

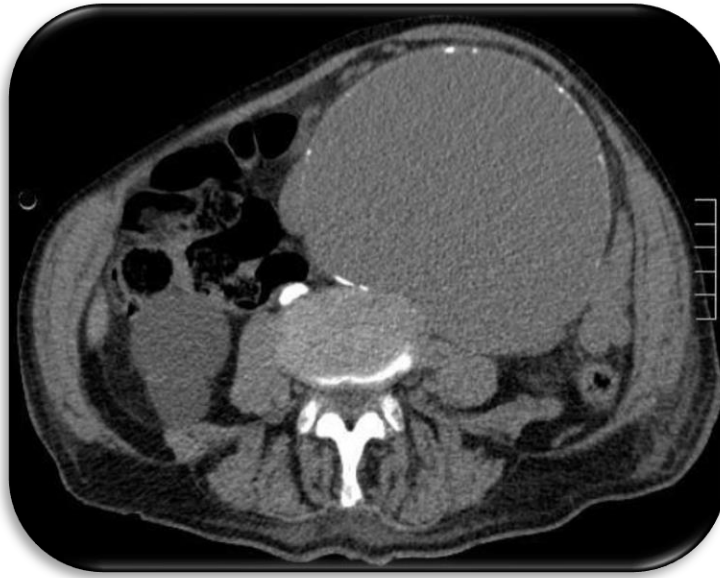
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

ESTUDI DELS FACTORS DE RISC DE L'ANEURISMA DE L'AORTA ABDOMINAL I LA SEVA PROGRESSIÓ



Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona, 2025

Doctorand:

Olga Peypoch Pérez

Directors:

Maria Sabater Lleal

Mercedes Camacho Pérez de Madrid

Jaime Félix Dilmé Muñoz

Tutor:

Francisco Javier León Vintró



TESI DOCTORAL

ESTUDI DELS FACTORS DE RISC DE L'ANEURISMA DE L'AORTA ABDOMINAL I LA SEVA PROGRESSIÓ

Doctorand:

Olga Peypoch Pérez

Directors:

Maria Sabater Lleal

Mercedes Camacho Pérez de Madrid

Jaime Félix Dilmé Muñoz

Tutor:

Francisco Javier León Vintro

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

“Dedico aquest treball a la Mary, el meu amor i la meva companya de vida, pel seu suport incondicional. A l’Arlet i la Jana que amb la seva alegria em donen forces per seguir endavant. I a la meva família, en especial als meus pares que m’han aplanat el camí. Mentxu, no m’oblido de tu, sé que allà on siguis estaràs orgullosa de mi.”

AGRAÏMENTS

Gràcies als meus directors de la tesi, Maria Sabater, Mercedes Camacho i Jaume Dilmé. Gràcies per l'ajuda tant en l'àmbit científic com humà, per la paciència i la motivació que tan necessàries són per poder completar un projecte com aquest. Gràcies també al meu tutor, Xavier León per ajudar-me a completar i millorar aquest treball.

Gràcies a tot el servei de Cirurgia Vascular de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que m'han acompanyat i m'han donat forces en tots aquests anys per seguir endavant, i sent l'exemple de que tot esforç té la seva recompensa. No només m'han ensenyat tot el que sé sobre cirurgia vascular sinó que, també, són família i m'han ajudat i m'ajudaran, sempre que ho necessiti, sigui per motius laborals o personals. En especial el Dr. Dilmé i el Dr. Romero que van iniciar el projecte TAGA i he tingut la sort de ser l'heretera d'un gran treball que encara té molt futur científic.

Gràcies a les companyes del servei d'administració, Isabel Martínez i Carme Martín que de manera totalment desinteressada m'han ajudat en la programació de les visites i analítiques dels pacients. Sense vosaltres no hauria pogut.

Gràcies a les companyes d'infermeria de quiròfan i consultes que sempre estan disposades a ajudar i m'han cuidat des del primer dia com a resident, guiant-me quan més perduda estava.

Gràcies al personal del laboratori de recerca, sense el seu esforç aquest treball no hauria estat possible.

Gràcies a tot aquest gran equip que m'envolta diàriament i fa que el més difícil sigui més fàcil.

LLISTAT ABREVIATURES

AAA – Aneurisma d'aorta abdominal

AngioTC – Tomografia computada amb contrast

APOE - Apolipoproteïna E

BTC - Betacel·lulina

C-LDL – Colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat

cM - Centimorgan

CV – Cardiovasculars

CVE – Cerebrovasculars

DLP - Dislipèmia

DM - Diabetis mellitus

DS - Desviació estàndard

EGFR - Receptor del factor de creixement endotelial

ESVS - Societat Europea de Cirurgia Vascular

EVAR - *EndoVascular Aortic Repair*

FEV₁ - Volum espiratori forçat en 1 segon

FVC - Capacitat vital forçada

GWAS - Genome-Wide Association Study

HTA – Hipertensió arterial

IMC - Índex de massa corporal

LDL - Lipoproteïnes de baixa densitat

LDLR - Receptor de l'LDL

LRP1 - Proteïna relacionada amb el receptor de l'LDL

LOD - Logaritme de la puntuació de probabilitats

MAF - Freqüència d'al·lel menor

MMPs - Metaloproteïneses de la matriu extracel·lular

MPOC – Malaltia pulmonar obstructiva crònica

PAD – Malaltia arterial perifèrica

PCR - Proteïna C-reactiva

PCSK9 - Proproteïna convertasa subtilisina kexina tipus 9

PTFE - Politetrafluoroetilè

TABS - *Triple-A Barcelona Study*

TAGA - *Triple A-Genomic Analysis*

ÍNDEX

RESUM	16
ABSTRACT	20
1. INTRODUCCIÓ	25
1.1 L'artèria aorta	26
1.1.1 Anatomia	26
1.1.2 Histologia	28
1.2 L'aneurisma d'aorta abdominal	29
1.2.1 Classificació	31
1.2.2 Epidemiologia	35
1.2.3 Factors de risc	36
1.2.4 Clínica	39
1.2.5 Diagnòstic	40
1.2.6 Seguiment	42
1.2.7 Tractament	43
1.2.8 Biomarcadors	47
1.2.9 Cribratge	49
1.3 Genètica de l'aneurisma d'aorta abdominal	51
2. HIPÒTESIS	56
2.1 Justificació de l'estudi	57

3. OBJECTIUS	60
4. METODOLOGIA	63
5. RESULTATS	73
5.1 El diàmetre de l'aorta en població de risc	74
5.2 El diàmetre en pacients amb AAA	85
6. DISCUSSIÓ	95
6.1 Limitacions	108
7. CONCLUSIONS	111
8. LÍNIES DE FUTUR	115
9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	119
10. ANNEXES	151
10.1 Articles publicats relacionats amb aquesta tesi doctoral	152
10.1.1 Article 1	152
10.1.2 Article 2	172
10.2 Finançament i conflictes d'interès	190

RESUM

El diàmetre mitjà de l'aorta abdominal infrarrenal varia segons factors com l'edat, el sexe i la mida corporal. L'augment del diàmetre de l'aorta és continu durant la vida, però pot arribar a ser patològic quan el creixement és excessiu i provoca la formació d'un aneurisma. L'aneurisma d'aorta abdominal (AAA) és una dilatació focal produïda pel debilitament de la paret de l'aorta que condueix a una dilatació progressiva i pot arribar a provocar la ruptura.

L'AAA és una malaltia complexa amb factors de risc ambientals i genètics. Persones amb un familiar amb AAA tenen un risc més elevat de desenvolupar un aneurisma, sobretot els familiars masculins de primer grau. S'ha determinat que els factors genètics, és a dir, l'heretabilitat de l'AAA és superior al 70%.

En la majoria dels casos, l'AAA és una patologia asimptomàtica. És per això que el seu diagnòstic precoç és complicat, i habitualment el seu diagnòstic és casual en fer proves d'imatge a la recerca d'altres patologies. Un cop diagnosticat l'AAA és vital fer un seguiment del creixement del mateix per poder intervenir abans que el risc de ruptura sigui elevat. Hi ha una variació substancial en les taxes de creixement entre individus i aquest no és constant al llarg del progrés de la malaltia. Avui en dia només hi ha dos criteris per indicar la intervenció, el diàmetre de l'aneurisma i la velocitat de creixement.

En alguns països es recomana el cribratge de la població en risc, homes majors de 65 anys i fumadors, per intentar identificar els individus amb AAA. Tot i que està

descriu que en els països amb cribratge hi ha una reducció important de la mortalitat per AAA, actualment hi ha un debat a Espanya sobre la seva cost-efectivitat.

Per tal d'estudiar la base genètica del diàmetre de l'aorta, es va crear una cohort familiar de pacients amb AAA i els seus familiars: TAGA (*Triple A Genetic Analysis*), que inclou 407 individus relacionats en 12 famílies seleccionades a partir d'un pacient amb AAA. La cohort, per tant, inclou 12 pacients amb AAA i 395 individus sans però d'alt risc genètic per AAA. Com a part d'aquest treball, hem calculat l'heretabilitat i les correlacions genètiques entre el diàmetre de l'aorta abdominal i diferents paràmetres clínics. L'edat, el sexe masculí, una major alçada, el pes, els nivells de creatinina en sèrum i una millor capacitat pulmonar han resultat ser els millors predictors del diàmetre aòrtic en pacients sans. El model sense AAA explica el 73% de la variabilitat del diàmetre aòrtic i és capaç de predir correctament el diàmetre de l'aorta en pacients "sans" però no en pacients amb AAA, fet que ens fa pensar que hi ha factors addicionals que desencadenen la dilatació patològica de l'aorta.

El treball també demostra que hi ha un fons genètic comú que determina el diàmetre de les artèries aorta, femorals i poplítees. A més, l'alçada i les proves de funció pulmonar també presenten correlacions genètiques significatives amb el diàmetre aòrtic, cosa que suggereix l'existència de gens comuns que determinen la capacitat pulmonar i el diàmetre aòrtic.

Finalment, els nostres resultats suggereixen la implicació dels gens del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) i de la betacel·lulina (BTC) amb el diàmetre aòrtic. L'EGFR és un gen del qual ja s'havia descrit la seva relació amb l'AAA, per

tant, la seva relació amb el diàmetre aòrtic normal podria indicar que un fons genètic comú podria determinar el diàmetre de l'aorta i el seu futur risc d'AAA.

Per altra banda, per a estudiar els factors involucrats en el creixement de l'AAA i identificar possibles causes de la variabilitat de la taxa de creixement entre individus, hem creat un estudi longitudinal hospitalari amb pacients amb AAA reclutats en dos hospitals d'Espanya: l'estudi TABS (*Triple-A Barcelona Study*). Actualment, hi ha inclosos 439 pacients amb mesures del diàmetre aòrtic abdominal, juntament amb informació antropomètrica, clínica i mostres de sang extretes en les visites de seguiment.

Els nostres resultats mostren un augment significatiu de les taxes de creixement a mesura que augmenta el diàmetre de l'aneurisma. A més, s'observa una alta variabilitat en les taxes de creixement entre individus de diàmetres comparables, el qual suggereix que hi ha factors addicionals que contribueixen a la variabilitat de les taxes de creixement, més enllà del diàmetre inicial.

Per tal d'aprofundir en els possibles factors, vam crear diferents models predictius del diàmetre aòrtic i la velocitat de creixement basats en les dades clíniques i antropomètriques dels pacients. Cap dels factors clínics estudiats va mostrar un pes suficientment rellevant en la predicció del creixement de l'aorta, més enllà del diàmetre inicial i el temps des de la primera visita. A partir d'aquest model vam poder fer prediccions ajustades del diàmetre aòrtic al llarg del temps per cada pacient. Aquest model ens va permetre deduir el temps que resta per assolir un diàmetre aòrtic de rang quirúrgic (55 mm per als homes i 50 mm per a les dones) segons l'interval de referència del diàmetre de l'AAA en el moment del diagnòstic.

Les nostres dades suggereixen que augmentar els intervals de vigilància en els diàmetres més petits seria segur. En concret, en una estimació basant-nos en aquests resultats i extrapolant a la població Espanyola, hem estimat que si el nombre de visites que es podrien estalviar en diàmetres aòrtics petits s'invertissin en fer cribratge a la població de risc (homes fumadors de 65 anys) es podrien identificar prematurament 521 AAA/any a Espanya.

En global, aquesta tesi avança en el coneixement dels factors que determinen el diàmetre de l'aorta tant en individus sans d'alt risc com en pacients amb AAA, apunta a nous factors de risc, i representa així un pas prometedor per entendre el creixement dels aneurismes, per avançar cap al desenvolupament de millors eines de predicció per avaluar les decisions clíniques en pacients amb AAA i per orientar futures polítiques de cribratge.

ABSTRACT

The average diameter of the infrarenal abdominal aorta varies depending on factors such as age, sex, and body size. The increase in the aortic diameter is continuous throughout life, but it can become pathological when the growth is excessive, leading to the formation of an aneurysm. An Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a focal dilation caused by the weakening of the aortic wall, which leads to progressive dilation and can eventually cause rupture.

AAA is a complex disease with both environmental and genetic risk factors. Individuals with a family member who has AAA have a higher risk of developing an aneurysm, particularly first-degree male relatives. It has been determined that genetic factors, that is, the heritability of AAA is above 70%.

In most cases, AAA is an asymptomatic condition, which makes its early diagnosis complicated, and usually incidental -during imaging tests for other conditions-. Once AAA is diagnosed, it is vital to monitor its growth to intervene before the risk of rupture becomes high. There is substantial variation in growth rates between individuals, and this is not constant throughout the progression of the disease. Currently, there are only two criteria for indicating intervention: the diameter of the aneurysm and the growth rate.

In some countries, population screening is recommended for individuals at risk, such as men over 65 years old that smoke. Although countries with screening have seen

a significant reduction in AAA-related mortality, there is currently a debate in Spain regarding its cost-effectiveness.

To study the genetic basis of aortic diameter, our group created a family cohort of patients with AAA and their relatives: TAGA (Triple A Genetic Analysis), which includes 407 individuals in 12 families selected through a patient with AAA. The cohort, therefore, includes 12 patients with AAA and 395 healthy individuals at high genetic risk for AAA. As part of this work, we have calculated heritability and genetic correlations between the diameter of the abdominal aorta and various clinical parameters. Age, male sex, greater height, weight, serum creatinine levels, and better lung capacity were found to be the best predictors of aortic diameter in healthy individuals. The model generated without AAA patients explains 73% of the variability in aortic diameter and is able to correctly predict the diameter of the aorta in “healthy” patients but not in patients with AAA, leading us to believe that there are additional factors that trigger pathological dilation of the aorta.

The study also shows that there is a common genetic background that determines the diameter of the aorta, femoral, and popliteal arteries. Furthermore, height and pulmonary function tests also show significant genetic correlations with aortic diameter, suggesting the existence of common genes that determine both lung capacity and aortic diameter.

Finally, our results suggest the involvement of *epidermal growth factor receptor (EGFR)* and *betacellulin (BTC)* genes with aortic diameter. *EGFR* is a gene that has already been described in relation to AAA, and its relationship with normal aortic

diameter could indicate that a common genetic background could determine the aortic diameter and its future risk of AAA.

On the other hand, to study the factors involved in AAA growth and identify possible causes of the variability in growth rates between individuals, we created a hospital-based longitudinal study with patients with AAA recruited from two hospitals in Spain: the TABS (Triple-A Barcelona Study). Currently, 439 patients are included, with measurements of abdominal aortic diameter, along with anthropometric and clinical information and blood samples taken at follow-up visits.

Our results show a significant increase in growth rates as the diameter of the aneurysm increases. Additionally, there is high variability in growth rates between individuals with comparable diameters, suggesting that there are additional factors contributing to the variability in growth rates, beyond the initial diameter.

To explore possible factors further, we created different predictive models of aortic diameter and growth rate based on clinical and anthropometric data from the patients. None of the clinical factors studied showed a sufficiently relevant weight in predicting aortic growth, other than the initial diameter and the time since the first visit. Based on this model, we were able to make adjusted predictions of aortic diameter over time for each patient. This model allowed us to estimate the time remaining until an aortic diameter reaches a surgical range (55 mm for men and 50 mm for women) according to the reference interval of AAA diameter at the time of diagnosis and suggested that increasing the surveillance intervals for lower diameters would be safe. Specifically, in an estimate based on these results and extrapolated to the Spanish population, we estimate that if the number of visits that

could be saved for smaller aortic diameters were redirected towards screening at-risk populations (smoking men over 65 years), 521 AAA cases could be identified prematurely per year in Spain.

Overall, this thesis advances our understanding of the factors that determine aortic diameter in both healthy *genetically-enriched* individuals and patients with AAA, it points to new risk factors, and it represents a promising step towards understanding the growth of aneurysms, therefore developing better prediction tools to assess clinical decisions in patients with AAA and guiding future screening policies.



1. INTRODUCCIÓ



1. INTRODUCCIÓ

1.1 L'ARTÈRIA AORTA

L'artèria aorta és l'artèria principal del cos humà i és el vas de calibre més gran i pel qual circula el volum més elevat de sang en tot l'organisme. La seva principal funció és transportar la sang oxigenada des del cor fins a la resta d'òrgans i teixits. És un conducte amb propietats elàstiques gràcies a les quals durant la sistole cardíaca l'artèria aorta es distén i durant la fase diastòlica tot aquest volum de sang que absorbeix donada la seva expansió elàstica és impulsat i així manté un flux sanguini continu i equilibrat a la resta de l'organisme.

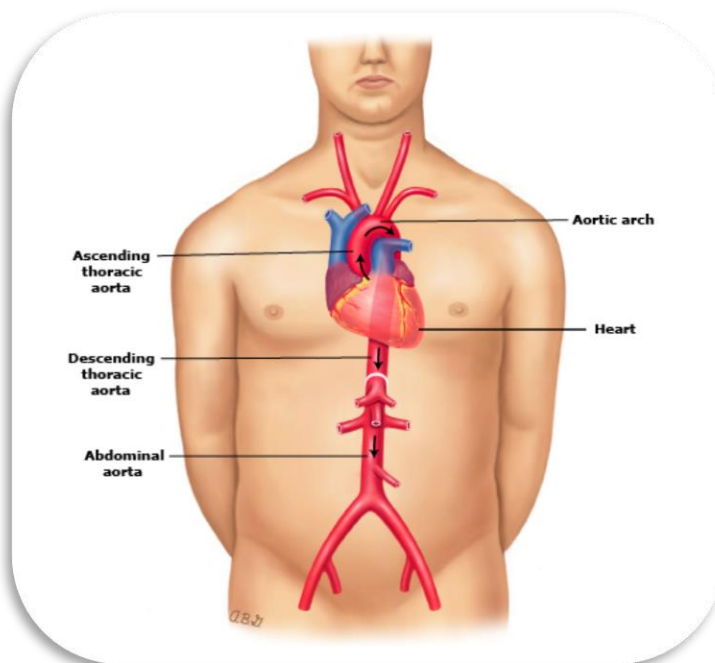
1.1.1 Anatomia

L'aorta neix de la vàlvula aòrtica del cor que es troba a la sortida del ventricle esquerre. Totes les artèries del cos humà, excepte de les artèries pulmonars, s'originen de l'aorta. L'aorta es divideix en tres segments al llarg del seu recorregut que va des del cor fins a la seva bifurcació, en les artèries ilíaqües (Imatge 1):

- **Aorta ascendent:** en sentit cranial i de trajecte curt. És d'on s'originen les artèries coronàries que donen irrigació al cor.

- **Arc aòrtic:** segment en forma de crossa i on canvia de sentit, de cranial a caudal fent una corba de 180°. És on s'originen els troncs supraaòrtics (trunc braquiocefàlic, artèria caròtida comuna esquerra i artèria subclàvia esquerra).

- **Aorta descendent:** en sentit caudal i sent el trajecte més llarg. Es subdivideix en dues porcions, l'aorta toràctica descendent es troba proximalment dins la cavitat toràctica, és d'on s'originen branques menors (les artèries bronquials, esofàgiques, mediastínniques i intercostals) (1,2). Un cop sobrepassat el diafragma s'anomena aorta abdominal i es troba centralment dins de l'espai retroperitoneal. Acaba en la bifurcació aòrtica on dona origen a les dues artèries ilíaqües comunes, la dreta i l'esquerra (3). Pel que fa a l'aorta abdominal, s'originen múltiples branques arterials, les branques majors, que són les artèries renals i viscerals (tronc celíac, les artèries mesentèrica superior i inferior) i les branques menors que s'originen a diferents nivells al llarg de tot el trajecte de l'aorta abdominal (artèries frèniques inferiors, les lumbars i l'artèria sacra mitja) (4,5).



Imatge 1. Anatomia i segments de l'artèria aorta

(Font: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PI/74006>)

El diàmetre de l'aorta abdominal va disminuint al llarg del seu recorregut des del nivell toràcic fins a l'abdominal. De mitjana hi ha una diferència de 2 mm entre l'aorta suprarenal (proximal a les artèries renals) i l'aorta infrarenal (distal a les artèries renals). El diàmetre mitjà de l'aorta abdominal infrarenal varia segons factors com ara l'edat, el sexe i la mida corporal. Oscil·la entre 12 i 19 mm en dones i entre 14 i 21 mm en homes (6,7). L'augment de la mida de l'aorta és continu al llarg de la vida, la taxa de creixement normal és d'uns 1-2 mm/any (8).

1.1.2 Histologia

Histològicament, igual que la resta d'artèries del cos i a diferència de les venes, la paret de l'aorta s'estructura en tres capes:

- Íntima: és la més interna. Està formada per l'endoteli i una capa de teixit connectiu. La capa endotelial té contacte directe amb el flux sanguini i té un paper important en la regulació del to vasomotor.

- Mitja: és la més desenvolupada i la que té més gruix. Està formada principalment per teixit muscular llis i fibres elàstiques.

La composició d'elastina que presenta la capa mitja és la responsable de la distensibilitat que té la paret arterial davant dels polsos de pressió sanguínia generats pel cicle cardíac, ajuda al fet que el flux sanguini sigui continu i és fonamental en la regulació de la pressió arterial. La composició d'elastina no és uniforme al llarg de tota l'aorta, és per això que a l'aorta toràcica predomina l'elastina i en l'aorta abdominal el col·lagen, el que fa que la capa mitja es vagi fent més prima

i la capa íntima es vagi engruixint (9). Aquesta diferència histològica explica, en part, la diferència de patologies entre l'aorta toràcica i l'abdominal (4,10). Les cèl·lules musculars llises són les que regulen i produeixen les proteïnes que componen la matriu extracel·lular (4,5).

- Adventícia: és la més externa. Està formada per fibres de col·lagen i elastina. És una capa de teixit connectiu fibrós poc elàstic, on es troben els *vasa vasorum* que són els responsables de subministrar sang a les capes internes de l'aorta (4,11).

És important conèixer aquesta distribució estructural de la paret de l'aorta per a entendre la seva implicació etiopatogènica en la degeneració de la paret i la formació de la patologia aneurismàtica.

1.2 L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL

Un aneurisma es defineix com una dilatació permanent i localitzada d'una artèria de més del 50% respecte al seu diàmetre normal (12,13).

Els aneurismes es poden produir en qualsevol artèria de l'organisme. Els més freqüents són a nivell de l'aorta abdominal, anomenats aneurismes d'aorta abdominal (AAA), trobant-se majoritàriament a nivell infrarrenal (distalment a la sortida de les artèries renals) (20).

