደርስም ነበር። ያኔ ልጅን ማስተማር ብዙም ባልተለመደበት ወቅት፣ በአካባቢያችን ውስጥ ካሉ ጥቂት ጀግና ወላጆች መካከል ሆናችሁ ትምህርት ቤት ስለላካችሁኝ አመሰግናለሁ።

A

SHARE previous dissertations

Research Institute SHARE

This thesis is published within the **Research Institute SHARE** (Science in Healthy Ageing and healthcaRE) of the University Medical Center Groningen / University of Groningen.

Further information regarding the institute and its research can be obtained from our internet site: <http://www.share.umcg.nl/>

More recent theses can be found in the list below. (supervisors are between brackets)

2021

Peters RM

Total hip arthroplasty: register based evaluation of current practice
(*prof SK Bulstra, dr M Stevens, dr WP Zijlstra*)

Simmelink L

Combined arm-leg ergometry in persons with a lower limb amputation
(*prof R Dekker, prof JHB Geertzen, prof LHV van der Woude*)

Valk TA

When multiple become one; understanding the coordination of degrees of freedom in synergies in goal-directed pointing movements
(*dr RM Bongers, prof E Otten, dr LJ Mouton*)

Bos FM

Ecological momentary assessment as a clinical tool in psychiatry: promises, pitfalls, and possibilities
(*prof M Wichers, prof R Bruggeman, dr JAJ van der Krieke, dr E Snippe*)

Akbari F

Chronic pain in the context of the lives of dyads; cognitions, behaviors, and well-being
(*prof M Hagedoorn, prof R Sanderman, dr M Dehghani*)

Hepping AM

Grip on recovery after paediatric forearm fractures
(*prof SK Bulstra, prof JHB Geertzen, dr M Stevens*)

Beijers L

Parsing the heterogeneity of major depression
(*prof RA Schoevers, dr KJ Wardenaar, dr HM van Loo*)

Köhler TC

Providing color to the pharmacy technician; a new profession within the pharmacy team
(*prof ADC Jaarsma, dr M Westerman*)

Bunk SF

Frontal brain functioning and pain; possible underlying mechanisms of increased pain responses in age- and dementia-related cognitive impairment
(*prof SU Zuidema, dr M Kunz*)

Bosáková L

Breaking the cycle of poverty; routes to counteract intergenerational transmission of socioeconomic health differences
(*prof SA Reijneveld, prof A Madarasová-Gecková*)

Vendeloo SN van

Optimizing learning environments and resident well-being in postgraduate medical education
(*prof PLP Brand, prof SK Bulstra, dr CCPM Verheyen*)

Sampurna MTA

Improving the management of hyperbilirubinemia in a limited-resource area
(*prof AF Bos, dr CV Hulzebos, dr PH Dijk, dr R Etika*)

Siswanto JE

Retinopathy of prematurity; how to prevent retinopathy of prematurity in preterm infants in Indonesia?
(*prof AF Bos, prof A Adismita, dr PH Dijk*)

Kaper MS

Improving communication in healthcare for patients with low health literacy; building competencies of health professionals and shifting towards health literacy friendly organizations
(*prof SA Reijneveld, prof AF de Winter*)

Schuurmans J

Population-based expanded carrier screening reporting couple results only:
a mixed methods approach

(prof IM van Langen, prof AM Lucassen, prof AV Ranchor, dr M Plantinga)

Vrijzen J

Towards dementia risk reduction among individuals with a parental family history
of dementia

(dr N Smidt, prof SEJA de Rooij)

For earlier theses visit our website