L'aneurisma d'aorta abdominal es caracteritza per un deteriorament estructural de la paret vascular que condueix a una dilatació progressiva i permanent de l'artèria aorta a nivell infradiafragmàtic en el qual el seu diàmetre és 1,5 vegades més de

l'esperat (15). Aquesta dilatació progressiva pot conduir a la ruptura de l'aneurisma. Un AAA trencat és una emergència mèdica amb una alta taxa de mortalitat, descrita de fins a un 90% (16,17), sent la desena causa de mort en homes majors de 55 anys en països industrialitzats (18).

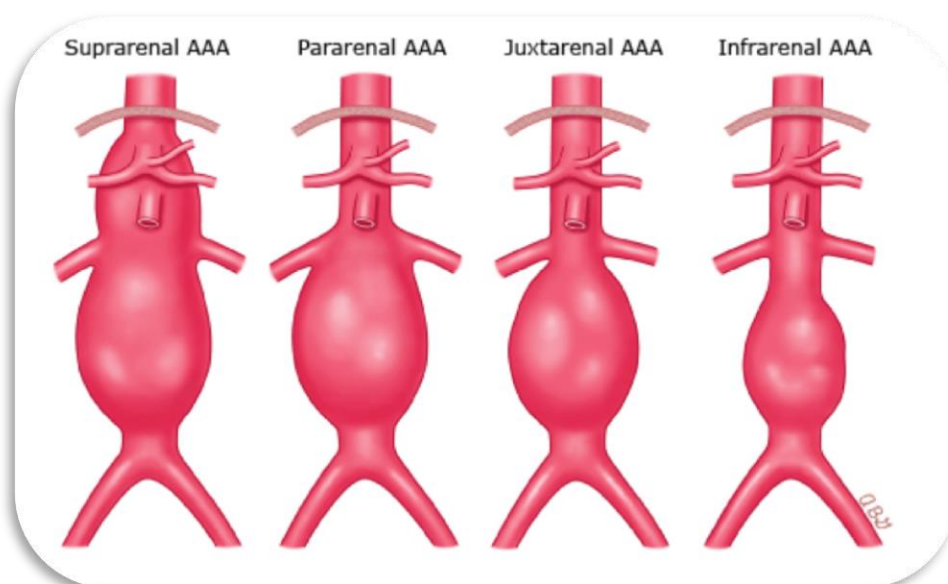
Tal com hem comentat anteriorment, el diàmetre esperat de l'aorta abdominal no patològica és aproximadament d'entre 12-19 mm en dones i 14-21 mm en homes per sobre dels 50 anys (6,7,19–22). És per això que les guies de la Societat Europea de Cirurgia Vascular (ESVS) (14) defineixen l'aneurisma d'aorta abdominal com aquella dilatació de l'aorta abdominal que sigui més gran de 30 mm de diàmetre transvers. Quan una dilatació localitzada de l'aorta fa menys de 30 mm, s'anomena ectàsia i el terme arteriomegalia fa referència a una ectàsia difusa de l'aorta i pot afectar a les artèries secundàries de l'aorta com són les ilíaqües i les femorals (13,23).

La diferència en la prevalença d'aneurisma segons el tram d'aorta es deu a processos hemodinàmics i histològics. Com que progressivament l'aorta abdominal té un diàmetre menor que la toràcica, el segment infarrenal de l'aorta ha de suportar més pressió sanguínia (24–27). Per altra banda, l'aorta abdominal té menys fibres d'elastina i aquesta elastina té una vida mitja de 40-70 anys i no es resintetitza, i per això l'aorta d'un adult va perdent les fibres d'elastina i es torna més rígida (9,28). Aquest deteriorament histològic associat a l'edat podria explicar per què els AAA són més freqüents en pacients amb edat avançada (7,17,29–31).

1.2.1 Classificació

Els AAA freqüentment es classifiquen segons la seva localització al llarg de l'aorta, però també es poden classificar segons la seva morfologia, la seva estructura o la seva etiologia.

Segons la seva **localització** es classifiquen depenent de si tenen afectació o no de les artèries renals i la seva ubicació respecte a les mateixes (Imatge 2).

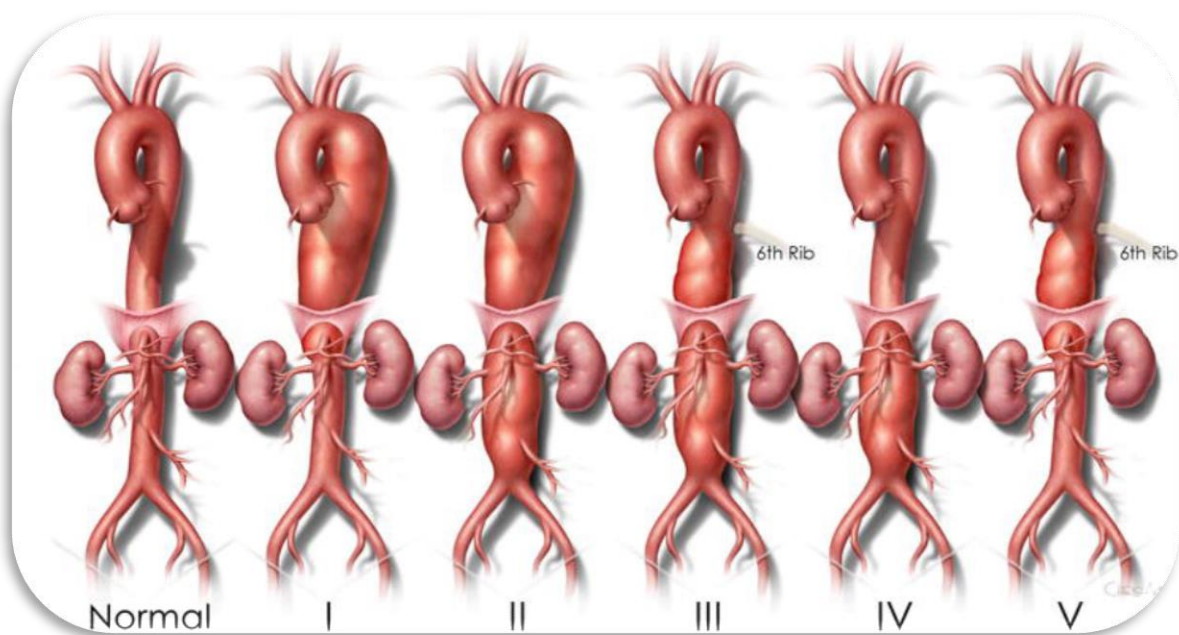


Imatge 2. Classificació dels aneurismes d'aorta abdominal

(Font: <https://www.emdocs.net/abdominal-aortic-aneurysm-clinical-highlights-updates/#gallery-2>)

L'AAA suprarrenal és aquell que s'inicia proximalment a les artèries renals, l'AAA pararenal quan el seu inici afecta l'òstium de les artèries renals, l'AAA juxtarenal quan s'inicia just distalment a les artèries renals i l'AAA infrarenal és quan l'inici de l'aneurisma és distal a les artèries renals, és el més freqüent i representa aproximadament un 90% dels aneurismes d'aorta abdominal.

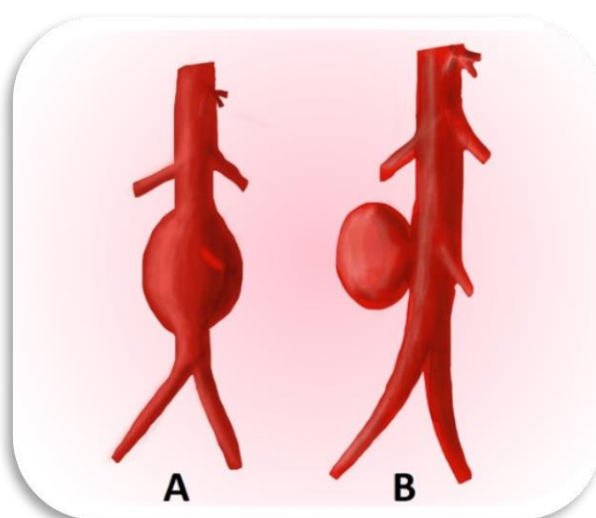
Quan un aneurisma s'inicia per sobre dels troncs viscerals s'anomenen aneurismes toracoabdominals i tenen una classificació pròpia en cinc tipus. Quatre van ser descrits pel Dr. Crawford i posteriorment els Drs. Safi i Miller van ampliar la classificació amb un tipus més (32). Són: I, distal a l'artèria subclàvia esquerra per sobre de les artèries renals; II, distal a l'artèria subclàvia esquerra per sota de les artèries renals; III, des del sisè espai intercostal fins a sota de les artèries renals; IV, del dotzè espai intercostal fins a la bifurcació ilíaca; V, per sota del sisè espai intercostal fins just per sobre de les artèries renals (Imatge 3).



Imatge 3. Classificació dels aneurismes d'aorta toracoabdominals: I

(Font: <https://www.intechopen.com/chapters/1183001>)

Morfològicament, els aneurismes poden ser fusiformes o saculars (Imatge 4). Els aneurismes fusiformes impliquen una dilatació uniforme de tota la circumferència de la paret arterial, sent bastant simètrics. Per contra, en els aneurismes saculars la dilatació és només en un segment de la paret arterial i són asimètrics. Els aneurismes fusiformes són els més freqüents (90%); tot i això, els aneurismes saculars tenen major risc de ruptura (33,34).



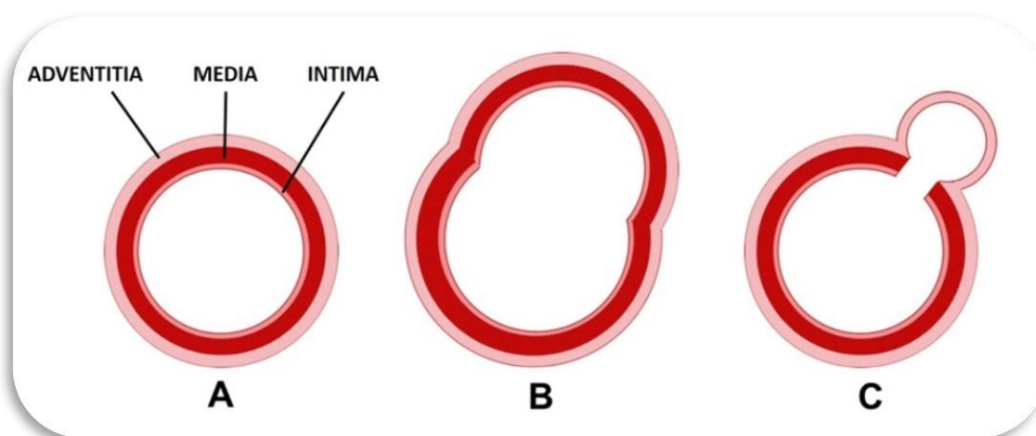
Imatge 4. Classificació morfològica dels AAA (A: Aneurisma fusiforme, B: Aneurisma sacular)

(Font:

<https://epos.myesr.org/posterimage/esr/ecr2018/143252/mediagallery/758664?deliveroriginal=1>)

Segons la seva **estructura histològica** els aneurismes es poden classificar en aneurismes veritables o pseudoaneurismes (falsos aneurismes) (Imatge 5). En els aneurismes veritables la dilatació arterial afecta a les tres capes (íntima, mitja i adventícia), per contra, en els pseudoaneurismes la dilatació produïda és per la

ruptura d'alguna de les capes i es forma un hematoma contingut per la capa més externa, l'adventícia (35,36).



Imatge 5. Classificació histològica dels AAA (A: Arteria no patològica, B: Aneurisma verdader, C: Pseudoaneurisma)

(Font:

<https://epos.myesr.org/posterimage/esr/ecr2018/143252/mediagallery/758636?deliveroriginal=1>)

L'etiologia més freqüent dels AAA són els secundaris a un procés degeneratiu de tipus arterioescleròtic (37). En segon lloc, són els aneurismes micòtics, secundaris a un procés infecciós. Menys habitualment els aneurismes poden ser; inflamatoris, de causa desconeguda, però amb una afectació histològica diferent dels arterioescleròtics; traumàtics, generalment secundaris a una ruptura parcial continguda i la posterior dilatació arterial; els aneurismes congenits són excepcionals; però sí que es produeixen aneurismes secundaris a malalties genètiques; o secundaris a una dissecció aòrtica prèvia que debilita la paret arterial i provoca una posterior dilatació aneurismàtica (5,35,38,39).

En tot aquest treball fem referència i estudiem els aneurismes d'aorta abdominal infrarrenal fusiformes i arterioescleròtics.

1.2.2 Epidemiologia

L'AAA és una patologia que apareix en edats avançades. Donat que majoritàriament és asintomàtica, la prevalença real és desconeguda i està infradiagnosticada (40,41).

Les prevalences més aproximades a la realitat les obtenim de dues fonts. Els estudis amb autòpsies mostren una prevalença d'entre 1-5% (42,43). Per altra banda, tenim els resultats obtinguts dels programes de cribatge poblacional on s'estima una prevalença de 4-8,9% en homes i del 0,7-2,2% en dones d'entre 55 i 75 anys (41,44). Aquesta prevalença global varia segons la població. La caucàsica és la que té una prevalença més elevada respecte a la població d'ascendència africana, encara que tendeixen a tenir diàmetres aòrtics no patològics més elevats que els caucàsics (45).

A Espanya la literatura al respecte és limitada, ja que la majoria dels estudis són fets per comunitats autònomes i amb grups poblacionals reduïts. S'estima una prevalença d'entre el 3,3 i 4,7% en homes majors de 65 anys (46–48).

També s'ha descrit un augment de la prevalença associada a altres comorbiditats i factors de risc, com el tabaquisme (31), la hipercolesterolèmia (31,49), la hipertensió arterial (49,50), la malaltia arterial perifèrica (49), la malaltia coronària (51) i els accidents isquèmics cerebrals (52,53).

Pacients amb aneurismes arterials en altres localitzacions també presenten una prevalença augmentada de fins al 20-40% (54,55). És criteri de cribratge d'AAA quan un pacient presenta un aneurisma d'artèria femoral o poplítia i viceversa.

Com comentarem detalladament més endavant, hi ha una base genètica dels AAA. S'ha descrit una prevalença augmentada en familiars de primer grau que arriba al 15-27% (56,57).

1.2.3 Factors de risc

Els factors de risc d'AAA els podem diferenciar segons si són factors de risc per al desenvolupament de l'aneurisma, pels que augmenten la velocitat de creixement i els que augmenten el risc de ruptura.

La incidència d'AAA augmenta amb l'edat, però en la literatura no hi ha dades consistents que relacionin el creixement dels AAA amb l'edat (58–63). El sexe masculí és un dels principals factors de risc per a la formació d'un AAA. S'ha descrit una prevalença de fins a 3-4 vegades superior respecte a les dones. Tot i això, en les dones la patologia és més greu, tenen fins a 4 cops més risc de ruptura en AAA del mateix diàmetre comparat amb els homes (64).

El tabaquisme és un dels factors de risc més importants pel desenvolupament de l'AAA i és el factor de risc més gran en el creixement (59,65–68) i la ruptura (69). A més, és l'únic factor de risc modificable, ja que si es deixa de fumar es pot frenar el creixement de l'AAA i el seu conseqüent risc de ruptura (70).

La hipertensió arterial té una associació dèbil amb el risc de la formació de l'AAA (21,61,71,72). El que sí està demostrat és que els pacients que presenten AAA i hipertensió arterial (HTA), sobretot si està mal controlada, tenen més risc de creixement i ruptura (64). La dislipèmia (DLP) és un conegut factor de risc cardiovascular; tot i això, no s'ha relacionat amb la formació ni creixement dels AAA (21,61,72). Alguns estudis indiquen que els pacients amb tractament amb estatines tenen un menor creixement de l'AAA, i per això seria un factor protector (61,73,74), però hi ha controvèrsia, ja que altres estudis no han demostrat cap associació entre el tractament amb estatines i el creixement dels AAA (75,76). La diabetis mellitus (DM) és un conegut factor de risc de les malalties cardiovasculars. Per contra, en el desenvolupament de l'AAA s'ha descrit com a factor protector, així com s'ha demostrat una associació negativa amb el seu creixement (21,60–62).

Tal com hem comentat anteriorment en pacients amb arteriopatia en altres nivells i els aneurismes en altres localitzacions també tenen una freqüència més elevada de formació d'AAA (5,68,77). Finalment, la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) també s'ha relacionant significativament amb un risc augmentat de desenvolupar AAA (33,78,79).

Un cop el pacient ja té establert l'aneurisma, el diàmetre de l'aneurisma és el factor de risc més important pel seu creixement i la seva possible ruptura (80–87). A mesura que augmenta el diàmetre de l'aneurisma, augmenta la velocitat de creixement (65,88), i per tan el risc de ruptura. La taxa de creixement dels AAA d'entre 30 i 55 mm és de 3 mm/any, tot i que hi ha una variació substancial en les

taxes de creixement entre individus i encara es desconeixen molts factors que hi influeixen.

En la Taula 1, es mostren el risc de ruptura als 12 mesos segons el diàmetre de l'AAA (14,84–86).

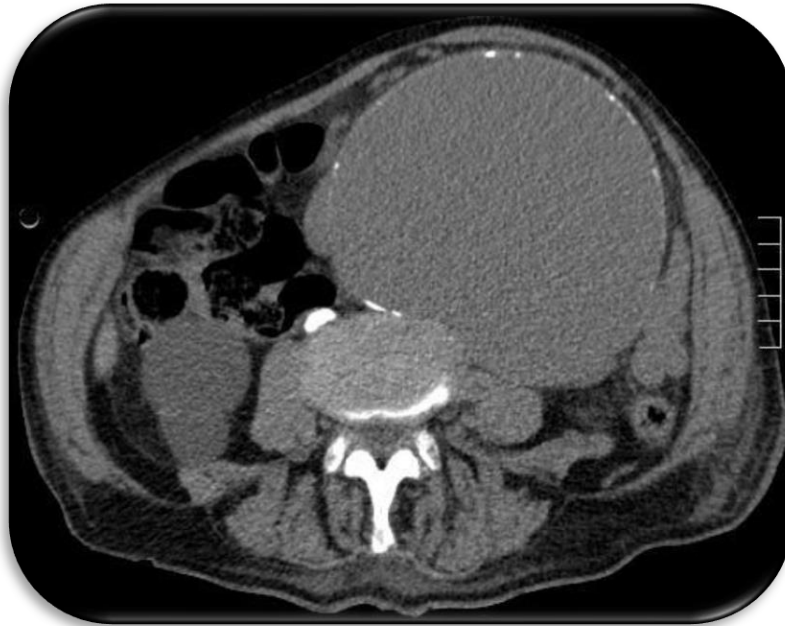
DIÀMETRE AAA	RISC DE RUPTURA % (12 mesos)
<i>30-39 mm</i>	0
<i>40-49 mm</i>	0,5 – 5
<i>50-59 mm</i>	3 – 15
<i>60-69 mm</i>	10 – 20
<i>70-79 mm</i>	20 – 40
<i>>80 mm</i>	30-50

Taula 1. Risc de ruptura dels AAA als 12 mesos segons el diàmetre.

Actualment, l'única opció per prevenir la ruptura de l'AAA és realitzant una cirurgia preventiva. Segons les guies de pràctica clínica, s'utilitzen la mida i la velocitat de creixement dels aneurismes com a únics indicadors per a la intervenció quirúrgica. S'intervenien, doncs, els AAA de 55 mm o més en homes i de 50 mm o més en dones, així com els AAA que mostren un creixement ràpid (establert com a 5 mm al cap de 6 mesos o 10 mm a l'any) (14,89).

Tot i això, entre el 10-15% dels aneurismes es trenquen amb diàmetres per sota dels 55 mm (90) i s'han descrit aneurismes de 120 mm o més que no s'han trencat

(Imatge 6), i és per això calen més estudis per entendre els factors encara desconeguts que influeixen en el risc de ruptura.



Imatge 6. Pacient de 102 anys amb un AAA de 12 cm sense signes de ruptura

1.2.4 Clínica

La gran majoria dels AAA són totalment asimptomàtics, cosa que dificulta el seu diagnòstic. Només en casos on l'AAA és molt gran pot produir efecte de massa als òrgans més pròxims com els urèters (produint hidronefrosis), la vena cava inferior (pot arribar a produir trombosis) o del pàncrees (com el pacient de la Imatge 6 que va ser diagnosticat de pancreatitis per compressió).

Hi ha dos casos en els quals els AAA produeixen simptomatologia, i són els AAA més complicats. Els AAA simptomàtics són els aneurismes que produeixen dolor o

embolitzacions distals procedents del trombe de dins de l'aneurisma que poden arribar a produir isquèmia en les extremitats inferiors. El dolor freqüentment és abdominal, però també pot ser lumbar, en els flancs, pelvis o irradiat als engonals (91). El seu diagnòstic és exclusiu, si el pacient no té cap altra patologia que expliqui el dolor i per la prova d'imatge l'AAA no està trencat, és quan es diagnostica l'AAA simptomàtic (89) i tot i no ser una emergència mèdica, sí que es consideren aneurismes amb risc de ruptura imminent i s'han d'intervenir de manera preferent independentment de la seva mida (14). La forma més freqüent de simptomatologia secundària als AAA és quan es trenquen. La ruptura és la complicació més greu i es considera una emergència mèdica, té una mortalitat de fins al 90% en els pacients que no arriben a operar-se i del 40-50% en els pacients que són intervinguts (92,93).

1.2.5 Diagnòstic

El diagnòstic de l'AAA es basa en una combinació entre la història clínica, l'examen físic i les proves d'imatge. Donat que la majoria dels aneurismes són asimptomàtics, el diagnòstic precoç és fonamental per evitar complicacions, sobretot la ruptura de l'AAA.

En realitzar la **història clínica** s'han de valorar possibles factors de risc com el sexe masculí, l'edat avançada, antecedents d'hipertensió arterial, tabaquisme o altres factors de risc cardiovasculars i és important tenir en compte preguntar pels

antecedents familiars d'AAA o de mort sobtada que podria haver sigut arran de la ruptura d'un AAA.

L'exploració física abdominal de rutina només permet el diagnòstic del 30% dels AAA no complicats i si és feta per especialistes que sàpiguen detectar una massa pulsàtil abdominal. Així i tot, depèn de la mida de l'abdomen del pacient i de la mida de l'AAA. La sensibilitat pot variar des d'un 30-50% amb un AAA menor de 40 mm fins a un 80% quan és major de 50 mm (94,95) (Imatge 7).

Un cop diagnosticat un AAA per exploració física, cal fer una prova d'imatge per corroborar el diagnòstic i per poder determinar la mida de l'AAA, la seva morfologia (sacular o fusiforme) i la seva localització (suprarrenal o infrarrenal).



Imatge 7. Pacient de baix pes corporal amb un AAA de gran diàmetre que facilita el diagnòstic amb l'exploració física

El diagnòstic amb **ecografia Doppler** té una sensibilitat i especificitat elevades, no és invasiva i no emet radiació ionitzant. És la prova d'imatge d'elecció pel seguiment dels AAA petits (96–100) i també és la que s'utilitza en els programes de cribratge.

Per poder determinar si es pot realitzar la intervenció quirúrgica d'un AAA i quina tècnica s'ha d'utilitzar, és imprescindible tenir una **prova d'imatge d'alta resolució**.

La més utilitzada amb diferència és l'angioTC (Tomografia Computada amb contrast) que permet una visualització de tota l'aorta i les ilíaques, dona una mesura de l'AAA més exacte que l'ecografia i permet analitzar la morfologia i localització exacta de l'AAA (49,101,102). Les seves limitacions són la irradiació ionitzant i la nefrotoxicitat pel contrast iodat. És per això que en algunes ocasions s'utilitza la ressonància magnètica amb contrast (103).

1.2.6 Seguiment

Com hem comentat anteriorment, la prova d'imatge d'elecció pel seguiment dels AAA és l'ecografia abdominal. A Espanya el seguiment es fa seguint les últimes guies de la ESVS (14) (Taula 2).

L'ecografia tendeix a infraestimar el diàmetre real de l'AAA (14,89,99), i és per això que en els pacients que durant el seguiment per ecografia es detecten diàmetres pròxims al rang quirúrgic (55 mm en homes i 50 mm en dones) està indicat demanar un angioTC per certificar si ja han arribat a rang quirúrgic i s'ha de planificar la intervenció, o si està per sota de rang i ha de seguir un nou control ecogràfic en 6 mesos tal com marquen les guies.

SEXE	DIÀMETRE AAA (mm)	SEGUIMENT (mesos)
<i>Masculí</i>	30 - 39	36
	40 – 49	12
	> 50	6
<i>Femení</i>	30 - 39	36
	40 - 44	12
	>45	6

Taula 2. Recomanacions del seguiment dels AAA segons les guies de la ESVS

1.2.7 Tractament

Tractament mèdic: Actualment, no hi ha cap tractament per evitar la formació de l'AAA ni per frenar el seu creixement i, per tant, evitar-ne la ruptura. Encara que s'han estudiat múltiples teràpies farmacològiques basades en la biologia de l'AAA i existeixen evidències prometedores de models preclínics, inclosos els inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina, bloquejadors del receptor d'angiotensina, inhibidors de les metal·loproteinases de matriu i estatines, fins ara, no s'ha demostrat que cap sigui eficaç reduint el creixement o evitant la ruptura de l'aneurisma en assajos clínics en humans (89).

Quan un AAA és diagnosticat, si el seu diàmetre és menor al rang quirúrgic, s'indica tractament mèdic profilàctic per incidir sobre els factors de risc que poden ser modificats. El principal, com hem comentat anteriorment, i s'ha d'insistir molt, és en

deixar de fumar (14), ja que és l'únic factor de risc que un cop exclòs s'ha demostrat que frena el creixement de l'AAA (70). Per altra banda, és important tenir un bon control de la tensió arterial, ja que els pics d'hipertensió poden produir un augment de la velocitat de creixement (64). L'objectiu és mantenir una pressió sistòlica per sota de 130 mmHg. Donat que la gran majoria dels AAA són de causa arterioescleròtica, tot pacient amb AAA s'ha de tractar amb antiagregants i estatines per prevenció secundària (14,104). Si l'AAA amb recent diagnòstic té un diàmetre que ja està dins del rang quirúrgic, és quan, tot i donar les recomanacions i tractaments mèdics anteriorment comentats, es planteja fer una intervenció quirúrgica com a tractament profilàctic davant el possible risc de ruptura, ja que, avui en dia la intervenció quirúrgica és l'únic tractament curatiu de l'AAA (14,89).

Tractament quirúrgic: La cirurgia electiva per prevenir la ruptura de l'AAA no complicat està indicada en pacients amb AAA majors o igual a 55 mm en homes i 50 mm en dones o quan hi ha un creixement ràpid, definit com a més de 5 mm als 6 mesos o més de 10 mm a l'any, tant en homes com en dones (14,89). És important remarcar que la cirurgia en els AAA no complicats és un tractament profilàctic. No es recomana realitzar una reparació electiva d'AAA en pacients amb una esperança de vida limitada (105). En aquest sentit, l'edat és cada cop menys un factor limitant, si no que s'ha de tenir en compte els antecedents mèdics del pacient així com el seu estat general. És important tenir una valoració per part dels anestesistes, que estudien si el pacient serà capaç de tolerar la intervenció, i també és recomanable la valoració per part de geriatria, que farà un estudi per estimar si el pacient podrà superar l'ingrés hospitalari i el postoperatori (106). Quan un pacient està

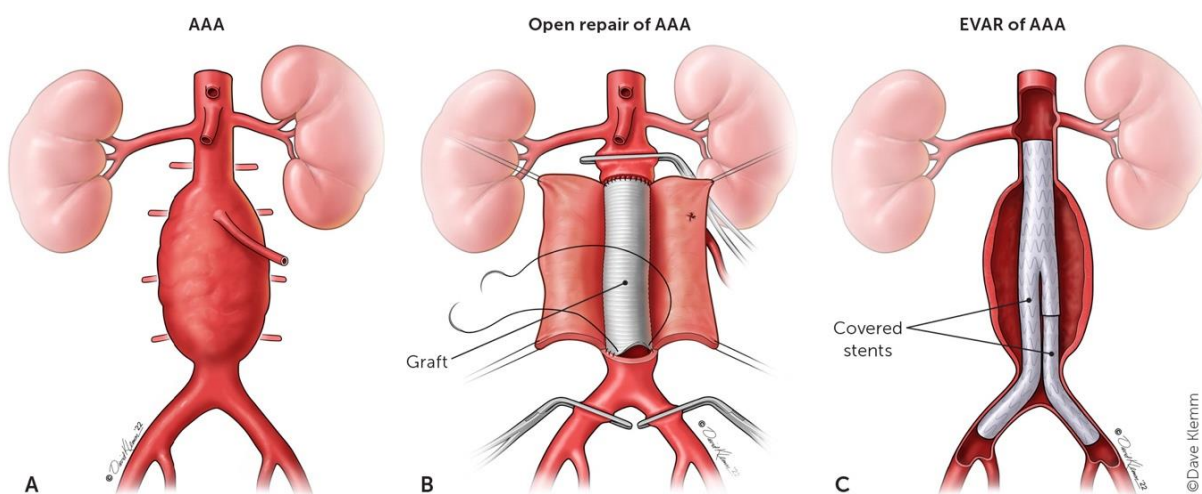
diagnosticat d'AAA i per les seves comorbiditats es decideix que no és tributari a reparació electiva, s'ha de plantejar deixar de fer un seguiment del creixement de l'AAA (14).

Hi ha dos tipus d'intervenció disponibles pels AAA, la cirurgia oberta i la cirurgia endovascular (Imatge 8).

La cirurgia oberta és la tècnica clàssica, és més agressiva i requereix un maneig tant per part del cirurgià com per part d'anestèsia més intensiu i una recuperació més llarga. És per això que tot i que durant molt de temps ha sigut la cirurgia d'elecció, actualment està indicada en pacients amb bon estat general i llarga esperança de vida (14). També s'ha de tenir en compte que la cirurgia oberta té un resultat més durador, ja que l'AAA com a tal deixa d'existir i es considera una reparació definitiva, i per això en el seguiment postquirúrgic es realitza un angioTC cada 5 anys per descartar complicacions tardanes, principalment, la degeneració de les anastomosis (14).

La cirurgia endovascular, coneguda com a EVAR (EndoVascular Aortic Repair) és relativament nova, ja que el primer cas es va fer el 1990 (107). És una intervenció molt menys agressiva en l'àmbit sistèmic que la cirurgia oberta, i per això està recomanada en pacients amb alt risc quirúrgic i cada cop està guanyant més terreny en ser considerada la tècnica d'elecció, tot i que és un debat que encara està obert (108). També és important tenir en compte que per la morfologia de l'aneurisma no sempre es pot escollir quina tècnica utilitzar, ja que l'EVAR és més restrictiu anatòmicament. En la cirurgia endovascular l'AAA queda exclòs del circuit sanguini, però segueix existint orgànicament, pel qual requereix un seguiment postoperatori

més exhaustiu, ja que es poden produir endofuites entre la paret aòrtica i la pròtesis, i això implica que l'AAA segueix connectat al reg sanguini i, per tant, segueix havent-hi un potencial risc de ruptura. És per això que es requereix seguiment amb ecografia abdominal i angioTC seriats cada 6 mesos o 1 any segons els resultats, i això pot implicar una radiació acumulada al llarg de la vida no menyspreable (109).



Imatge 8. Tipus d'intervenció quirúrgica per reparar els AAA (A: AAA no intervingut, B: Cirurgia oberta, C: Cirurgia endovascular)

(Font: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0800/abdominal-aortic-aneurysm/jcr:content/root/aafp-article-primary-content-container/aafp_article_main_par/aafp_figure2.enlarge.html)

La cirurgia electiva de l'AAA no complicat no és una emergència mèdica i és necessari fer un bon estudi preoperatori amb una prova d'imatge per angio-TC i valorar segons l'estat general del pacient i la morfologia de l'AAA quina és la seva millor opció terapèutica, cirurgia oberta o cirurgia endovascular.

1.2.8 Biomarcadors

Els biomarcadors són característiques mesurables objectivament que permeten donar el diagnòstic o arribar a predir l'evolució d'una malaltia (110,111). És per això que actualment un dels reptes mèdics més grans sigui l'estudi d'aquests biomarcadors.

Atès que l'AAA és una malaltia asimptomàtica que generalment es diagnostica després d'una prova d'imatge realitzada per una patologia concomitant del pacient, és important treballar en la identificació de biomarcadors. La identificació de biomarcadors implicats en l'AAA permetria poder fer un diagnòstic precoç, valorar la seva progressió i el risc de trencament, així com determinar la resposta al tractament dels pacients.

Els biomarcadors més estudiats actualment són els biomarcadors plasmàtics i els biomarcadors genètics.

Els **biomarcadors plasmàtics** són fàcilment mesurables amb una analítica sanguínia. Els marcadors circulants estudiats en l'AAA, són generalment proteïnes relacionades amb la degradació de la matriu extracel·lular, amb l'activitat protrombòtica o amb la resposta immuno-inflamatòria que es troben elevats en pacients amb AAA. Alguns exemples estudiats són:

1. Proteïna C-reactiva (PCR): és un marcador inflamatori que s'eleva durant un procés inflamatori sistèmic. S'ha demostrat que els nivells de PCR es estan correlacionats amb el creixement de l'AAA (112,113).

2. Les metal·loproteïnes de la matriu extracel·lular (MMPs): són enzims que descomponen el col·lagen i l'elastina. Les MMP -2 i MMP-9 són importants en la degradació de la matriu de la paret de l'aorta i s'han trobat associades amb la formació d'AAA (114).
3. Citocines proinflamatòries: són responsables de regular la inflamació, igual que la PCR, estan involucrades en diverses patologies. Així i tot, s'ha observat que estan elevades en pacients amb AAA (115).
4. Dímer-D: és el resultat de la descomposició de la fibrina. Actualment, és utilitzat com a biomarcador de la patologia trombòtica (trombosis venosa profunda i tromboembolisme pulmonar). La concentració plasmàtica del dímer-D es correlaciona amb el diàmetre de l'aneurisma i podria ser útil pel seguiment dels AAA (116,117).

Tots aquests estudis mostren que aquests marcadors plasmàtics estan elevats en pacients amb AAA i molts d'ells es correlacionen amb el creixement, però aquests marcadors tenen baixa sensibilitat i especificitats, ja que també estan elevats en altres patologies cardiovasculars i patologies inflamatòries i protrombòtiques. És per això que avui en dia, cap s'utilitza en la pràctica diària del diagnòstic i pronòstic de l'AAA (118).

Els **biomarcadors genètics** són variacions en el genoma que s'han associat al risc de patir AAA i s'estudien per identificar els individus amb risc genètic elevat per AAA, i en un futur ser utilitzats per al diagnòstic, pronòstic de la malaltia i la selecció de tractaments personalitzats. Aquest apartat l'ampliarem més profundament dins el capítol de genètica dels AAA.

1.2.9 Cribatge

El cribatge es pot definir com l'aplicació de proves sistemàtiques orientades a la detecció precoç d'una malaltia amb la finalitat d'aconseguir un diagnòstic per poder implementar un tractament precoç. Aquestes activitats s'ofereixen al conjunt de la població susceptible de patir la malaltia, tot i que les persones no tinguin símptomes ni hagin demanat ajuda mèdica.

L'objectiu dels programes de cribatge és detectar la malaltia precoçment i millorar el seu pronòstic (119,120) evitant la mortalitat prematura i prevenint les discapacitats físiques i psíquiques associades a la malaltia per millorar la qualitat de vida de la població en risc. El cribatge és una activitat de prevenció secundària, dirigida a la població aparentment sana per a diagnosticar una malaltia en fase presimptomàtica.

L'AAA és una patologia amb una progressió asimptomàtica amb un temps de latència llarg, que el seu diagnòstic amb proves d'imatge és fiable i poc invasiu, que té un tractament quirúrgic efectiu, amb bons resultats i que la seva ruptura té una mortalitat elevada. Per aquests motius, és una patologia que en principi, es podria beneficiar d'un programa de cribatge poblacional.

L'ecografia Doppler és la prova d'imatge que s'utilitza per realitzar els programes de cribatge de l'AAA. És una prova barata, no invasiva i que es pot realitzar en centres no especialitzats, com és en l'àmbit de l'Atenció Primària, i té una especificitat i sensibilitat pel diagnòstic de l'AAA pròximes al 100% (119,120).

S'han fet múltiples estudis que demostren una important reducció de la mortalitat per AAA i de la incidència de ruptura dels AAA en homes en els últims anys. El 2007

es va fer una revisió Cochrane que mostra que els beneficis es mantenen a llarg termini amb una reducció de la mortalitat per AAA als 13-15 anys del 42% i una reducció en la incidència de ruptura d'AAA del 38% en homes (121).

Actualment, hi ha dos països amb programa de cribratge poblacional, el Regne Unit i Suècia, i ambdós cribratges estan ben definits i establerts des de fa anys. S'estableix que si en el cribratge es detecten diàmetres aòrtics patològics, però per sota del llindar quirúrgic es faci un seguiment per ecografia Doppler, i si en el cribratge ja es detecta un diàmetre aòrtic superior al llindar quirúrgic, es deriva a l'especialista de cirurgia vascular (122–124).

Per implementar un programa de cribratge poblacional és important que sigui cost-efectiu. Es tem que en un futur aquests programes de cribratge d'AAA deixin de ser-ho degut al descens progressiu de la prevalença de l'AAA. Antigament, els estudis donaven prevalences del 5-7%, però actualment el programa de cribratge del Regne Unit informa d'una prevalença de l'1,34% i hi ha més estudis que mostren aquesta davallada (125,126).

La guia pel maneig de l'AAA de la ESVS recomana fer un cribratge en homes de més de 65 anys allà on la prevalença sigui superior al 4%. Aquest cribratge implicaria una reducció de la mortalitat associada a l'AAA de quasi la meitat en 4 anys, principalment per la reducció de la taxa de ruptura aneurismàtica (14). En les dones, segurament degut a la baixa prevalença d'AAA, no hi ha evidència per recomanar el seu cribratge.

Com hem comentat anteriorment, en l'àmbit espanyol actualment no hi ha programa de cribratge nacional de l'AAA, però sí que s'han dut a terme proves de cribratge en zones localitzades. Totes elles indiquen que es reduirien les morts per AAA i les cirurgies urgents per ruptura dels AAA, però també reafirmen que abans d'implementar un programa de cribratge poblacional és necessari fer un estudi pilot per estimar les dades locals de prevalença i les dades econòmiques (96,127,128).

L'any 2021 a Barcelona es va realitzar un programa pilot de cribratge d'AAA tant per homes com per dones de més de 65 anys. L'ecografia Doppler la realitzaven els metges d'atenció primària que prèviament havien estat formats. La participació va ser del 50,3% en homes i del 44% en dones. La prevalença d'AAA va resultar molt inferior a l'esperada, sent de l'1,4% total en homes i 0% en dones, i per això pel que fa a la cost-efectivitat es va desaconsellar l'aplicació d'un programa poblacional sistemàtic en la zona estudiada, indicant que caldria valorar si seria més efectiu fer un cribratge a subpoblacions de risc (129).

1.3 GENÈTICA DE L'AORTA I DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL

L'AAA és una malaltia complexa amb factors de risc genètics i ambientals (50,130,131). Tal com hem comentat anteriorment és conegut que hi ha una base genètica implicada en el desenvolupament dels AAA, però no està tan estudiada la base genètica de la variació del diàmetre aòrtic abdominal no aneurismàtic. Hi ha una variació normal de la mida de totes les artèries, entre elles, l'aorta i aquesta

variació està, parcialment, determinada per factors genètics, encara que fins a la realització del present treball, aquests factors genètics estaven molt poc estudiats.

La predisposició genètica a desenvolupar un AAA es va descriure per primera vegada en un treball del 1977 sobre tres germans que es van sotmetre a una reparació quirúrgica d'AAA després de la ruptura d'un aneurisma (132). Les persones amb antecedents familiars positius, especialment en familiars masculins de primer grau, tenen el doble de risc de desenvolupar AAA (133,134), i s'ha determinat que l'heretabilitat de l'AAA supera el 70% (135,136).

Des d'aquest estudi del 1977 s'han fet múltiples estudis sobre l'heretabilitat de l'AAA. Avui en dia coneixem que l'AAA segueix una herència no mendeliana i complexa, que implica la interacció de diversos locus entre ells i amb factors ambientals (5,38,137). Un locus és una posició específica d'un cromosoma on es localitza un gen o una seqüència d'ADN. Els locus s'utilitzen per descriure la ubicació física dels gens dins del genoma, cada locus està definit per una coordenada específica dins del cromosoma.

En estudis amb models animals, sobretot en ratolins, s'han associat canvis en gens relacionats amb el desenvolupament de l'AAA, però són models en els quals els AAA són induïts, i per això molt diferents dels AAA dels humans que es presenten de manera fisiològica, fet que implica que freqüentment els resultats obtinguts d'aquests models animals no siguin extrapolables a la genètica dels AAA en humans (5,10,25,138).

Els estudis de gens candidats busquen variants genètiques localitzades en gens de vies metabòliques que prèviament s'han associat a la malaltia, per trobar si variacions en aquests gens confereixen més risc. Per contra, els GWAS (Genome-Wide Association Study) són estudis de tot el genoma. El seu objectiu és identificar associacions entre variants genètiques i trets fenotípics o malalties en una població determinada al llarg de tot el genoma, pel qual no es necessita un coneixement previ de la malaltia. Aquests estudis permeten, per tant, trobar nous gens i vies associades noves, desenvolupar nous enfocaments terapèutics i comprendre millor els mecanismes biològics subjacents de les patologies estudiades. Tot i el seu èxit, els estudis GWAS tenen limitacions, com la dificultat per identificar variants rares i la necessitat d'estudis complementaris per establir relacions causals (139).

Els primers estudis genètics de gens candidats que es van realitzar en l'àmbit de l'AAA van identificar els gens *sortilin 1 (SORT1)* (140) i el receptor de la *interleuquina 6 (IL6R)* (141) com a factors de risc genètic de l'AAA. Més endavant, amb els primers estudis de tot el genoma (GWAS), es van identificar també 2 gens relacionats amb el metabolisme lipídic (el receptor de l'LDL (*LDLR*) i una proteïna relacionada amb el receptor de l'LDL (*LRP1*)) (142,143), a més dels gens *DAB2IP* (144) i *CDKN2BAS1/ANRIL* (145), aquest darrer també associat amb infart de miocardi i aneurismes intracranials. El 2017, Jones et al (146) van realitzar un estudi genètic a gran escala, que incloïa el metaanàlisi de GWAS de diverses cohorts internacionals per identificar nous locus associats amb els AAA. Van combinar dades de GWAS de més de 10.000 pacients i van identificar 4 nous locus que no havien estat descrits anteriorment, a part de confirmar els anteriorment descrits.

Aquest locus associats amb els AAA inclouen variants en els gens *SMYD2*, *LINC00540*, *MMP9* i *ERG*, els dos últims relacionats amb la degradació de la matriu extracel·lular. Finalment, el 2020 es va publicar un estudi amb dades de 7.642 casos i 172.172 controls, on es van identificar 14 noves regions genètiques associades a l'AAA, augmentant el total de locus de risc genòmic de patir AAA a 24 (147). Aquests locus contenen gens que participen en vies rellevants pel desenvolupament dels AAA. Per exemple, les MMP, en especial la MMP-2 i la MMP-9, estan relacionades amb la formació i creixement dels AAA perquè participen en la degradació de la matriu extracel·lular (114). L'apolipoproteïna E (APOE), així com el LDLR i la LRP1 estan implicats en el metabolisme dels lípids i les variacions genètiques d'aquestes proteïnes s'han associat amb el risc d'AAA (148). L'elastina és una proteïna que aporta elasticitat a la paret de l'aorta, i les seves variants genètiques poden provocar una disminució en l'elasticitat aòrtica i augmentar el risc d'AAA (149). L'actina alfa-2 és una proteïna de les cèl·lules musculars de la paret aòrtica, i les variacions del seu gen afecten la contractilitat de l'aorta i poden predisposar a la formació d'aneurismes, entre ells, l'AAA (150).

Malgrat tots aquests descobriments, hi ha una part important de l'heretabilitat de l'AAA que continua sense explicar-se.



2. HIPÒTESIS



2. HIPÒTESIS

La nostra principal hipòtesis és que existeixen mecanismes biològics encara desconeguts que regulen el desenvolupament i el creixement de l'AAA. L'estudi de factors de risc, inclosos factors de risc genètic, ens permetrà identificar els individus amb una major probabilitat de desenvolupar un AAA, quins fenotips intermedis estan relacionats causalment amb la malaltia i ens portarà a un millor coneixement de l'etiologia i dels mecanismes biològics subjacents a l'aparició i al creixement dels AAA. L'estudi dels mecanismes implicats en el creixement de l'aneurisma, a més, ens permetrà una millor monitorització dels pacients, i el descobriment de noves dianes terapèutiques pel tractament personalitzat i la prevenció de la ruptura de l'aneurisma.

2.1 JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI:

Hi ha una variabilitat normal en el diàmetre de totes les artèries, incloent-hi el diàmetre de l'aorta. Encara que es coneix que la dilatació progressiva de la paret aòrtica està associada a l'envelliment, per una proporció més elevada col·lagen-elastina que augmenta la rigidesa de la paret vascular i a la hipertensió arterial, és raonable pensar que una part d'aquesta variabilitat en el diàmetre i el creixement de l'aorta és determinada per altres factors encara desconeguts, incloent-hi factors genètics.

La primera pregunta d'aquesta tesi és si les variacions genètiques i el diàmetre aòrtic "normal" de referència juga un paper en el desenvolupament posterior d'aneurismes, i per això en la primera part ens hem centrat en identificar marcadors genètics específics que determinen la mida de l'aorta abdominal no aneurismàtica. La identificació de factors genètics comuns entre el diàmetre de l'aorta sana i el posterior desenvolupament d'un AAA o la identificació d'una correlació entre el diàmetre pre-aneurismàtic i el desenvolupament de l'aneurisma podria ser essencial pel diagnòstic precoç de l'AAA i per entendre els mecanismes fisiopatològics que el deriven. Paral·lelament, per entendre els factors genètics que determinen el risc de patir un AAA, s'ha participat en un estudi genètic internacional amb les cohorts generades en aquesta tesi.

D'altra banda, el risc de ruptura, que té una alta taxa de mortalitat, s'associa amb la mida de l'aneurisma i la taxa de creixement. Actualment, no hi ha teràpies mèdiques efectives que retardin el creixement de l'aneurisma, la qual cosa determina la necessitat de comprendre millor els factors que influeixen en la patogènesi i la progressió de la malaltia. La disponibilitat d'estudis sobre el creixement de l'AAA és escassa, i per això és necessari realitzar més estudis sobre els factors que regulen el creixement dels AAA per identificar les causes de la variabilitat de la taxa de creixement entre individus de la població i per avaluar els intervals de vigilància òptims per als professionals. La segona part d'aquesta tesi, doncs, s'ha centrat en generar i estudiar una cohort de creixement de l'AAA per tal de respondre a aquestes preguntes.



3. OBJECTIUS



3. OBJECTIUS

El nostre objectiu principal és identificar nous factors de risc, inclosos factors de risc genètics i vies biològiques subjacents a la formació dels AAA així com l'estudi dels factors contribuents al seu creixement.

Els nostres objectius secundaris són:

1. Estudi dels mecanismes implicats en el diàmetre de l'aorta en individus sans d'alt risc de desenvolupar un AAA a partir de famílies de pacients amb AAA, incloent el major nombre possible de dades clíniques i biològiques (l'estudi TAGA).
2. Descriure el component genètic del diàmetre de l'aorta abdominal i els seus fenotips intermedis associats més rellevants en el nostre estudi.
3. Estudi detallat dels mecanismes implicats en el creixement de l'AAA mitjançant la generació d'una cohort de pacients diagnosticats d'AAA i amb seguiment, que inclogui el major nombre possible de dades clíniques i biològiques (l'estudi TABS).
4. Definir un model predictiu de creixement del diàmetre de l'AAA a partir de variables clíniques que permetin optimitzar els protocols de seguiment utilitzats en la clínica actualment.



4. METODOLOGIA



4. METODOLOGIA

Per a estudiar les variacions genètiques en el diàmetre aòrtic “normal” es va crear una cohort amb un disseny familiar i enfocada en estudiar els fenotips intermedis de l'AAA. Un fenotip intermedi és un tret influït per alguns o tots els gens que predisposen a una malaltia (151). Com que els fenotips es poden mesurar tant en individus afectats com en individus no afectats, proporcionen més poder estadístic per localitzar i identificar gens relacionats amb la malaltia. En l'estudi TAGA hem utilitzat el diàmetre aòrtic com a fenotip intermedi per estudiar l'AAA, així com les mesures d'altres paràmetres clínics i antropomètrics relacionats amb el diàmetre de l'aorta.

La mostra TAGA: estudi del diàmetre de l'aorta en individus sans

L'estudi inclou 407 individus emparentats en 12 famílies que s'han recollit a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona a través d'un proband, un pacient diagnosticat d'AAA durant els anys 2012-2016. Els probands de l'estudi TAGA es van definir com aquells amb dilatació de l'aorta abdominal infrarrenal de més de 30 mm de diàmetre màxim. Tots els probands eren homes adults d'entre 68 i 88 anys. Els aneurismes de l'aorta toràcica o suprarrenal, aneurismes saculars, micòtics, infecciosos o pseudoaneurismes no es van considerar com a probands. Tots els familiars del proband es van recollir, independentment de la mida de l'aorta abdominal, tinguessin o no AAA. En el moment de la recollida, només el proband de

cada família va ser diagnosticat d'AAA. Totes les famílies incloïen almenys 10 persones i com a mínim tres generacions (o almenys dues generacions amb vuit o més germans).

L'estudi es va realitzar seguint els criteris de la Declaració d'Hèlsinki. Tots els participants van donar el consentiment informat escrit per a ells i per als seus fills menors. Tots els procediments van ser aprovats pel Comitè Ètic de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Ref. 11/2010).

La informació clínica de tots els participants, es va incloure en una base de dades utilitzant els següents criteris: L'infart agut de miocardi i l'angina de pit es van considerar per la història clínica i l'ingrés amb símptomes clínics, canvis en l'electrocardiograma o una corba enzimàtica positiva diagnosticada per un cardiòleg. Les malalties vasculars cerebrals es van avaluar per antecedents d'atac isquèmic transitori o ictus. La HTA es va avaluar mitjançant la història clínica i l'ús de fàrmacs antihipertensius. La DLP es va avaluar mitjançant la història clínica i l'ús de fàrmacs hipolipídics. La DM va ser avaluada per història clínica i l'ús d'insulina o medicaments hipoglicèmics orals (no es va fer distinció entre tipus 1 o 2). La neoplàsia es va avaluar mitjançant la història clínica i el tractament amb radioteràpia o quimioteràpia.

Es van recollir 41 variables, incloent-hi paràmetres ecogràfics, antropomètrics i plasmàtics per a tots els participants. Vam obtenir informació sobre el tabaquisme, mesures antropomètriques, recomptes de cèl·lules sanguínies, paràmetres bioquímics i informació sobre la història clínica i la medicació.

Les mesures ecogràfiques del diàmetre de les artèries aorta infrarrenal, femorals i poplítees es van realitzar a tots els participants amb el sistema d'ecografia ACUSON Antares (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemanya). Per a totes les mesures, el diàmetre transversal màxim de l'artèria es va informar en mm.

Les proves de funció pulmonar, incloses la capacitat vital forçada (FVC), el volum aspiratori forçat en 1 segon (FEV_1), i la relació FEV_1/FVC , es van recollir per l'espiròmetre DATOSPIR-600 (Sibelmed, Barcelona, Espanya).

La sang perifèrica es va obtenir per punció venosa, després d'un dejuni de 12 hores durant la nit, i entre les 9:00 i a les 12:00 hores. Per minimitzar la fluctuació circadiana. No es va registrar cap procés d'inflamació aguda almenys un mes abans de l'inici de l'estudi, cap dels participants havia pres antiagregants plaquetaris o havia rebut teràpia amb antiinflamatoris no esteroïdes 15 dies abans de la recollida de sang, o amb corticoides i immunosupressors un mes abans de la recollida de sang. La sang EDTA es va utilitzar per a l'obtenció d'ADN i l'aïllament de plasma. L'ADN es va extreure mitjançant un kit comercial (Wizard Genomic purification kit, Promega (Madison, WI, EUA), Ref. A1125; Número de lot 0000293640).

Models de predicció del diàmetre de l'aorta sana

Per avaluar l'efecte de diferents fenotips sobre el diàmetre de l'aorta primer vam utilitzar un model lineal mixt que incloïa el sexe i l'edat com a efectes fixos i un efecte aleatori per ajustar per les relacions de parentesc, i vam testar cada variable individualment. Després es van calcular models de predicció per avaluar la millor

combinació de les variables que podrien predir el diàmetre de l'aorta, tant excloent com incloent els casos d'AAA, utilitzant models no paramètrics (conditional forest). Totes les anàlisis es van fer utilitzant els paquets Solarius i Party a R (152).

Estudis genètics

Es va extreure ADN de tota la mostra i es van genotipar 665.608 variants genètiques mitjançant l'array de genotipació *d'Illumina Infinium Global Screening Array*. Aquestes dades es van utilitzar per imputar la informació genètica de 10,7 milions de variants per cada individu, que es van utilitzar pels estudis genètics.

L'heretabilitat es descriu com la proporció de la variància total dels trets que són atribuïbles als efectes additius dels gens. Es va estimar l'heretabilitat en cadascuna de les 41 variables utilitzant models mixtes. Després, aprofitant la informació dels pedigris, vam calcular correlacions entre el diàmetre màxim de l'aorta abdominal mesurat en mm i els diferents fenotips, i vam desglossar aquestes correlacions entre correlacions genètiques i ambientals.

L'anàlisi de lligament genètic és una tècnica utilitzada en genètica per identificar regions del genoma que estiguin lligades amb una malaltia dins d'una família, és a dir, que es transmetin en les generacions juntament amb la malaltia. Aquesta tècnica es basa en el concepte de lligament o *linkage*, que es produeix quan dos o més gens o marcadors genètics situats a prop l'un de l'altre en el mateix cromosoma tendeixen a heretar-se junts més sovint del que s'esperaria per atzar (153).

La mostra TABS: estudi del creixement de l'aneurisma

Posteriorment per a estudiar els factors que regulen el creixement dels AAA i per identificar les causes de la variabilitat de la taxa de creixement, l'any 2019 vam iniciar un registre longitudinal prospectiu. Tots els pacients amb AAA, definits com aquells amb dilatació de l'aorta abdominal infrarrenal amb un diàmetre superior a 30 mm (14) que van acudir a les visites de les unitats de Cirurgia Vascular i Endovascular de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i l'Hospital del Mar de Barcelona van ser convidats a participar en el projecte. Els pacients que no van consentir la participació no van ser inclosos. En el moment de la inclusió, es va revisar acuradament la història clínica del participant i es van incloure retrospectivament a la base de dades totes les mesures anteriors del diàmetre aòrtic i la informació clínica disponible. Tots els participants tenen almenys una mesura del diàmetre aòrtic abdominal, sigui per angioTC o per ecografia juntament amb informació antropomètrica i clínica del pacient i s'han extret mostres de sang per a la majoria de les visites de seguiment. Es va considerar la primera mesura com a mesura de referència de cada pacient. Totes les mesures posteriors a la mesura de referència es van recollir fins a la reparació de l'AAA, la voluntat del pacient de deixar l'estudi, la ruptura de l'AAA o la mort. Els pacients que no van ser tributaris per a la reparació quirúrgica de l'AAA (a causa de patologia concomitant, anatomia complexa de l'AAA o rebuig del pacient per a la cirurgia) també es van incloure tot i superar el llindar quirúrgic i es van registrar les seves dades retrospectives, si n'hi havia. Tots els pacients van signar un consentiment informat per participar en aquest estudi i ser inclosos en la base de dades clínica. Es van excloure els pacients amb

disseccions de tipus B que progressen a AAA, aneurismes saculars, aneurismes micòtics, aneurismes viscerals o aneurismes toràcics. El diàmetre aòrtic es va avaluar mitjançant imatges d'ecografia o angioTC. Per a realitzar les mesures ecogràfiques es va utilitzar la tècnica *inner-inner*, és a dir, de límit intern a límit intern de la paret aòrtica, ja que té menys variabilitat inter-explorador (97,99,100). Per les mesures per angioTC es van realitzar mitjançant *centerline* que es tracta de realitzar una línia central que segueix el trajecte longitudinal de l'aorta i així assegura una mesura correcta no influenciada per la tortuositat d'aquesta.

El protocol d'estudi s'ajusta a les directrius ètiques de la Declaració d'Hèlsinki de 1975 i tots els procediments han estat aprovats pel Comitè Ètic de l'Hospital Sant Pau (IIBSP-OMI-2019-102, Ref. 20/015).

A les anàlisis es van incloure tant les mesures de les ecografies com les dels angioTC. Per fer front a la diferència entre les mesures de les dues proves d'imatge, vam ajustar els diàmetres ecogràfics per alinear-los amb els dels angioTC mitjançant una estimació calculada dins de la cohort, que va donar lloc a l'addició de 2,21 mm a les mesures d'ecografia.

Models de predicció del diàmetre de l'AAA

Es va calcular un model estadístic del diàmetre aòrtic per identificar els predictors més rellevants del diàmetre en pacients amb AAA. Es van seleccionar els factors de risc d'AAA en funció de la literatura, com ara el sexe, l'edat, el tabaquisme (fumadors i exfumadors versus no-fumadors), DLP, DM, MPOC, esdeveniments

cerebrovasculars (CVE), altres esdeveniments cardiovasculars (CV), malaltia de l'artèria perifèrica (PAD) o presència d'altres aneurismes. Vam utilitzar models lineals mixts amb efectes aleatoris per ajustar els efectes individuals. La variable de resposta va ser el diàmetre aòrtic, amb els factors de risc, anys des de l'entrada a l'estudi, el diàmetre aòrtic a la visita inicial (mesura de referència) i la interacció entre els anys des de l'entrada a l'estudi i el diàmetre aòrtic a la visita inicial com a covariables. Els intervals de confiança del 95% (IC) i els valors p es van calcular mitjançant una aproximació de distribució t de Wald. Totes les anàlisis es van realitzar en R (154,155).

Models de predicció del creixement

Per als 291 pacients que tenien almenys dues mesures del diàmetre aòrtic, vam estimar dues taxes de creixement;

1) la "taxa de creixement mitjana" per a cada individu calculada com el coeficient beta de temps transcorregut des de la primera visita (en anys), derivat de la regressió lineal del diàmetre aòrtic ~ temps;

2) la "taxa de creixement total" es va calcular com la diferència entre la primera i l'última mesura, dividida pel temps transcorregut en anys entre les dues mesures.

Totes les mesures es van expressar en mm per any. Les dues taxes de creixement es van calcular globalment i per cadascun dels tres intervals de diàmetre aòrtic basal: 30-39,9 mm, 40-49,9 mm i ≥ 50 mm.

Per a calcular un model capaç de predir el creixement dels AAA es van explorar els factors de risc basats en la literatura i la presència d'altres aneurismes. Tots els models van incloure, a més, l'edat en el moment de la mesura de referència i el seu diàmetre com a covariables. Finalment, vam incloure un efecte aleatori per tenir en compte l'efecte subjacent de la variació de diàmetre entre individus. El poder explicatiu total del model es va avaluar amb l'estadístic R^2 . Tots els valors p i IC del 95% es van calcular mitjançant una aproximació de distribució t de Walt.



5. RESULTATS



5. RESULTATS

5.1 EL DIÀMETRE DE L'AORTA SANA EN POBLACIÓ DE RISC

Per a investigar els determinants genètics del diàmetre aòrtic abdominal en una població sana, però amb risc genètic per patir AAA vam crear una cohort familiar de 407 individus distribuïts en 12 famílies reclutades a partir d'un proband amb AAA. Totes les famílies tenien entre 14 i 92 individus en almenys tres generacions, amb una proporció similar de homes i dones per família (la diferència màxima va ser, respectivament, del 60% al 40%). De tots els individus inclosos es va recollir de manera exhaustiva la mateixa informació clínica i factors de risc cardiovascular, independentment del seu estatus de malalts o sans. El mateix dia que es va recollir la informació clínica, es van realitzar les mesures antropomètriques: alçada, pes, circumferència de cintura i es va calcular l'índex de massa corporal (IMC) ($\text{pes (kg)}/\text{alçada (m)}^2$).

Descriptius de la mostra

La Taula 3 mostra les dades demogràfiques de tots els individus inclosos en l'estudi. L'edat mitjana dels participants en l'estudi va ser de 38,7 anys (desviació estàndard (DS) = 22,1 amb edats compreses entre 2 i 88 anys). Un total de 96 persones (23,6%) eren nens i adolescents (menors de 18 anys). A més, el 48,2% dels individus eren homes i tots els casos amb AAA eren homes.

	Homes	Dones	p
<i>n</i>	196	211	-
<i>Edat (anys)</i>	38,7 +/- 22,8	38,4 +/- 21,3	0,95
<i>Rang d'edat</i>	2-88	2-85	-
<i>IMC</i>	24,8 (5,8)	24,3 (6,0)	0,395
<i>Fumadors</i>	101 (51,5)	77 (36,5)	0,003
<i>DLP</i>	47 (24,0)	31 (14,7)	0,024
<i>HTA</i>	37 (18,9)	26 (12,3)	0,091
<i>DM</i>	12 (6,1)	12 (5,7)	1
<i>Neoplasia</i>	13 (6,6)	13 (6,2)	1
<i>FEV₁/FVC < 0.70</i>	24 (12,2)	14 (6,6)	0,076
<i>CV</i>	5 (2,6)	0	0,025
<i>CVE</i>	1 (0,5)	1 (0,5)	1
<i>AAA</i>	11 (5,6)	0	0,001

Taula 3. Característiques demogràfiques dels individus inclosos en l'estudi, per gènere. Les variables nominals es presenten com a nombre (%) i les variables contínues com a mitjana +/- DS.

El valor de p mostra les diferències significatives entre homes i dones.

L'edat mitjana era similar en ambdós sexes ($p = 0,95$). Entre tots els participants, el 20,15% eren fumadors actius, el 23,83% eren exfumadors i el 56,02% no havien fumat mai. El percentatge de fumadors era més elevat en els homes que en les dones ($p = 0,003$). També hi havia una proporció més elevada d'homes amb DLP ($p = 0,024$). Entre les dones, no hi havia hagut cap cas de cardiopatia isquèmica. No van existir diferències estadísticament significatives en la resta de variables informades entre ambdós sexes.

Diàmetre de les artèries per grups d'edat

Es van fer mesures ecogràfiques del diàmetre de l'artèria aorta, les artèries femorals i les poplíties. No hi va haver diferències significatives en el diàmetre de l'aorta entre famílies. En la nostra mostra els diàmetres de totes les artèries augmentaven amb l'edat, tant en homes com en dones. Els diàmetres arterials eren significativament majors en homes que en dones en tots els grups d'edat excepte en els menors de 20 anys. També vam trobar diferències de diàmetre aòrtic segons el sexe, sent en homes de mitjana 1,81 mm més gran que en dones ($p < 0,001$). A més, en els homes es va observar un creixement lineal del diàmetre aòrtic amb l'edat i, en canvi, en dones el creixement experimentava un estancament a partir dels 40 anys. L'augment del diàmetre aòrtic relacionat amb l'edat va ser més pronunciat en els homes que en les dones (0,25 versus 0,2 mm/any) (Taula 4).

	Homes	Dones	Valor p	Homes incloent AAA
0-19 anys (n)	54	54		
<i>Aorta</i>	10.9 (3.0)	10.0 (2.5)	0.11	
<i>Femoral E</i>	6.7 (1.6)	6.3 (1.5)	0.19	
<i>Femoral D</i>	6.6 (1.6)	6.1 (1.5)	0.14	
<i>Poplítia E</i>	4.5 (1.2)	4.4 (1.1)	0.54	
<i>Poplítia D</i>	4.6 (1.2)	4.3 (1.1)	0.23	
20-39 anys (n)	39	50		
<i>Aorta</i>	15.8 (2.2)	13.7 (1.3)	<0.001	
<i>Femoral E</i>	9.3 (1.4)	7.8 (0.7)	<0.001	
<i>Femoral D</i>	9.1 (1.4)	7.7 (0.7)	<0.001	
<i>Poplítia E</i>	6.3 (0.8)	5.3 (0.7)	<0.001	
<i>Poplítia D</i>	6.3 (0.9)	5.4 (0.7)	<0.001	
40-59 anys (n)	65	70		
<i>Aorta</i>	16.9 (2.0)	15.1 (2.1)	<0.001	
<i>Femoral E</i>	9.9 (1.1)	8.2 (1.3)	<0.001	
<i>Femoral D</i>	9.8 (1.1)	8.3 (1.1)	<0.001	
<i>Poplítia E</i>	6.7 (1.0)	5.7 (1.0)	<0.001	
<i>Poplítia D</i>	6.9 (1.0)	5.7 (1.0)	<0.001	
>60 anys (n)	27	37		27+11
<i>Aorta</i>	19.6 (4.2)	15.4 (2.5)	<0.001	31.4 (20.1)
<i>Femoral E</i>	10.3 (1.6)	8.8 (1.3)	<0.001	10.3 (1.5)
<i>Femoral D</i>	10.6 (1.5)	8.8 (1.4)	<0.001	10.6 (1.4)
<i>Poplítia E</i>	7.7 (1.5)	6.0 (1.0)	<0.001	7.4 (1.6)
<i>Poplítia D</i>	7.6 (1.5)	6.2 (1.2)	<0.001	7.5 (1.6)

Taula 4. Diàmetres arterials en homes i dones per cada interval de 20 anys. Les variables contínues es presenten com a mitjana +/- DS. E = esquerra; D = dreta.

Paràmetres predictors del diàmetre de l'aorta

Primer vam fer una anàlisi bivariant entre el diàmetre aòrtic i un total de 41 variables clíniques, ajustant per edat, i sexe (Taula 5).

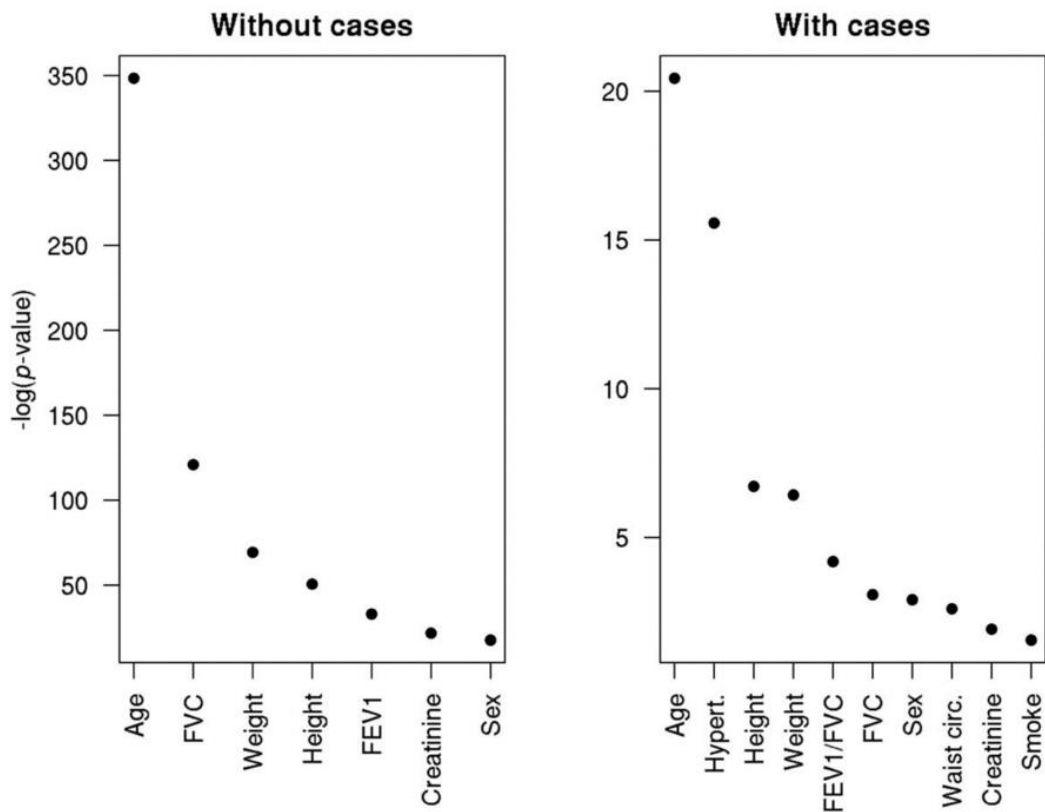
	Beta	DS	Valor p	Probandes	n
<i>Edat (anys)</i>	0.23	0.01	1.13×10^{-52}	12	407
<i>Sexe (dona)</i>	-1.81	0.16	1.86×10^{-25}	12	407
<i>Diàmetre femoral E</i>	1.29	0.10	3.1×10^{-31}	10	404
<i>Diàmetre femoral D</i>	1.19	0.11	1.5×10^{-23}	10	404
<i>Diàmetre poplítia E</i>	1.33	0.14	2.9×10^{-19}	11	388
<i>Diàmetre poplítia D</i>	1.06	0.14	7.4×10^{-14}	11	404
<i>Alçada (cm)</i>	0.11	0.01	1.4×10^{-23}	11	388
<i>Pes (kg)</i>	0.10	0.01	9.9×10^{-22}	11	388
<i>FEV₁ (L)</i>	1.66	0.19	8.1×10^{-17}	11	389
<i>FVC (L)</i>	1.43	0.17	1.4×10^{-16}	11	389
<i>Creatinina en sèrum (mmol/L)</i>	0.09	0.01	5.0×10^{-10}	11	367
<i>Circumferència de la cintura (cm)</i>	0.08	0.01	3.4×10^{-9}	10	384
<i>IMC (kg/m²)</i>	0.14	0.03	8.2×10^{-6}	11	388
<i>Volum corpuscular mitjà dels eritròcits (fL)</i>	0.12	0.03	6.1×10^{-4}	11	367
<i>Tabaquisme</i>	0.26	0.1	0.015	12	313

Taula 5. Coeficients de regressió per a les principals covariables estadísticament significatives. E = esquerra; D = dreta.

Els nostres resultats va demostrar que els fenotips més associats al diàmetre "sa" de l'aorta eren el diàmetre d'artèries femorals, seguit de l'alçada, el pes, les proves de funció pulmonar, el diàmetre de les artèries poplíties, els nivells de creatinina sèrica, la circumferència de cintura, l'IMC i el volum corpuscular mitjà dels eritròcits. El diàmetre de les artèries esquerres (poplítia i femoral) tenia tendència a mostrar associacions més fortes amb el diàmetre de l'aorta que les artèries dretes. Totes les mesures antropomètriques estaven altament correlacionades entre sí i van indicar una correlació positiva significativa entre mesures antropomètriques més grans i major diàmetre de totes les artèries.

Donada la importància del sexe, vam repetir totes les anàlisis utilitzant només homes o només dones, però, no es van observar diferències significatives en els resultats i no van sorgir variables significatives addicionals en les anàlisis estratificades per sexe.

A continuació, vam crear models predictius multivariants per estimar el diàmetre de l'aorta utilitzant totes les variables mesurades alhora (excepte el diàmetre d'altres artèries, atès que no és versemblant que s'utilitzin com a predictors), per seleccionar la combinació que estimava millor el diàmetre aòrtic. Els resultats van mostrar que el millor predictor del diàmetre de l'aorta era, amb diferència, l'edat (Imatge 9), tant en models que incloïen o excloïen de l'anàlisi els pacients amb AAA.

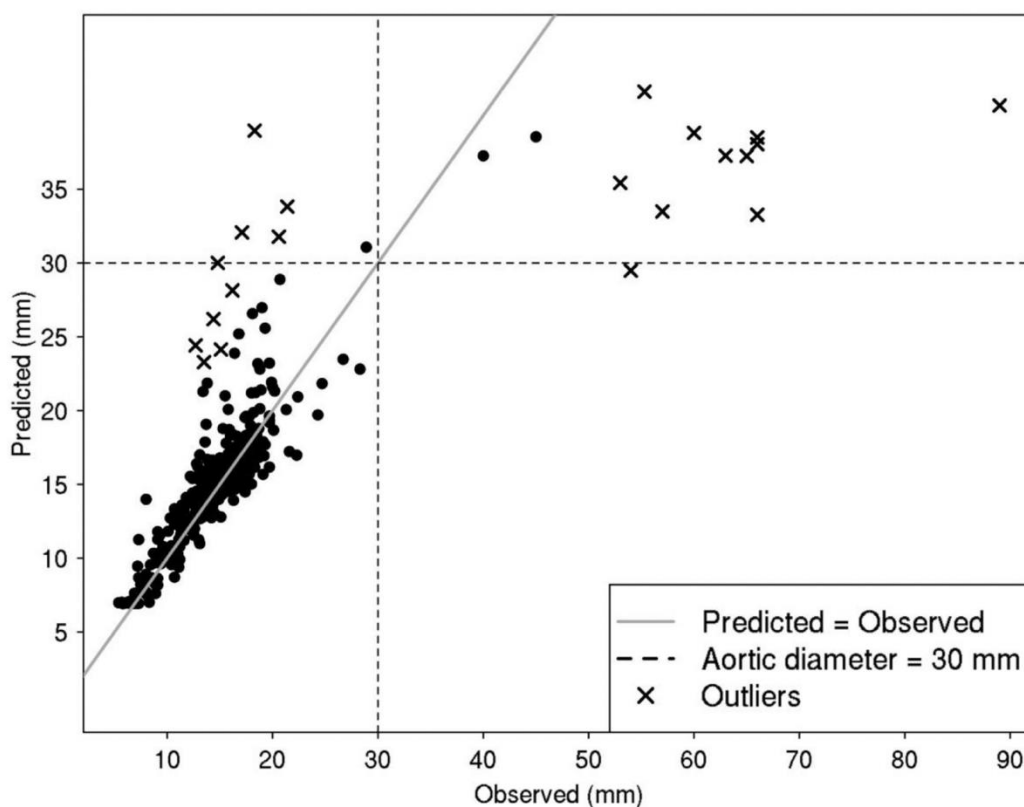


Imatge 9. Millors variables predictores per al diàmetre aòrtic. L'eix Y informa de la probabilitat estimada que cadascuna de les variables millora la precisió del model predictiu.

El model per predir el diàmetre aòrtic a la mostra excloent pacients amb AAA estava compost per l'edat, l'alçada, el pes, els nivells de creatinina sèrica, el sexe i les proves de funció pulmonar (espirometria). Aquest model representa aproximadament el 73% de la variabilitat en el diàmetre aòrtic. El millor model per predir el diàmetre aòrtic quan es tenien en compte els casos d'AAA incloïa com a variables la hipertensió, la circumferència de la cintura i el tabaquisme. Aquest model representa aproximadament el 51% de la variabilitat en el diàmetre aòrtic.

A més, els nostres resultats van suggerir interaccions significatives entre el sexe i l'edat i també entre el sexe i el pes, cosa que suggereix que tant l'edat com el pes tenen un efecte significativament diferent en el diàmetre de l'aorta en els homes i en les dones.

Utilitzant totes les variables seleccionades, el nostre millor model va poder predir el diàmetre de l'aorta en individus “sans”, però no va poder predir-lo en individus amb un AAA (Imatge 10) fet que indica que, malgrat hi hagi factors determinants comuns, hi ha també factors addicionals que desencadenen la dilatació patològica de l'aorta, més enllà dels factors que regulen la variació normal del diàmetre en individus sans.



Imatge 10. Precisió de predicció del diàmetre aòrtic utilitzant el millor model.

Heretabilitat i correlacions genètiques

En aquest treball, al disposar de famílies extenses, vam poder calcular la proporció de la variabilitat dels fenotips estudiats explicada pels factors genètics, el que es coneix com l'heretabilitat. Els factors genètics expliquen el 0,34 (IC: 0,30–0,39) de la variància fenotípica total del diàmetre de l'aorta abdominal, després de controlar el sexe i l'edat. L'heretabilitat del diàmetre aòrtic en considerar només els participants masculins va augmentar a 0,42 (IC: 0,36–0,50). L'heretabilitat de les artèries poplíties va oscil·lar entre 0,38 (IC: 0,34–0,42) i 0,45 (IC: 0,41–0,49), mentre que l'heretabilitat de les artèries femorals va oscil·lar entre 0,36 (IC: 0,32–0,40) i 0,41 (IC: 0,37–0,44).

Els pedigrís s'utilitzen per identificar patrons d'herència, i per això permeten identificar regions cromosòmiques que co-segreguen amb un determinat fenotip, com el diàmetre de l'aorta abdominal infrarrenal no patològica, o d'una malaltia concreta com els AAA. Basant-nos en l'estructura dels nostres pedigrís, vam poder dividir les correlacions globals en correlacions genètiques i correlacions ambientals, és a dir, separar quina part de la correlació entre dues variables era deguda a l'existència de factors genètics comuns. Això ens va permetre descobrir la presència de gens comuns que determinen la variació del diàmetre aòrtic i els fenotips relacionats.

Els nostres resultats van indicar que les artèries aorta, femorals i poplíties estan altament correlacionades genèticament, suggerint que un fons genètic comú determina el diàmetre d'aquestes artèries.

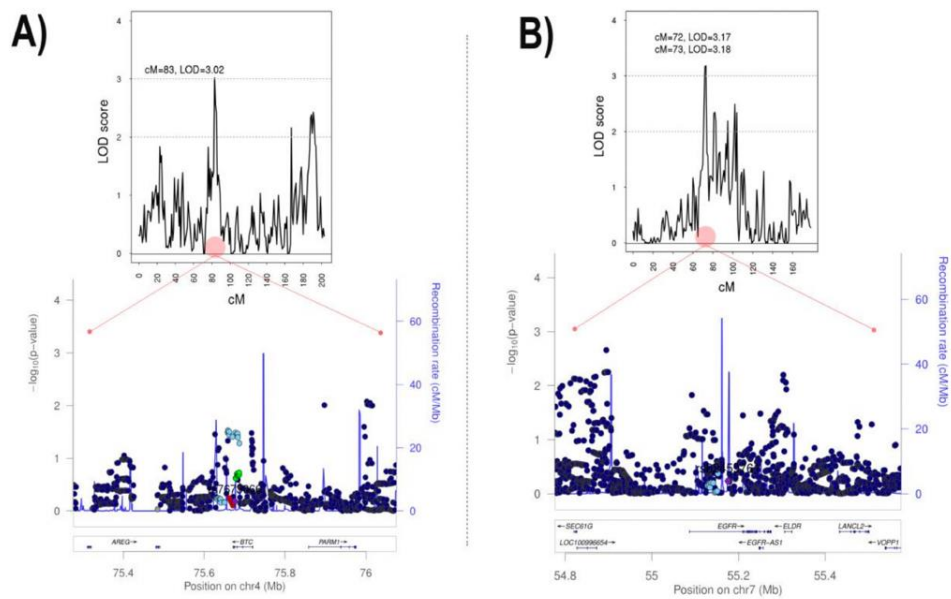
A més, altres trets presentaven correlacions genètiques significatives amb el diàmetre aòrtic. Els més significatius van ser l'alçada i el FEV₁, cosa que suggereix l'existència de gens comuns que determinen capacitat pulmonar i el diàmetre aòrtic.

Tot i que la creatinina sèrica va mostrar una forta associació amb el diàmetre aòrtic els nostres resultats van mostrar que això era principalment a causa de la correlació ambiental en lloc de la correlació genètica i, per tant, no va donar suport a la hipòtesi de factors genètics comuns subjacents als nivells de creatinina i diàmetre aòrtic.

Estudi dels gens que determinen el diàmetre de l'aorta abdominal

A més, l'estructura en famílies permet fer estudis de lligament, que identifiquen les regions concretes del genoma que comparteixen més marcadors genètics comuns en individus més semblants per un fenotip concret, cosa que permet identificar regions que contenen gens que determinen el fenotip. Dues regions, una al cromosoma 4 i una altra al cromosoma 7, van mostrar un lligament significatiu amb el diàmetre aòrtic (puntuació màxima de LOD = 3,02, a centimorgan (cM) 83 i puntuació LOD = 3,18, a cM 73 respectivament (Imatge 11)).

Els gens més propers al cM màxim van ser el receptor del factor de creixement endotelial (*EGFR*) i la betacel·lulina (*BTC*) (Imatge 12). Malgrat que en les anàlisis que incloïen només els homes presentaven un augment de l'heretabilitat de les anàlisis només per a homes, no es van observar senyals de lligament significatius quan només es van analitzar els homes (l'article corresponent a aquest estudi està inclòs en els Annexes).



Imatge 11. Regions d'enllaç importants als cromosomes 4 (A) i 7 (B) i gràfics regionals que mostren l'anàlisi de l'associació sobre la regió sota la puntuació màxima de LOD.

Chr	cM	Max LOD	Closest Genes	Relevant Associated Phenotypes in the Region (GWAS Catalog)
4	83	3.02	BTC	FEV ₁ /FVC ratio (PMID: 30804560) FEV ₁ (PMID:30804560) COPD (PMID:30804561)
7	72-73	3.18	EGFR POM121L12 HAUS6P1	Smoking behavior (PMID:30643258) Serum IgG glycosylation (PMID:23382691) Circulating cytokines (PMID:27989323)

Chr: Chromosome; cM: Centimorgan; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; FEV₁ Forced Expiratory Volume in the first second.

Imatge 12. Locus significatius (puntuació LOD > 3) de l'anàlisi d'enllaços. Els fenotips associats a la regió extrets del catàleg GWAS s'inclouen a l'última columna.

Estudi dels gens que determinen el risc d'AAA

Durant la realització d'aquest treball, l'any 2023, vam participar en la realització de l'últim gran metaanàlisi de GWAS amb un nombre substancialment més alt de participants amb AAA que els estudis anteriors. Es van estudiar 14 cohorts amb un total de 39.221 pacients amb AAA i 1.086.107 controls, entre els quals hi havia la mostra TABS. Es van identificar 121 locus associats a l'AAA, 24 que ja havien estat identificats prèviament i 97 nous locus (156). Els gens localitzats en els locus de risc per AAA indiquen la implicació del metabolisme dels lípids, el desenvolupament i la remodelació vascular, la desregulació de la matriu extracel·lular i la inflamació com a mecanismes claus en la patogènesi de l'AAA (l'article corresponent a aquest estudi està inclòs en els Annexes).

5.2 EL DIÀMETRE EN PACIENTS AMB AAA

Descriptius de la mostra TABS i taxes de creixement de l'AAA

Paral·lelament, per poder proporcionar una descripció global de les taxes de creixement del diàmetre de l'aorta en pacients diagnosticats d'AAA i obtenir models predictius del diàmetre aòrtic i la velocitat de creixement basats en les dades clíniques i antropomètriques dels pacients, es va recollir un total de 439 individus, 423 homes i 16 dones (3,6%), amb AAA. Al llarg del període d'estudi, es van registrar 1984 visites de seguiment amb proves d'imatge. Es van excloure 38 visites perquè documentaven un diàmetre aòrtic < 30 mm i 18 visites per manca d'especificació de la tècnica d'imatge, deixant un total de 1632 observacions adequades (1125

ecografies, 507 angioTC). Hi va haver una mitjana de 3,7 visites per pacient (DS = 3,4), amb un màxim de 20 visites per a un sol individu, i el temps mitjà de seguiment va ser de 2,3 anys (DS = 3) amb el temps de seguiment més llarg de 14,3 anys. Només hi havia 16 dones disponibles, amb una mitjana de 3,5 imatges per dona (31 ecografia i 25 angioTC). Entre tots els individus disponibles, l'edat mitjana era de 73,31 anys. El diàmetre mitjà aòrtic a l'entrada a l'estudi era de 49,57 mm (DS 13,61).

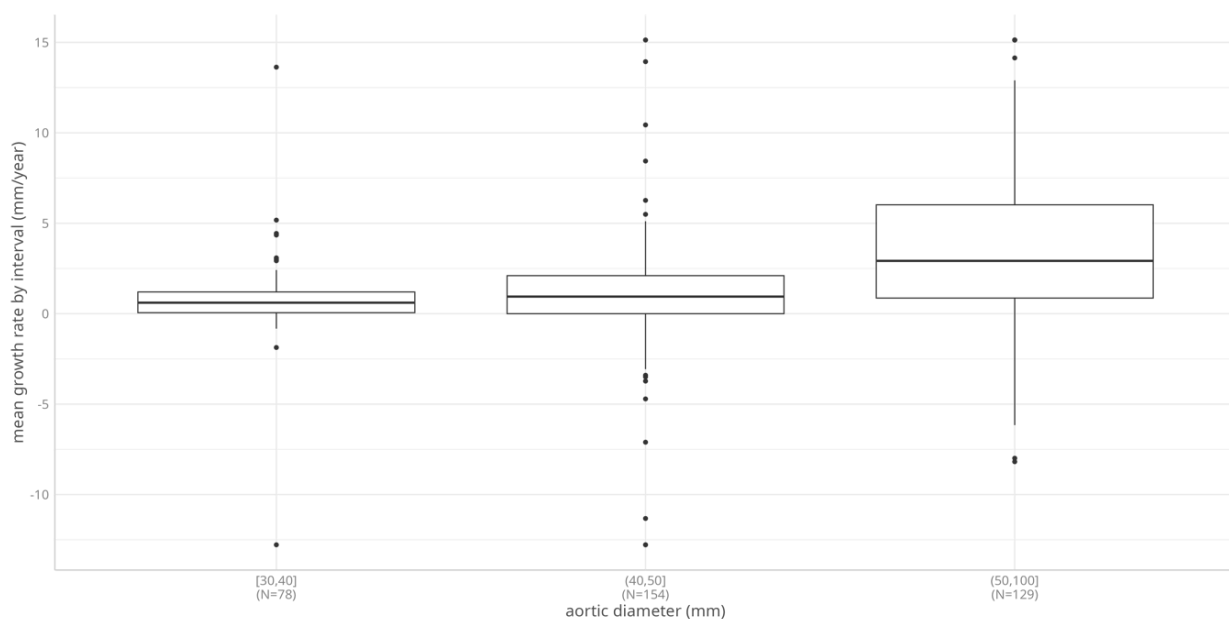
De tots els individus amb seguiment, 114 (39,2%) van ser sotmesos a reparació quirúrgica (92 mitjançant EVAR i 22 amb cirurgia oberta). Durant el seguiment en total van morir 16 pacients, 2 dels quals van ser certificats per complicacions relacionades amb el procediment quirúrgic de l'AAA. Una persona va perdre els controls durant el seguiment.

Els nostres resultats van mostrar un augment significatiu de les taxes de creixement en augmentar el diàmetre segons els intervals de diàmetre de referència (Taula 6).

<i>Interval de referència</i>	Taxa de creixement mitjana (mm/any)	Taxa de creixement total (mm/any)
30 – 40 mm	0,82 (DS 2,43)	0,85 (2,46)
40 – 50 mm	1,20 (DS 3,37)	1,25 (3,42)
= o > 50mm	4,01 (4,99)	4,16 (5,11)

Taula 6. Taxes de creixement de la mostra per intervals de referència.

Es va observar també una variabilitat substancial en la taxa de creixement en individus amb diàmetres comparables, cosa que suggereix que factors addicionals a més del diàmetre de referència contribueixen a la variabilitat de la taxa de creixement (Imatge 13).



Imatge 13. Diagrama de caixa de la taxa de creixement mitjana del diàmetre aòrtic (mm/any) per interval. Els quadres representen el rang interquartil i la mitjana. Els bigotis s'estenen des dels valors més petits i més grans dins d'1,5 el rang interquartil.

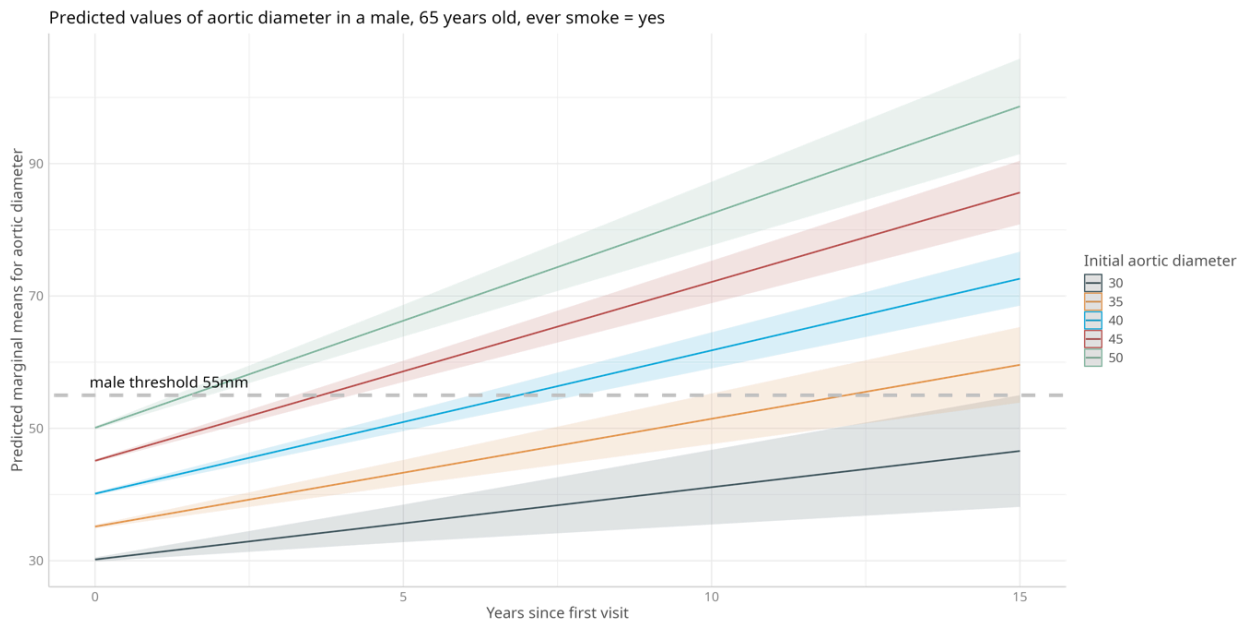
A més, es va observar que les dones tendeixen a mostrar taxes de creixement més altes, tot i que a causa del nombre limitat de dones de la nostra mostra no es van poder calcular taxes de creixement fiables específiques per a les dones.

Factors predictors del diàmetre de l'AAA

Per tal de conèixer els factors addicionals que contribueixen al diàmetre de l'AAA, primer es va calcular un model de referència que incloïa l'edat i el diàmetre en el moment de la inclusió, el sexe, i el tabaquisme com a variables predictores per identificar els factors que influeixen en el diàmetre aòrtic en pacients amb AAA.

A continuació, es va avaluar si afegir informació addicional sobre malalties relacionades podria augmentar l'eficiència del model i es van incloure totes les variables clíniques al model anterior. El millor model i més parsimoniós per predir el diàmetre aòrtic incloïa un efecte aleatori per tenir en compte cada individu i efectes fixos per tenir en compte el diàmetre inicial ($\beta = 1,00$, IC del 95% [0,97, 1,03], $p < 0,001$) i els anys des de la primera visita ($\beta = 1,00$, 95% [1,00, 1,03], $p < 0,001$) indicant que el poder predictiu en afegir malalties relacionades era molt reduït, en comparació amb l'efecte del diàmetre inicial i els anys des de la primera visita. El poder explicatiu dels efectes fixos d'aquest model final, era de 0,61, el qual indica que altres factors no inclosos en el model expliquen part de la variabilitat.

A partir d'aquest model, per visualitzar el diàmetre aòrtic previst per a cada cas hipotètic amb determinades covariables, vam fixar variables específiques que representaven un individu masculí amb diàmetres aòrtics a la primera visita de 30 mm, 40 mm, 45 mm i 50 mm (Imatge 14). Es van calcular i representar IC (95%) per il·lustrar la incertesa al voltant dels valors predits. Com a exemple, tenint en compte un home de 65 anys que presenta un diàmetre aòrtic de 40 mm, el model prediria que, de mitjana, caldrien 6,9 anys (6,1-7,9 CI al 95%) perquè el diàmetre aòrtic arribés als 55 mm.



Imatge 14. Diàmetre aòrtic previst al llarg del temps calculat per a un home fumador de 65 anys. L'eix Y representa la mitjana marginal prevista pel diàmetre aòrtic mesurat en mm. L'eix X representa els anys des de la primera visita. Els colors signifiquen cinc diàmetres aòrtics hipotètics a la primera visita, i les zones ombrejades indiquen els intervals de confiança del 95% per a les prediccions. La línia grisa discontinua representa el llindar clínic d'intervenció (55 mm per als homes).

Factors predictors de la taxa de creixement de l'AAA

Donada la variació substancial de les taxes de creixement entre individus amb el mateix diàmetre en la mesura de referència, ens vam proposar investigar factors addicionals que poguessin explicar la variabilitat observada també en la taxa de creixement. Vam modelar l'associació d'un model bàsic que incloïa l'edat, el tabaquisme, el diàmetre inicial i el sexe per predir les dues mesures calculades de

la taxa de creixement definides abans. Quan vam utilitzar la taxa de creixement mitjana en mm/any com a resultat, vam observar que el model explicava una petita proporció de la variància i els paràmetres significatius que explicaven la taxa de creixement mitjana eren el diàmetre aòrtic de referència -la taxa de creixement era més gran en diàmetres aòrtics més grans ($p = 2,3 \times 10^{-5}$)-, i el sexe ($p = 0,034$). Un model complet que incloïa variables clíniques addicionals no va trobar cap variable addicional associada a un creixement mitjà més alt. De la mateixa manera, l'ús del mateix model bàsic per analitzar la taxa de creixement total d'AAA no va trobar associació amb cap altra variable.

Estimació dels intervals de vigilància òptims

Amb l'objectiu d'utilitzar les nostres dades per avaluar els intervals de vigilància, vam utilitzar la taxa de creixement mitjana en cada interval de diàmetre calculada a partir de diàmetres basals específics per inferir el temps previst per assolir un diàmetre aòrtic de 55 mm per als homes i 50 mm per a les dones, com a mesura que podria ajudar a anticipar el temps fins a la cirurgia en funció de les taxes de creixement mitjanes de la població. Finalment, tenint en compte aquests valors, es va calcular un temps òptim fins a la pròxima visita estimat en anys que permetia que un màxim de l'1% o el 5% dels pacients superin el límit de la cirurgia durant aquest interval de temps, estratificant per sexe.

El temps estimat per assolir una mida d'aneurisma de 55 mm en mitjana (llindar per a la cirurgia) en individus amb aneurismes petits (entre 30-40 mm) va superar els intervals de vigilància que s'utilitzen actualment a Espanya (Taula 7).

Per exemple, per a individus masculins amb un diàmetre aòrtic inicial entre 35-40 mm, el temps per arribar als 55 mm seria superior a 10 anys de mitjana (Imatge 15), i en 6,8 anys només l'1% dels homes arribarien als 55 mm (Taula 7). Tanmateix, en individus amb diàmetres aòrtics entre 50 i 55 mm el nombre de visites i els intervals entre visites (entre 3 i 6 mesos) semblen coincidir amb el temps calculat en què l'1% dels homes arribaria als 55 mm.

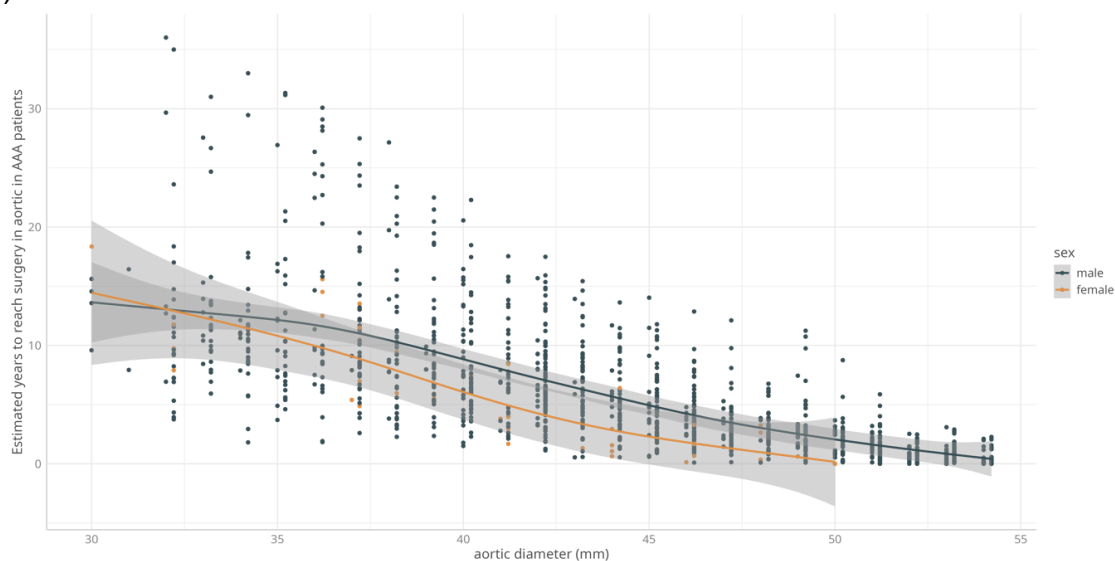
Homes	Anys fins a la pròxima visita al 5%	Anys fins a la pròxima visita a l'1%	Anys fins a la pròxima visita actualment	Nombre de visites al 5%	Nombre de visites a l'1%	Nombre actual de visites fins 55 mm
<i>[30,35]</i>	10.0	9.8	3.0	5.2	6.5	15.8
<i>(35,40]</i>	7.3	6.9	3.0	4.5	5.8	13.5
<i>(40,45]</i>	5.1	4.7	1.0	3.5	4.7	11.1
<i>(45,50]</i>	2.8	2.3	0.5	2.7	3.8	6.8
<i>(50,55]</i>	0.9	0.5	0.5	1.1	1.9	2.5

Dones	Anys fins a la pròxima visita al 5%	Anys fins a la pròxima visita a l'1%	Anys fins a la pròxima visita actualment	Nombre de visites al 5%	Nombre de visites a l'1%	Nombre actual de visites fins 55 mm
--------------	--	---	---	--	---	---

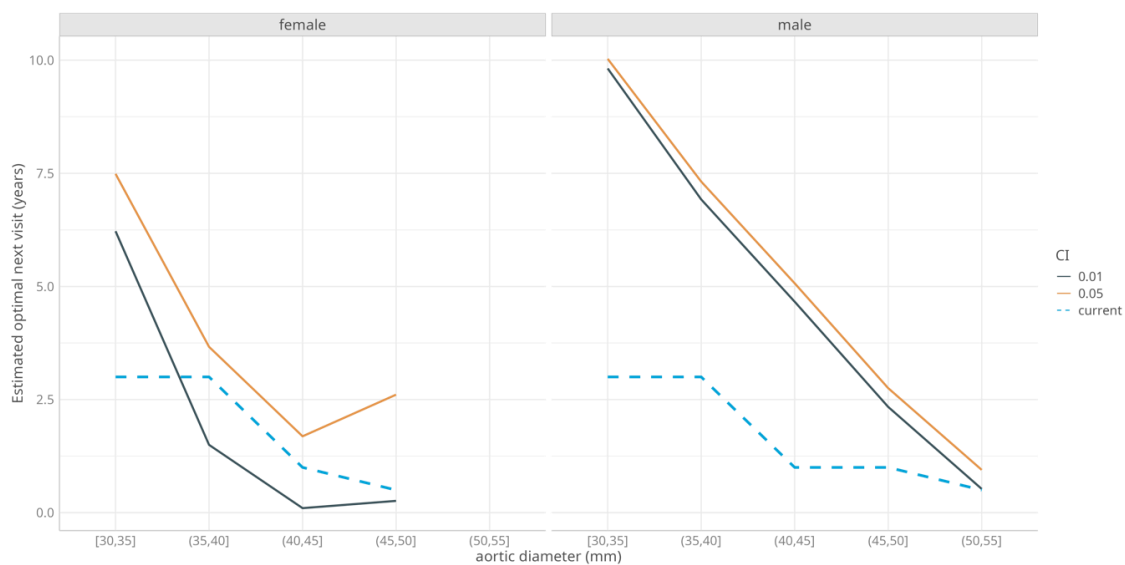
<i>[30,35]</i>	7.5	6.2	3.0	7.1	66.2	13.4
<i>(35,40]</i>	3.7	1.5	1.0	6.2	65.1	11.0
<i>(40,45]</i>	1.7	0.1	1.0	4.3	60.4	8.7
<i>(45,50]</i>	2.6	0.3	0.5	1.7	16.8	4.3

Taula 7. Predicció òptima de la visita. Temps òptim estimat per a la pròxima visita per interval i nombre total òptim de visites tenint en compte que no més de l'1% o el 5% dels individus passarien el llindar de la cirurgia abans d'aquesta visita.

A)



B)



Imatge 15. Llindar de temps estimat fins a la cirurgia a) Temps estimat en anys per assolir el llindar de cirurgia per diàmetre aòrtic. Les àrees ombrejades indiquen els intervals de confiança del 95% per a les prediccions b) Interval òptim estimat de la pròxima visita per a dones (esquerra) i homes (dreta) tenint en compte que no més de l'1% (negre) o el 5% (taronja) dels individus passarien el llindar de la cirurgia abans d'aquesta visita. La línia blava discontinua indica les visites recomanades per les directrius actuals.



6. DISCUSSIÓ



6. DISCUSSIÓ

El nostre objectiu principal ha estat identificar nous factors de risc, inclosos factors de risc genètics i vies biològiques subjacents a la formació dels AAA així com l'estudi dels factors contribuents al seu creixement.

Factors determinants del diàmetre de l'aorta no aneurismàtica

La primera pregunta d'aquesta tesi ha pretès estudiar si les variacions genètiques i el diàmetre aòrtic "normal" de referència juga un paper en el desenvolupament posterior d'aneurismes, i per això en la primera part ens hem centrat en identificar marcadors específics que determinen la mida de l'aorta abdominal no aneurismàtica.

Per tal d'estudiar la base genètica del diàmetre de l'aorta, es va crear una cohort familiar de pacients amb AAA i els seus familiars. Aquesta cohort longitudinal s'utilitzarà en un futur per avaluar si el diàmetre aòrtic en edats primerenques i els principals fenotips associats a la seva dilatació es poden utilitzar com a predictors de l'AAA.

Vam observar que la variació en el diàmetre de l'aorta abdominal sana està fortament determinada per factors genètics (34%), fet que concorda amb un estudi anterior de bessons que estima que l'heretabilitat del diàmetre de l'aorta abdominal és del 40% (157). A més, mostrem que el diàmetre de l'aorta abdominal, de les

artèries femorals i de les artèries poplíties estan altament correlacionats genèticament, indicant que hi ha gens comuns que determinen simultàniament el diàmetre de les principals artèries de la població sana.

El nostre estudi confirma que els diàmetres aòrtics són més grans en homes que en dones en tots els intervals d'edat excepte en l'interval inferior a 20 anys. D'acord amb els nostres resultats, altres estudis centrats tant en nens com en adults, han descrit que el diàmetre abdominal de l'aorta (nens (158) i toràcica (adults (159,160)) augmenta gradualment amb l'envelliment en ambdós gèneres i que el diàmetre de l'aorta abdominal és més gran en homes que en dones, tant en individus sans com en pacients amb AAA (7,158,161,162). Tot i que els estudis anteriors s'han centrat majoritàriament en intervals d'edat limitats, aquest és el primer estudi en avaluar totes les franges d'edat en una mateixa població.

Els nostres resultats també mostren una interacció entre l'edat i el sexe, donant lloc a una taxa de creixement més alta en els homes a l'interval d'edat de més de 60 anys. Això podria reflectir la dilatació addicional en edats avançades causada per l'envelliment vascular, que pot ser causada per la capacitat deteriorada de les artèries per resistir l'estrès oxidatiu i la inflamació i donen lloc a un augment del diàmetre. Si això fa augmentar la taxa de creixement en homes grans podria explicar el risc més gran d'AAA en els homes, fet que fa necessàries més investigacions per poder-ho demostrar.

La importància de la mida corporal, que es reflecteix en l'associació amb mesures antropomètriques en el nostre estudi, també ha estat descrita anteriorment (6,22,49,160). A més, els nostres anàlisis genètics revelen una forta correlació

genètica entre algunes d'aquestes variables (especialment l'alçada) i el diàmetre aòrtic, fet que indica que hi ha gens que són, a la vegada, responsables de la variabilitat de la mida corporal i del diàmetre de les principals artèries.

És interessant que la capacitat pulmonar, determinada per les proves de funció pulmonar FVC, FEV₁ i la relació FEV₁/FVC, apareixen entre els millors predictors del diàmetre aòrtic de la nostra cohort, tant en el model que incloïa els casos d'AAA com en el que els exclouia, indicant que una millor capacitat pulmonar podria estar associada amb un major diàmetre no patològic de l'aorta. A més, l'anàlisi genètica mostra una forta correlació genètica entre les proves de funció pulmonar i el diàmetre aòrtic, fet que suggereix la presència de vies genètiques comunes subjacents en ambdós fenotips.

Entre les comorbiditats més freqüents de l'AAA es troba la MPOC (163), que és una malaltia progressiva causada per l'exposició a llarg termini al fum, gasos i partícules, en particular el fum del tabac, i es caracteritza per un flux d'aire deteriorat als pulmons. La MPOC s'evidencia principalment en els resultats de les proves d'espirometria (164) i representa una causa de mort comuna a tot el món (131). Malgrat la forta comorbiditat entre MPOC i AAA, s'ha suggerit que aquesta comorbiditat està parcialment causada per un estat inflamatori sistèmic comú, probablement agreujat pel tabaquisme (165–168). Aquesta és la primera vegada que s'ha descrit una associació entre les mesures de la funció pulmonar obtingudes mitjançant espirometria i el diàmetre aòrtic “sa”. Aquesta relació es podria explicar en part per l'associació establerta de la funció pulmonar amb l'alçada en adults (165–168).

També vam observar que els nivells de creatinina sèrica apareixien entre els millors predictors del diàmetre aòrtic en la població "sana" i també incloent els 12 casos d'AAA en el model. La creatinina és una substància química producte de rebuig a la sang que és produït pel múscul i filtrat als ronyons. Els nivells de creatinina a la sang són un reflex de la funció renal, i també de la quantitat de musculatura. Les anàlisis van suggerir que la variància no era deguda a gens comuns que regulin els nivells de creatinina i el diàmetre aòrtic. Aquests resultats podrien indicar que els nivells de creatinina podrien estar reflectint la mida muscular i corporal, que, com hem vist abans, està altament correlacionada amb el diàmetre aòrtic.

El tabaquisme i la hipertensió són factors de risc per a l'AAA (169–171). Les característiques de la nostra cohort no ens permeten extreure bons predictors d'AAA abans que s'analitzin les dades de seguiment. Tanmateix, podem confirmar que, un model predictiu que inclou l'edat, el sexe i les mesures antropomètriques, però no el tabaquisme i la hipertensió, podia predir amb precisió el diàmetre aòrtic en tots els individus sans, la qual cosa suggereix que el tabaquisme i la hipertensió no influeixen de manera significativa en el diàmetre aòrtic saludable, però són en canvi determinants rellevants del creixement patològic de l'aneurisma, tal com es descriu àmpliament.

En aquest sentit, un dels problemes encara no resolts en el diagnòstic de l'AAA i que volíem plantejar en aquest treball és determinar si la variació dins del rang normal del diàmetre aòrtic s'associa amb el risc de desenvolupar un AAA, o si els mecanismes biològics que determinen aquesta variació en individus sans són independents dels processos implicats en la formació d'un aneurisma.

Les nostres observacions coincideixen amb la hipòtesi que el creixement patològic de l'AAA està regulat, almenys en part, per mecanismes diferents que aquells que regulen la variació del diàmetre aòrtic dins del rang normal. Tanmateix, és plausible que el diàmetre aòrtic basal pugui reflectir una susceptibilitat diferent d'alguns individus a determinats desencadenants. Estudis previs del nostre grup suggereixen que aquests mecanismes patològics podrien respondre a un procés inflamatori crònic, incloent la infiltració cel·lular i la degradació de la matriu extracel·lular i de les estructures vasculars, on el tabaquisme o la hipertensió podrien agreujar el procés.

Pel que fa a la identificació de factors genètics que determinen el diàmetre de l'aorta no aneurismàtica, aquesta és la primera anàlisi de lligament de tot el genoma sobre el diàmetre de l'aorta, que revela dos senyals de lligament significatives, als cromosomes 4 i 7, que determinen la variació del diàmetre aòrtic a la nostra cohort familiar. El gen més proper en l'enllaç genètic al cromosoma 7 és l'*EGFR*. L'activació de l'EGFR és important en la regulació, la proliferació i la resposta a lesions de les cèl·lules musculars llises dels vasos (172), i anteriorment s'ha demostrat que regula l'efecte hipertròfic renina-angiotensina II sobre les cèl·lules del múscul llis vascular, la inducció d'estrès oxidatiu, la interleucina-6, i la inducció de quimiocines de la metaloproteïna pro-matriu2, tot conduint a l'AAA (173). La inhibició de l'EGFR prevé significativament la formació d'AAA induïda per renina-angiotensina II en ratolins (174). Aquesta regió s'ha associat prèviament amb el tabaquisme (175), la glicosilació sèrica de la immunoglobulina G (IgG) (176) i les citocines circulants (177) en estudis GWAS.

El segon senyal d'enllaç significatiu es va localitzar en el cromosoma 4, a prop del gen de la *BTC*. La *BTC* és un lligand d'EGFR endogen que s'ha descrit que millora la migració cel·lular mitjançant la unió al EGFR (178), per tant, ambdós senyals d'enllaç reflecteixen la importància de la mateixa via biològica que afecta al diàmetre aòrtic i al risc d'AAA mitjançant la transducció dels senyals inflamatoris regulada per l'EGFR.

Per tant, els resultats obtinguts mostren que hem pogut identificar dos nous loci relacionats amb la variació del diàmetre aòrtic en pacients sans però amb risc genètic per l'AAA, que contenen gens de *l'EGFR* i *BTC*. Aquests gens ja havien estat relacionats anteriorment amb la patologia aneurismàtica de l'aorta abdominal infrarrenal, confirmant per tant l'existència d'almenys alguns factors genètics comuns entre el diàmetre de l'aorta sana i el posterior desenvolupament d'un AAA.

Superposant els nostres resultats amb altres GWAS de la regió, vam trobar que aquestes regions ja havien estat associades prèviament amb proves de funció pulmonar d'espirometria i MPOC, i que podrien reflectir un efecte de l'EGFR també per regular els senyals de citocines dins del context pulmonar.

És interessant que una publicació posterior que cita el nostre treball ha identificat recentment nous factors genètics que afecten el diàmetre normal de l'aorta infrarrenal utilitzant la tècnica de l'estudi d'associació a tot el genoma (GWAS). Es van utilitzar dades de 13.542 individus europeus, identificant dos nous locus a *LDLRAD4* i *PCSK5* associats amb el diàmetre de l'aorta. A més, es va mirar l'associació dels locus coneguts de risc d'AAA i almenys un dels 18 locus de risc que s'havien descrit anteriorment també es van trobar associats amb el diàmetre

aòrtic no aneurismàtic. Finalment, i d'acord amb els nostres models, van demostrar que l'alçada, els nivells de triglicèrids, i l'HTA, factors de risc coneguts per a l'AAA, poden estar associats de manera causal amb el diàmetre aòrtic (179). Per tant, aquest treball confirma els nostres resultats, i demostra una vegada més l'existència d'almenys alguns factors genètics comuns i de vies metabòliques comunes entre el diàmetre de l'aorta sana i el posterior desenvolupament d'un AAA.

Factors genètics de risc d'AAA

Paral·lelament i per tal de trobar factors genètics de risc d'AAA es va participar en una col·laboració internacional per realitzar un metaanàlisi de GWAS en un total de 39.221 pacients amb AAA i 1.086.107 controls, entre els quals hi havia la mostra TABS. En aquest estudi, es van identificar 97 nous locus associats a l'AAA i es van ratificar 24 ja coneguts prèviament. Cal remarcar que 42 dels 121 locus de risc d'AAA estaven associats amb lípids, i es va demostrar un paper important del colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (C-LDL) en l'AAA, resultats que van servir per identificar l'oportunitat d'utilitzar l'inhibidor de la preproteïna convertasa subtilisina kexina tipus 9 (PCSK9) com a una possible estratègia terapèutica per a AAA, donant solidesa als estudis genètics com a eines essencials per la identificació de mecanismes biològics nous i pel descobriment de noves dianes terapèutiques.

Factors determinants del diàmetre de l'AAA i el seu creixement

La segona pregunta d'aquesta tesi ha pretès descriure un model predictor de creixement del diàmetre de l'AAA basat en dades clíniques i biològiques del nostre estudi perquè puguin ser utilitzades per l'assessorament dels intervals de visites clíniques, i per això en la segona part ens hem centrat que crear un model predictor del creixement dels AAA i així poder optimitzar les visites de seguiment.

La ruptura d'un AAA és una emergència mèdica amb una mortalitat molt elevada. És per això que no només és important tenir en compte el risc d'aparició d'un AAA sinó també la velocitat de creixement que presenta cada pacient, ja que, a més velocitat de creixement, més risc de ruptura. El creixement ràpid d'un AAA, més de 5 mm als 6 mesos o 10 mm a l'any, és criteri de reparació quirúrgica independentment de la mida de l'aneurisma, per l'alt risc de ruptura.

Cal diferenciar entre els factors de risc pel desenvolupament de l'AAA i els factors de risc pel seu creixement, ja que no sempre coincideixen. Per exemple, la HTA té una associació dèbil amb el risc de formació de l'AAA (21,61,71,72), però s'ha demostrat que els pacients amb HTA, especialment, si està mal controlada, presenten un risc més elevat de creixement i ruptura (64). En canvi, el tabaquisme és un dels factors de risc més important pel desenvolupament de l'AAA i el factor de risc més rellevant en el seu creixement (59,65–68) i ruptura (69). A més, és l'únic factor de risc modificable, ja que deixar de fumar pot frenar el creixement de l'AAA i reduir el risc de ruptura (70).

Per tal d'explorar els factors de risc que determinen el creixement de l'AAA i millorar els intervals de seguiment, es va generar la cohort TABS, una cohort única a Espanya, que té actualment 439 pacients i quasi 2000 visites de seguiment i que,

avui dia seguim reclutant tant pel que fa a nous pacients com ampliant el seguiment dels que ja en formen part. Aquesta cohort ha sigut eina fonamental per aquesta tesi.

A l'estudiar el diàmetre de l'aorta sana en pacients de risc per AAA, els nostres resultats van mostrar que el millor model predictiu incloïa l'edat, l'alçada, el pes, els nivells de creatinina sèrica, el sexe i les proves de funció pulmonar, en el model que en què no estaven inclosos els pacients amb AAA, i s'afegien com a predictors, la HTA, la circumferència de la cintura i el tabaquisme, en el model que estaven inclosos els pacients amb AAA.

Per contra, per predir el creixement dels pacients amb AAA, el nostre millor model va incloure el diàmetre inicial i els anys de seguiment des de la primera visita. La inclusió de les malalties relacionades va mostrar un poder predictiu molt reduït.

Els nostres resultats no van poder detectar efectes rellevants clars de factors clínics addicionals, com ara la dislipèmia, la hipertensió o malalties relacionades que determinaven el diàmetre aòrtic més enllà de l'edat, el sexe, el tabaquisme i el diàmetre aòrtic inicial. Tenint en compte l'evidència anterior en estudis més grans (179), la hipòtesi és que aquests factors amb un efecte més reduït sobre el diàmetre aòrtic no es podrien detectar amb la nostra mida de mostra actual. També s'ha de tenir en compte que al ser un estudi observacional, tots els nostres pacients estaven en tractament per les seves patologies les quals podrien emascarar l'efecte d'aquests factors sobre el creixement dels AAA. Per exemple, un estudi anterior sobre el creixement de l'aneurisma en 1.743 pacients del Regne Unit amb AAA (62) va trobar una associació entre la diabetis i el tabaquisme amb el creixement del

diàmetre però no amb la dislipèmia. Altres han avaluat les puntuacions de risc basades en dades clíniques també per millorar la identificació de les persones amb risc d'AAA. En una anàlisi de 1.570 casos d'AAA del UK Biobank (180), la generació d'una puntuació de risc basada en l'edat, l'alçada, el pes, la pressió arterial, la malaltia cardiovascular, la diabetis i l'ús de medicaments antihipertensius i hipocolesterolèmics, es va demostrar que era significativament més sensible per millorar la predicció de persones en risc en comparació amb un model basal que inclou l'edat, el sexe i els antecedents de tabaquisme. Es necessiten treballs futurs per aclarir la utilitat d'afegir informació clínica addicional en pacients ja diagnosticats amb un AAA per veure si en mostres més grans es poden utilitzar per estimar el diàmetre aòrtic.

La nostra mostra va mostrar un creixement més ràpid en diàmetres més grans d'AAA, en correlació amb el que ja s'ha demostrat anteriorment (65,88). La taxa de creixement mitjana va augmentar per interval del diàmetre aòrtic i va oscil·lar entre aproximadament 0,82 mm/any en diàmetres més petits i 4,01 mm/any en diàmetres superiors a 55 mm. Malgrat els factors associats amb el diàmetre aòrtic, els únics paràmetres significatius que expliquen la taxa de creixement mitjana van ser l'interval del diàmetre aòrtic i el sexe, que està en línia amb els resultats anteriors (62). No vam trobar una associació amb el tabaquisme, tot i que això es podria explicar pel nombre limitat de no fumadors a la nostra població i pel biaix causat per les recomanacions als pacients de diàmetres més grans per deixar de fumar.

Tanmateix, les nostres dades evidencien que els patrons de creixement de l'AAA varien significativament entre els pacients amb AAA. Hi ha alguns individus que

presenten petits augments graduals de diàmetre amb el temps, mentre que altres experimenten una dilatació ràpida. La identificació de factors mesurables que puguin ajudar a predir la propensió al creixement ràpid (i a la ruptura potencial) de l'AAA representa un dels principals reptes de les guies clíniques sobre els AAA. Això probablement inclourà marcadors genètics per identificar nous factors que poden ajudar a avançar cap a una avaluació més personalitzada del creixement del diàmetre aòrtic i els intervals de vigilància. En aquesta direcció, la cohort TABS, amb dades d'ADN i ARN disponibles, juntament amb mostres de plasma recollides en visites longitudinals de pacients, constitueix un recurs potent per avançar cap a una millora prometedora en la predicció del creixement, apropant-se un pas més a la medicina de precisió. Les cohorts més grans amb col·leccions de grans dades, incloent-hi diferents capes de dades òmiques longitudinals, seran essencials per proporcionar millors models de predicció per a l'ús clínic.

Amb l'objectiu d'explorar els intervals de vigilància òptims a la població espanyola, es va calcular el temps esperat per assolir un diàmetre aòrtic quirúrgic a partir de les taxes de creixement mitjanes de la població i es va estimar un temps òptim per a la pròxima visita en anys, cosa que permet que un màxim de l'1% o el 5% dels pacients superin el límit de la cirurgia durant aquest interval de temps. Tot i que no teníem prou poder estadístic per establir de manera segura els temps de vigilància òptims en dones, els resultats suggereixen que els temps de seguiment establerts actualment utilitzats a Espanya semblen massa conservadors per als aneurismes petits en homes. Concretament, vam observar que els homes amb un diàmetre aòrtic inicial entre 35-40 mm necessitarien més de 7 anys per assolir el diàmetre

quirúrgic i, per tant, els intervals de vigilància es podrien augmentar amb seguretat, amb un estalvi de costos important, mentre que els homes amb diàmetres superiors a 50 mm es podrien beneficiar d'intervals encara més curts del que s'utilitzen actualment per a una vigilància més segura. Això coincideix amb els informes anteriors al Regne Unit (62) i altres (14,181–184), que indiquen que els individus amb diàmetres més petits podrien ser examinats amb seguretat cada 36 mesos, mentre que es recomana que el seguiment en diàmetres més grans es realitzi en períodes més curts.

Els resultats a llarg termini de cost-utilitat en programes de cribratge per a homes de 65 a 75 anys han demostrat que els programes de cribratge de la població redueixen la mortalitat i són rendibles. Tanmateix, la baixa prevalença d'AAA a Espanya indica que només s'aconseguiria una rendibilitat en subgrups poblacionals d'individus en risc (46–48,129). Atès que les nostres dades suggereixen que augmentar els intervals de vigilància en els diàmetres més baixos seria segur, seria recomanable treballar més per esbrinar si aquestes visites addicionals es podrien invertir per visitar a la població de risc a Espanya (homes fumadors majors de 65 anys) (14,129,185). En aquesta direcció, a partir de les dades i prediccions del present treball i suposant un nombre mitjà previst de visites extra innecessàries a l'any estimat sobre el total de la població espanyola (185) basat en el nombre anual de visites a la regió d'influència de l'Hospital Sant Pau (400.000 persones), la nostra estimació suggeriria que fer aquestes visites extra innecessàries a homes de més de 65 anys ajudaria a identificar prematurament 521 AAA/any a Espanya sense cost addicional (prevalença d'AAA en homes fumadors considerada en un 2,67% (129)).

Tot i que les xifres específiques són especulatives, seria recomanable fer més anàlisis tenint en compte les regions més grans d'Espanya per reconsiderar els protocols de cribratge.

En global, aquesta tesi avança en el coneixement dels factors que determinen el diàmetre de l'aorta tant en individus sans d'alt risc com en pacients amb AAA, apunta a nous factors de risc, i representa així un pas prometedor per entendre el creixement dels aneurismes, per avançar cap al desenvolupament de millors eines de predicció per avaluar les decisions clíniques en pacients amb AAA, i per orientar futures polítiques de cribratge.

6.1 LIMITACIONS

Som conscients de les limitacions en els dos estudis que componen aquest treball pel que fa a la mida mostral obtinguda en el moment de l'anàlisi de dades, però s'ha de tenir en compte que, ambdós estudis segueixen en curs i seran revalorats els resultats novament quan tinguem més població reclutada i més temps de seguiment per continuar estudiant la variació del diàmetre aòrtic "sa" i el creixement del diàmetre aòrtic patològic.

A més, diverses característiques de la cohort podrien haver esbiaixat els resultats. En primer lloc, el nostre nombre limitat de dones de la cohort pot haver esbiaixat els nostres resultats cap a factors que afecten el creixement de l'AAA en individus masculins i fa que les nostres estimacions del creixement de les dones siguin poc

fiables. En segon lloc, es tracta d'una cohort de pacients reclutats en l'àmbit hospitalari el que comporta que la majoria de pacients estiguin en tractament amb medicaments, fet que pot afectar l'associació de diversos paràmetres. En tercer lloc, l'hàbit de fumar, que és un fort factor de risc per a la progressió de l'AAA, no és representatiu del de la població general, cosa que podria esbiaixar els resultats. En quart lloc, també som conscients que la nostra cohort inclou principalment individus amb ascendència europea. I, en cinquè lloc, una gran part de la nostra mostra es va reclutar amb AAA de gran diàmetre, reduint la potència de predir amb més precisió el creixement del diàmetre aòrtic a diàmetres de base més petits.



7. CONCLUSIONS



7. CONCLUSIONS

1. La mesura del diàmetre de l'aorta en individus sans està associat amb el sexe, l'edat, la mida corporal i la funció pulmonar i la seva heretabilitat és del 34%. Hem generat un model que explica el 73% de la variabilitat del diàmetre aòrtic i és capaç de predir correctament el diàmetre de l'aorta en pacients "sans" però no en pacients amb AAA, el que suggereix que hi ha factors addicionals que desencadenen la dilatació patològica de l'aorta.
2. El diàmetre de les artèries aorta, femorals i poplíties és determinat per un fons genètic comú. L'alçada i les proves de funció pulmonar també presenten correlacions genètiques significatives amb el diàmetre aòrtic, cosa que suggereix l'existència de gens comuns que determinen la capacitat pulmonar i el diàmetre aòrtic.
3. L'estudi revela dos nous locus relacionats amb el diàmetre aòrtic normal que contenen els gens *EGFR* i *BTC*, relacionats anteriorment amb el AAA en estudis amb ratolins, posant de manifest factors genètics comuns que regulen el diàmetre de l'aorta sana i el desenvolupament d'un AAA.
4. L'estudi TABS mostra que la velocitat de creixement de l'AAA s'incrementa a mesura que augmenta el diàmetre de l'aorta. Els factors més rellevants en la predicció del creixement de l'aorta són el diàmetre inicial i el temps des de la primera visita.
5. Els nostres resultats indiquen que augmentar els intervals de temps de vigilància en els diàmetres entre 30 i 40 mm seria segur. Hem estimat que si

el nombre de visites que es podrien estalviar en diàmetres aòrtics petits
s'invertissin a fer cribratge a la població de risc (homes fumadors de 65 anys)
es podrien identificar prematurament 521 AAA/any a Espanya.



8. LÍNEES DE FUTUR



8. LÍNIES DE FUTUR

L'estudi TAGA, tal com hem comentat, és una cohort familiar que tenia quasi un 25% dels participants menors d'edat. Són individus actualment sans però amb un factor de risc genètic per desenvolupar AAA en un futur. Com sabem, l'edat és el factor de risc més important pel desenvolupament d'AAA, per la qual cosa aquesta base de dades té un gran potencial futur per avaluar si el diàmetre aòrtic a diferents intervals d'edat i els principals fenotips associats al seu creixement es poden utilitzar com a predictors de l'AAA.

L'estudi TAGA es va gestar entre el 2012 i el 2016, tres anys després es va publicar l'article. Al llarg del 2020, es van tornar a fer ecografies aòrtiques per mesurar el diàmetre de l'aorta infrarrenal a tots els participants de l'estudi TAGA que en aquell any tinguessin més de 50 anys. Es van trucar a 63 pacients, dels quals 4 havien sigut èxits, un 28% dels pacients no van contestar, no van acceptar o van acceptar i no van acudir a la visita programada. S'ha de tenir en compte que en l'any 2020 hi va haver la pandèmia per la COVID-19 i molts participants van ser reticents a venir a l'hospital. En total vam fer una nova mesura ecogràfica a 30 individus majors de 50 anys, l'edat mitja va ser de 62,2 anys i l'augment de diàmetre mitjà entre la primera (2012-2016) i la segona (2020) mesura va ser de 0,86 mm. No es va diagnosticar cap AAA, però si hem de destacar dos casos, un pacient amb un diàmetre aòrtic en el control del 2020 de 28,1 mm, que seria diagnosticat com a ectàsia aòrtica, que en l'ecografia de reclutament mesurava 24 mm i a més a més aquest pacient està diagnosticat d'aneurismes en les artèries poplíties. I un altre

cas, d'un participant que en el moment del reclutament tenia un diàmetre aòrtic de 28,3 mm (ectàsia aòrtica) però que no vam poder fer un nou control el 2020 perquè viu fora i no va poder venir a la visita a causa de la pandèmia.

El nostre propòsit és realitzar mesures ecogràfiques cada 5 anys als participants de l'estudi TAGA que siguin majors de 50 anys, per tal de fer un seguiment a aquesta cohort de risc genètic per desenvolupar un AAA en un futur. Pròximament durant el 2025 farem una nova valoració i comprovació dels resultats.

Per altra banda, tal com hem comentat anteriorment l'estudi TABS encara està en fase de reclutar nous pacients i seguir fent controls mitjançant proves d'imatge i proves de laboratori als pacients que ja han sigut reclutats. Aquest fet no només fa que anem ampliant la mida de la base de dades sinó que també ampliïm el temps de seguiment i les mostres d'ADN, ARN i plasma de cada pacient, fet que constitueix un potent recurs per avançar cap a una millora en la predicció del creixement.

Com a objectiu en un futur voldríem analitzar l'efecte de l'EGFR en el creixement de l'AAA. Tal com hem comentat en aquest treball, en la mostra TAGA vam associar el gen de l'EGFR amb el diàmetre aòrtic en individus "sans" i anteriorment ja s'havia publicat que la inhibició de l'EGFR prevé significativament la formació d'AAA induïda per la renina-angiotensina II en ratolins (174). Una línia de treball oberta és ara valorar aquesta associació en la nostra cohort de pacients amb AAA i mirar si aquesta proteïna pot ser estudiada com a marcador d'aparició o creixement dels AAA.



9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES



9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Dagenais F. Anatomy of the Thoracic Aorta and of Its Branches. Thorac Surg Clin [Internet]. 2011 May;21(2):219–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547412710001878>
2. Vega J, Gonzalez D, Yankovic W, Oroz J, Guaman R, Castro N. Aneurismas de la aorta torácica: Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Revista chilena de cardiología [Internet]. 2014;33(2):127–35. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602014000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. FELLER I, WOODBURN RT. Surgical Anatomy of the Abdominal Aorta. Ann Surg [Internet]. 1961 Dec;154(6):239–52. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-196112000-00033>
4. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of Aortic Disease Is Associated with Intrinsic Differences in Aortic Structure. Journal of Surgical Research [Internet]. 1995 Jul;59(1):17–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022480485711262>
5. Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2015 Sep 2;13(9):975–87. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14779072.2015.1074861>

6. Liddington MI, Heather BP. The relationship between aortic diameter and body habitus. *Eur J Vasc Surg* [Internet]. 1992 Jan;6(1):89–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0950821X0580101X>
7. Pearce WH, Slaughter MS, LeMaire S, Salyapongse AN, Feinglass J, McCarthy WJ, et al. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* [Internet]. 1993 Oct;114(4):691–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211683>
8. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;
9. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of Abdominal and Thoracic Aortic Medial Structure in Mammals. *Circ Res* [Internet]. 1969 Dec;25(6):677–86. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.25.6.677>
10. Phillips EH, Yrineo AA, Schroeder HD, Wilson KE, Cheng JX, Goergen CJ. Morphological and Biomechanical Differences in the Elastase and AngII apoE –/– Rodent Models of Abdominal Aortic Aneurysms. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–12. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/413189/>
11. Torres-Fonseca M, Galan M, Martinez-Lopez D, Cañes L, Roldan-Montero R, Alonso J, et al. Fisiopatología del aneurisma de aorta abdominal: biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas. *Clínica e Investigación en*

Arteriosclerosis [Internet]. 2019 Jul;31(4):166–77. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916818301396>

12. Hollier LH, Stanson AW, Gloviczki P, Pairolero PC, Joyce JW, Bernatz PE, et al. Arteriomegaly: classification and morbid implications of diffuse aneurysmal disease. *Surgery*. 1983 May;93(5):700–8.
13. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg*. 1991 Mar;13(3):452–8.
14. Wanhainen A, Van Herzele I, Bastos Goncalves F, Bellmund Montoya S, Berard X, Boyle JR, et al. Editor's Choice -- European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-Iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2024 Feb;67(2):192–331. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38307694>
15. Boddy AM, Lenk GM, Lillvis JH, Nischan J, Kyo Y, Kuivaniemi H. Basic research studies to understand aneurysm disease. *Drug News Perspect* [Internet]. 2008 Apr;21(3):142–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560612>
16. Pearce WH, Zarins CK, Bacharach JM. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II controversies in abdominal aortic aneurysm repair. In: *Circulation*. 2008.

17. Sakalihasan N, Michel JB, Katsargyris A, Kuivaniemi H, Defraigne JO, Nchimi A, et al. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 Oct 18;4(1):34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337540>
18. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MTQ, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *Br Med J*. 2004;
19. Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol*. 1995 Nov;48(11):1289–98.
20. Filardo G, Powell JT, Martinez MAM, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Feb 8;
21. Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, Rodríguez L, Baquer M, Barba A. Growth Rate and Associated Factors in Small Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006 Mar;31(3):231–6.
22. Allison MA, Kwan K, DiTomasso D, Wright CM, Criqui MH. The epidemiology of abdominal aortic diameter. *J Vasc Surg*. 2008;
23. Evans GHC, Stansby G, Hamilton G. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg*. 1992 Feb;15(2):456.

24. Niestrawska JA, Regitnig P, Viertler C, Cohnert TU, Babu AR, Holzapfel GA. The role of tissue remodeling in mechanics and pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Acta Biomater.* 2019 Apr;88:149–61.
25. Lu H, Rateri DL, Bruemmer D, Cassis LA, Daugherty A. Novel Mechanisms of Abdominal Aortic Aneurysms. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Oct 26;14(5):402–12.
26. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg.* 2002 Sep;36(3):589–97.
27. Martufi G, Christian Gasser T. Review: The Role of Biomechanical Modeling in the Rupture Risk Assessment for Abdominal Aortic Aneurysms. *J Biomech Eng.* 2013 Feb 1;135(2).
28. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of Aortic Disease Is Associated with Intrinsic Differences in Aortic Structure. *Journal of Surgical Research [Internet].* 1995 Jul;59(1):17–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022480485711262>
29. Shah PK. Inflammation, Metalloproteinases, and Increased Proteolysis. *Circulation.* 1997 Oct 7;96(7):2115–7.
30. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16(1):11–5.

31. Pleumeekers HJCM, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PTVM, et al. Aneurysms of the Abdominal Aorta in Older Adults. *Am J Epidemiol*. 1995 Dec 15;142(12):1291–9.
32. Conrad MF, Crawford RS, Davison JK, Cambria RP. Thoracoabdominal Aneurysm Repair: A 20-Year Perspective. *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb;83(2):S856–61.
33. Ullery BW, Hallett RL, Fleischmann D. Epidemiology and contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *Abdominal Radiology*. 2018 May 9;43(5):1032–43.
34. Khan S, Verma V, Verma S, Polzer S, Jha S. Assessing the potential risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Clin Radiol*. 2015 Jan;70(1):11–20.
35. Sakalihasan N, Limet R, Defawe O. Abdominal aortic aneurysm. *The Lancet*. 2005 Apr;365(9470):1577–89.
36. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Feb 16;8(2):92–102.
37. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2003 Sep;38(3):584–8.
38. Kuivaniemi H, Elmore JR. Opportunities in Abdominal Aortic Aneurysm Research: Epidemiology, Genetics, and Pathophysiology. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2012 Aug;26(6):862–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890509612002026>

39. Zucker EJ, Prabhakar AM. Abdominal aortic aneurysm screening: concepts and controversies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Apr;8(S1):S108–17.
40. Adam van der Vliet J, Boll AP. Abdominal aortic aneurysm. *The Lancet*. 1997 Mar;349(9055):863–6.
41. Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, de la Fuente N, Viviens B, Barba A. Analysis of Expansion Patterns in 4-4.9 cm Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 2008 Jan;22(1):37–44.
42. Bengtsson H, Bergqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms. A necropsy study. *Eur J Surg*. 1992 Jan;158(1):19–23.
43. Rantakokko V, Havia T, Inberg M V, Vääntinen E. Abdominal aortic aneurysms: a clinical and autopsy study of 408 patients. *Acta Chir Scand*. 1983;149(2):151–5.
44. Wilmink TBM, Quick CRG, Hubbard CSff, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1999 Aug;30(2):203–8.
45. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg*. 1997 Oct;26(4):595–601.
46. Salcedo Jódar L, Alcázar Carmona P, Tenías Burillo JM, García Tejada R. Prevalencia del aneurisma de aorta abdominal en varones de 65-80 años de una población rural. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014 Nov;40(8):425–30.

47. Sisó-Almirall A, Gilabert Solé R, Bru Saumell C, Kostov B, Mas Heredia M, González-de Paz L, et al. Utilidad de la ecografía portátil en el cribado del aneurisma de aorta abdominal y de la ateromatosis de aorta abdominal. *Med Clin (Barc)*. 2013 Nov;141(10):417–22.
48. Barba Á, Vega de Céniga M, Estallo L, Fuente N de la, Viviens B, Izagirre M. Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm is Still High in Certain Areas of Southern Europe. *Ann Vasc Surg*. 2013 Nov;27(8):1068–73.
49. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann Intern Med*. 1997;
50. Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation*. 2008 Apr 8;117(14):1883–9.
51. Long A, Bui HT, Barbe C, Henni AH, Journet J, Metz D, et al. Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm and Large Infrarenal Aorta in Patients With Acute Coronary Syndrome and Proven Coronary Stenosis: A Prospective Monocenter Study. *Ann Vasc Surg*. 2010 Jul;24(5):602–8.
52. Van Lindert NHA, Bienfait HP, Gratama JWC, Vriesema H, Ten Hove W, Vermeulen EGJ, et al. Screening for aneurysm of the abdominal aorta: prevalence in patients with stroke or TIA. *Eur J Neurol*. 2009 May 15;16(5):602–7.
53. MacSweeney STR, O'Meara M, Alexander C, O'Malley MK, Powell JT, Greenhalgh RM. High prevalence of unsuspected abdominal aortic

aneurysm in patients with confirmed symptomatic peripheral or cerebral arterial disease. *Journal of British Surgery*. 1993 May 1;80(5):582–4.

54. Hak E, Balm R, Eikelboom BC, Akkersdijk GJM, van der Graaf Y. Abdominal aortic aneurysm screening: An epidemiological point of view. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1996 Apr;11(3):270–8.
55. Arnell TD, de Virgilio C, Donayre C, Grant E, Baker JD, White R. Abdominal aortic aneurysm screening in elderly males with atherosclerosis: the value of physical exam. *Am Surg*. 1996 Oct;62(10):861–4.
56. Adams DCR, Tulloh BR, Galloway SW, Shaw E, Tulloh AJ, Poskitt KR. Familial abdominal aortic aneurysm: Prevalence and implications for screening. *Eur J Vasc Surg*. 1993 Nov;7(6):709–12.
57. Darling RC, Brewster DC, Darling RC, LaMuraglia GM, Moncure AC, Cambria RP, et al. Are familial abdominal aortic aneurysms different? *J Vasc Surg*. 1989 Jul;10(1):avs0100039.
58. Wilmink ABM, Hubbard CS, Day NE, Quick CRG. The Incidence of Small Abdominal Aortic Aneurysms and the Change in Normal Infrarenal Aortic Diameter: Implications for Screening. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2001 Feb;21(2):165–70.
59. Lindholt JS, Juul S, Vammen S, Lind I, Fasting H, Henneberg EW. Immunoglobulin A antibodies against *Chlamydia pneumoniae* are associated with expansion of abdominal aortic aneurysm. *Journal of British Surgery*. 1999 May 1;86(5):634–8.

60. Chang JB, Stein TA, Liu JP, Dunn ME. Risk factors associated with rapid growth of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1997 Feb;121(2):117–22.
61. Schouten O, van Laanen JHH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HHH, Dunkelgrün M, et al. Statins are Associated with a Reduced Infraarenal Abdominal Aortic Aneurysm Growth. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006 Jul;32(1):21–6.
62. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal Aortic Aneurysm Expansion. *Circulation [Internet]*. 2004 Jul 6;110(1):16–21. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000133279.07468.9F>
63. Solberg S, Singh K, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Increased Growth Rate of Abdominal Aortic Aneurysms in Women. The Tromsø Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2005 Feb;29(2):145–9.
64. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg [Internet]*. 1999 Sep;230(3):289–96; discussion 296–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493476>
65. Thompson AR, Cooper JA, Ashton HA, Hafez H. Growth rates of small abdominal aortic aneurysms correlate with clinical events. *British Journal of Surgery*. 2010;

66. Lindholt JS, Heegaard NHH, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. Smoking, but not Lipids, Lipoprotein (a) and Antibodies Against Oxidised LDL, is Correlated to the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2001 Jan;21(1):51–6.
67. Brady AR, Thompson SG, Greenhalgh RM, Powell J. Cardiovascular risk factors and abdominal aortic aneurysm expansion: only smoking counts. 2003. 492–493 p.
68. Eriksson P, Jones KG, Brown LC, Greenhalgh RM, Hamsten A, Powell JT. Genetic approach to the role of cysteine proteases in the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Journal of British Surgery*. 2004 Jan 1;91(1):86–9.
69. Dalman RL, Tedesco MM, Myers J, Taylor CA. AAA disease: Mechanism, stratification, and treatment. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006.
70. Mani K, Wanhainen A, Lundkvist J, Lindström D. Cost-effectiveness of intensive smoking cessation therapy among patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2011;
71. Simoni G, Beghello A, Buscaglia M, Ermirio D, Caprio J. [Growth rate of abdominal aortic aneurysms. Ultrasounds study and clinical outcome]. *Minerva Cardioangiol*. 2002 Aug;50(4):371–7.

72. Schewe CK, Schweikart HP, Hammel G, Spengel FA, Zöllner N, Zoller WG. Influence of selective management on the prognosis and the risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Clin Investig.* 1994 Aug;72(8).
73. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and Size of Abdominal Aortic Aneurysm at Long-Term Follow-Up of Patients Not Treated Surgically and Treated With and Without Statins. *Am J Cardiol.* 2006 Jan;97(2):279–80.
74. Schlösser FJV, Tangelder MJD, Verhagen HJM, van der Heijden GJMG, Muhs BE, van der Graaf Y, et al. Growth predictors and prognosis of small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2008 Jun;47(6):1127–33.
75. Ferguson CD, Clancy P, Bourke B, Walker PJ, Dear A, Buckenham T, et al. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J.* 2010 Feb;159(2):307–13.
76. Periard, Guessous, Mazzolai, Haesler, Monney, Hayoz. Reduction of small infrarenal abdominal aortic aneurysm expansion rate by statins. *Vasa.* 2012 Jan 1;41(1):35–42.
77. van 't Hof FNG, Ruigrok YM, Lee CH, Ripke S, Anderson G, de Andrade M, et al. Shared Genetic Risk Factors of Intracranial, Abdominal, and Thoracic Aneurysms. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jul 6;5(7).
78. Meijer CA, Kokje VBC, van Tongeren RBM, Hamming JF, van Bockel JH, Möller GM, et al. An Association between Chronic Obstructive Pulmonary

Disease and Abdominal Aortic Aneurysm beyond Smoking. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012 Aug;44(2):153–7.

79. Spencer C, Jamrozik K, Kelly S, Bremner P, Norman P. Is there an association between chronic lung disease and abdominal aortic aneurysm expansion? *ANZ J Surg*. 2003;
80. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation [Internet]*. 1977 Sep;56(3 Suppl):II161-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/884821>
81. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg [Internet]*. 2003 Feb;37(2):280–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563196>
82. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, Whitehouse WM, Lindenauer SM, Graham LM, et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery [Internet]*. 1985 Sep;98(3):472–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3898453>
83. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. *Circulation [Internet]*. 2007 Jun 5;115(22):2865–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548742>
84. Reed WW, Hallett JW, Damiano MA, Ballard DJ. Learning from the last ultrasound. A population-based study of patients with abdominal aortic

aneurysm. Arch Intern Med [Internet]. 1997 Oct 13;157(18):2064–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9382661>

85. Scott RA, Tisi P V, Ashton HA, Allen DR. Abdominal aortic aneurysm rupture rates: a 7-year follow-up of the entire abdominal aortic aneurysm population detected by screening. J Vasc Surg [Internet]. 1998 Jul;28(1):124–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9685138>
86. Conway KP, Byrne J, Townsend M, Lane IF. Prognosis of patients turned down for conventional abdominal aortic aneurysm repair in the endovascular and sonographic era: Szilagyi revisited? J Vasc Surg [Internet]. 2001 Apr;33(4):752–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296328>
87. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Ballard DJ, Jordan WD, Blebea J, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. JAMA [Internet]. 2002 Jun 12;287(22):2968–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052126>
88. Stonebridge PA, Draper T, Kelman J, Howlett J, Allan PL, Prescott R, et al. Growth rate of infrarenal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 1996 Jan;11(1):70–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564490>
89. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of

patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018 Jan;67(1):2-77.e2.

90. Vorp DA. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *J Biomech*. 2007;40(9):1887–902.
91. Assar AN, Zarins CK. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a surgical emergency with many clinical presentations. *Postgrad Med J*. 2009 May 1;85(1003):268–73.
92. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PRF, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *British Journal of Surgery*. 2002 Nov 5;89(6):714–30.
93. Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJW, Legemate DA, Balm R. Meta Analysis on Mortality of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008 May;35(5):558–70.
94. Lederle FA. Does This Patient Have Abdominal Aortic Aneurysm? *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):77.
95. Fink HA, Lederle FA, Roth CS, Bowles CA, Nelson DB, Haas MA. The Accuracy of Physical Examination to Detect Abdominal Aortic Aneurysm. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):833.
96. Bravo-Merino L, González-Lozano N, Maroto-Salmón R, Meijide-Santos G, Suárez-Gil P, Fañanás-Mastral A. Validez de la ecografía abdominal en

Atención Primaria para detección de aneurisma de aorta abdominal en varones de entre 65 y 75 años. Aten Primaria. 2019 Jan;51(1):11–7.

97. Benson RA, Meecham L, Fisher O, Loftus IM. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm: current practice, challenges and controversies. Br J Radiol. 2018 Oct;91(1090):20170306.
98. Medical Advisory Secretariat. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2006;6(2):1–67.
99. Liisberg M, Diederichsen AC, Lindholt JS. Abdominal ultrasound-scanning versus non-contrast computed tomography as screening method for abdominal aortic aneurysm - a validation study from the randomized DANCAVAS study. BMC Med Imaging. 2017 Feb 14;17(1):14.
100. Chiu KWH, Ling L, Tripathi V, Ahmed M, Shrivastava V. Ultrasound Measurement for Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Direct Comparison of the Three Leading Methods. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2014 Apr;47(4):367–73.
101. LaRoy L, Cormier P, Matalon T, Patel S, Turner D, Silver B. Imaging of abdominal aortic aneurysms. American Journal of Roentgenology. 1989 Apr 1;152(4):785–92.
102. Mohler ER, Gornik HL, Gerhard-Herman M, Misra S, Olin JW, Zierler RE. ACCF/ACR/AIUM/ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012 Appropriate Use Criteria for Peripheral Vascular Ultrasound and

Physiological Testing Part I: Arterial Ultrasound and Physiological Testing. J Am Coll Cardiol. 2012 Jul;60(3):242–76.

103. Petersen MJ, Cambria RP, Kaufman JA, LaMuraglia GM, Gertler JP, Brewster DC, et al. Magnetic resonance angiography in the preoperative evaluation of abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg. 1995 Jun;21(6):891–9.
104. Lahoz C, Esteban Gracia C, Reinares García L, Bellmunt Montoya S, Brea Hernando Á, Fernández Heredero Á, et al. Recomendaciones de la guía para el diagnóstico y tratamiento del aneurisma de aorta abdominal. Angiologia. 2015 Jul;67(4):297–303.
105. Loftus IM, Haulon S, Boyle JR. NICE Abdominal Aortic Aneurysm Guidelines Finally Published: How Will They Influence Aortic Practice in the UK and Beyond? European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2020 May;59(5):697–8.
106. SÁNCHEZ-GARCIA L, FITÉ J, PEYPOCH O, MORENO J, JUBERT Q, SOTO CARRICAS B, et al. Preoperative geriatric assessment, a promising tool to improve outcomes in aortic pathology interventions. International Angiology [Internet]. 2021 Sep;40(4). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R34Y2021N04A0283>
107. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral Intraluminal Graft Implantation for Abdominal Aortic Aneurysms. Ann Vasc Surg. 1991 Nov;5(6):491–9.

108. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Nov;388(10058):2366–74.
109. Koole D, Moll FL, Buth J, Hobo R, Zandvoort HJA, Bots ML, et al. Annual rupture risk of abdominal aortic aneurysm enlargement without detectable endoleak after endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg*. 2011 Dec;54(6):1614–22.
110. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6):463–6.
111. Mark Richards A. New Biomarkers in Heart Failure: Applications in Diagnosis, Prognosis, and Guidance of Therapy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010 Jan;63(6):635–9.
112. Tambyraja AL, Dawson R, Valenti D, Murie JA, Chalmers RT. Systemic Inflammation and Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *World J Surg*. 2007 Jun 28;31(6).
113. Folsom AR, Yao L, Alonso A, Lutsey PL, Missov E, Lederle FA, et al. Circulating Biomarkers and Abdominal Aortic Aneurysm Incidence. *Circulation*. 2015 Aug 18;132(7):578–85.
114. Petersen E, Gineitis A, Wågberg F, Ängquist KA. Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Abdominal Aortic Aneurysms. Relation to Size

and Rupture. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2000 Nov;20(5):457–61.

115. Stather PW, Sidloff DA, Dattani N, Gokani VJ, Choke E, Sayers RD, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *British Journal of Surgery*. 2014 Sep 8;101(11):1358–72.
116. Diehm N, Baumgartner I. D-dimer measurement: a useful prognostic marker in surveillance of patients with abdominal aortic aneurysm? *Eur Heart J*. 2011 Feb 1;32(3):258–60.
117. Golledge J, Muller R, Clancy P, McCann M, Norman PE. Evaluation of the diagnostic and prognostic value of plasma D-dimer for abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2011 Feb 1;32(3):354–64.
118. Groeneveld ME, Meekel JP, Rubinstein SM, Merkestein LR, Tangelder GJ, Wisselink W, et al. Systematic Review of Circulating, Biomechanical, and Genetic Markers for the Prediction of Abdominal Aortic Aneurysm Growth and Rupture. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 30;7(13).
119. Lederle FA, Walker JM, Reinke DB. Selective screening for abdominal aortic aneurysms with physical examination and ultrasound. *Arch Intern Med*. 1988 Aug;148(8):1753–6.
120. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The Validity of Ultrasonographic Scanning as Screening Method for Abdominal Aortic Aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1999 Jun;17(6):472–5.

121. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RAP. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *British Journal of Surgery*. 2012 Nov 6;99(12):1649–56.
122. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Nov 16;325(7373):1135–1135.
123. Meecham L, Jacomelli J, Pherwani AD, Earnshaw J. Editor's Choice – Self-referral to the NHS Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016 Sep;52(3):317–21.
124. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *British Journal of Surgery*. 2016 Jul 18;103(9):1125–31.
125. Darwood RJ, Brooks MJ. The Impact of Decreasing Abdominal Aortic Aneurysm Prevalence on a Local Aneurysm Screening Programme. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012 Jul;44(1):45–50.
126. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service abdominal aortic aneurysm

screening programme in England. *British Journal of Surgery*. 2014 Jun 10;101(8):976–82.

127. Sisó-Almirall A, Kostov B, Navarro González M, Cararach Salami D, Pérez Jiménez A, Gilabert Solé R, et al. Abdominal aortic aneurysm screening program using hand-held ultrasound in primary healthcare. *PLoS One*. 2017 Apr 28;12(4):e0176877.
128. Salvador-González B, Martín-Baranera M, Borque-Ortega Á, Sáez-Sáez RM, de Albert-Delas Vigo M, Carreño-García E, et al. Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Men Aged 65–74 Years in a Metropolitan Area in North-East Spain. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016 Jul;52(1):75–81.
129. Fite J, Gayarre-Aguado R, Puig T, Zamora S, Escudero JR, Solà Roca J, et al. Feasibility and Efficiency Study of a Population-Based Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program in Men and Women in Spain. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2021 May;73:429–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890509620311055>
130. Pleumeekers HJCM, Hoes AW, Van Der Does E, Van Urk H, Hofman A, De Jong PTVM, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults: The rotterdam study. *Am J Epidemiol*. 1995;
131. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, Aboyans V, Song Y, Harrell FE, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Global Heart*. 2014.

132. Clifton MA. Familial abdominal aortic aneurysms. *British Journal of Surgery*. 1977;
133. Johansen K, Koepsell T. Familial Tendency for Abdominal Aortic Aneurysms. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1986;
134. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2009;
135. Fleming C. Clinical Guidelines Screening for Abdominal Aortic Aneurysm : A Best-Evidence Systematic. *Ann Intern Med*. 2005;
136. Jones GT, Tromp G, Kuivaniemi H, Gretarsdottir S, Baas AF, Giusti B, et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Four New Disease-Specific Risk Loci. *Circ Res*. 2017 Jan 20;120(2):341–53.
137. Sandford RM, Bown MJ, London NJ, Sayers RD. The Genetic Basis of Abdominal Aortic Aneurysms: A Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007 Apr;33(4):381–90.
138. Carino D, Sarac T, Ziganshin B, Elefteriades J. Abdominal Aortic Aneurysm: Evolving Controversies and Uncertainties. *International Journal of Angiology*. 2018 Jun 29;27(02):058–80.
139. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2019 Aug;20(8):467–84.

140. Jones GT, Bown MJ, Gretarsdottir S, Romaine SPR, Helgadottir A, Yu G, et al. A sequence variant associated with sortilin-1 (SORT1) on 1p13.3 is independently associated with abdominal aortic aneurysm. *Hum Mol Genet.* 2013 Jul 15;22(14):2941–7.
141. Harrison SC, Smith AJP, Jones GT, Swerdlow DI, Rampuri R, Bown MJ, et al. Interleukin-6 receptor pathways in abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J.* 2013 Dec 21;34(48):3707–16.
142. Bradley DT, Hughes AE, Badger SA, Jones GT, Harrison SC, Wright BJ, et al. A Variant in *LDLR* Is Associated With Abdominal Aortic Aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013 Oct;6(5):498–504.
143. Bown MJ, Jones GT, Harrison SC, Wright BJ, Bumpstead S, Baas AF, et al. Abdominal Aortic Aneurysm Is Associated with a Variant in Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1. *The American Journal of Human Genetics.* 2011 Nov;89(5):619–27.
144. Gretarsdottir S, Baas AF, Thorleifsson G, Holm H, den Heijer M, de Vries JPPM, et al. Genome-wide association study identifies a sequence variant within the DAB2IP gene conferring susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2010 Aug 11;42(8):692–7.
145. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Grétarsdottir S, Steinthorsdottir V, Manolescu A, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet.* 2008 Feb 6;40(2):217–24.

146. Jones GT, Tromp G, Kuivaniemi H, Gretarsdottir S, Baas AF, Giusti B, et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Four New Disease-Specific Risk Loci. *Circ Res*. 2017;
147. Klarin D, Verma SS, Judy R, Dikilitas O, Wolford BN, Paranjpe I, et al. Genetic Architecture of Abdominal Aortic Aneurysm in the Million Veteran Program. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):1633–46.
148. Gerdes LU, Lindholt JS, Vammen S, Henneberg EW, Fasting H. Apolipoprotein E genotype is associated with differential expansion rates of small abdominal aortic aneurysms. *Journal of British Surgery*. 2000 Jun 1;87(6):760–5.
149. Karimi A, Milewicz DM. Structure of the Elastin-Contractile Units in the Thoracic Aorta and How Genes That Cause Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections Disrupt This Structure. *Can J Cardiol*. 2016 Jan;32(1):26–34.
150. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle α -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet*. 2007 Dec 11;39(12):1488–93.
151. Almasy L, Blangero J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design. *Am J Med Genet*. 2001;
152. Strobl C, Boulesteix AL, Zeileis A, Hothorn T. Bias in random forest variable importance measures: Illustrations, sources and a solution. *BMC Bioinformatics*. 2007;

153. Lander ES, Botstein D. Mapping mendelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps. *Genetics*. 1989 Jan 1;121(1):185–99.
154. Yu G, Wang LG, Han Y, He QY. clusterProfiler: an R Package for Comparing Biological Themes Among Gene Clusters. *OMICS*. 2012 May;16(5):284–7.
155. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Oct 25;102(43):15545–50.
156. Roychowdhury T, Klarin D, Levin MG, Spin JM, Rhee YH, Deng A, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies risk loci for abdominal aortic aneurysm and highlights PCSK9 as a therapeutic target. *Nat Genet*. 2023 Nov 16;55(11):1831–42.
157. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Littvay L, Garami Z, Karlinger K, Berczi V. Genetic and environmental effects on the abdominal aortic diameter development. *Arq Bras Cardiol*. 2016;
158. Munk A, Darge K, Wiesel M, Troeger J. Diameter of the infrarenal aorta and the iliac arteries in children: ultrasound measurements. *Transplantation*. 2002;
159. Turkbey EB, Jain A, Johnson C, Redheuil A, Arai AE, Gomes AS, et al. Determinants and normal values of ascending aortic diameter by age, gender, and race/ethnicity in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;

160. Wolak A, Gransar H, Thomson LEJ, Friedman JD, Hachamovitch R, Gutstein A, et al. Aortic Size Assessment by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: Normal Limits by Age, Gender, and Body Surface Area. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;
161. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*. 2006.
162. Zommorodi S, Leander K, Roy J, Steuer J, Hultgren R. Understanding abdominal aortic aneurysm epidemiology: Socioeconomic position affects outcome. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2018;
163. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of the association of chronic obstructive pulmonary disease with abdominal aortic aneurysm presence. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Mar 11];34:84–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189132>
164. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, de-Torres JP, Torres RS, González JM, et al. Prognostic Validation Using GesEPOC 2017 Severity Criteria. *Arch Bronconeumol*. 2019;
165. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004.
166. Siafakas NM, Antoniou KM, Tzortzaki EG. Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2007.

167. Sakamaki F, Oya H, Nagaya N, Kyotani S, Satoh T, Nakanishi N. Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2002;
168. Lindholt JS, Heickendorff L, Antonsen S, Fasting H, Henneberg EW. Natural history of abdominal aortic aneurysm with and without coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *J Vasc Surg.* 1998;
169. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2018;
170. Wilmink TBM, Quick CRG, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999;
171. Stavenow L. Stimulation of collagen secretion by factors released from injured arterial smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis.* 1986;
172. KALMES A, DAUM G, CLOWES AW. EGFR Transactivation in the Regulation of SMC Function. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;
173. Ohtsu H, Dempsey PJ, Frank GD, Brailoiu E, Higuchi S, Suzuki H, et al. ADAM17 mediates epidermal growth factor receptor transactivation and vascular smooth muscle cell hypertrophy induced by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;
174. Obama T, Tsuji T, Kobayashi T, Fukuda Y, Takayanagi T, Taro Y, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor protects against abdominal aortic aneurysm in a mouse model. *Clin Sci.* 2015;

175. Karlsson Linnér R, Biroli P, Kong E, Meddens SFW, Wedow R, Fontana MA, et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nat Genet.* 2019;
176. Lauc G, Huffman JE, Pučić M, Zgaga L, Adamczyk B, Mužinić A, et al. Loci Associated with N-Glycosylation of Human Immunoglobulin G Show Pleiotropy with Autoimmune Diseases and Haematological Cancers. *PLoS Genet.* 2013;
177. Ahola-Olli A V., Würtz P, Havulinna AS, Aalto K, Pitkänen N, Lehtimäki T, et al. Genome-wide Association Study Identifies 27 Loci Influencing Concentrations of Circulating Cytokines and Growth Factors. *Am J Hum Genet.* 2017;
178. Rush JS, Peterson JL, Ceresa BP. Betacellulin (BTC) biases the EGFR To dimerize with ErbB3. *Mol Pharmacol.* 2018;
179. Portilla-Fernandez E, Klarin D, Hwang SJ, Biggs ML, Bis JC, Weiss S, et al. Genetic and clinical determinants of abdominal aortic diameter: genome-wide association studies, exome array data and Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet.* 2022 Oct 10;31(20):3566–79.
180. Welsh P, Welsh CE, Jhund PS, Woodward M, Brown R, Lewsey J, et al. Derivation and Validation of a 10-Year Risk Score for Symptomatic Abdominal Aortic Aneurysm: Cohort Study of Nearly 500 000 Individuals.

Circulation [Internet]. 2021 Aug 24;144(8):604–14. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053022>

181. RESCAN Collaborators, Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. JAMA [Internet]. 2013 Feb 27;309(8):806–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23443444>
182. Oliver-Williams C, Sweeting MJ, Turton G, Parkin D, Cooper D, Rodd C, et al. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. Br J Surg [Internet]. 2018 Jan;105(1):68–74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29265406>
183. Thorbjørnsen K, Svensjö S, Gilgen NP, Wanhainen A. Long Term Outcome of Screen Detected Sub-Aneurysmal Aortas in 65 Year Old Men: a Single Scan After Five Years Identifies Those at Risk of Needing AAA Repair. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery [Internet]. 2021 Sep;62(3):380–6. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078588421004573>
184. Rockley M, Radonjic A, LeBlanc D, Jetty P. The futility of surveillance for old and small aneurysms. J Vasc Surg [Internet]. 2020 Jul;72(1):162-170.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31980243>
185. Goberment W gropu from M de S from de S. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2022 [Internet]. 2023. Available from:

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2022/INFORME_ANUAL_2022.pdf



10. ANNEXES



10. ANNEXES

10.1 ARTICLES PUBLICATS RELACIONATS AMB AQUESTA TESIS DOCTORAL

10.1.1 Article 1

Peypoch O, Paüls-Vergés F, Vázquez-Santiago M, Dilme J, Romero J, Giner J, et al. The TAGA Study: A Study of Factors Determining Aortic Diameter in Families at High Risk of Abdominal Aortic Aneurysm Reveal Two New Candidate Genes. J Clin Med. 2020 Apr 24;9(4).

Article

The TAGA Study: A Study of Factors Determining Aortic Diameter in Families at High Risk of Abdominal Aortic Aneurysm Reveal Two New Candidate Genes

Olga PeyPOCH^{1,2,3,†}, Ferran Pauls-Vergés^{2,†}, Miquel Vázquez-Santiago^{2,4}, Jaime Dilme^{1,2,3},
Jose Romero^{1,2,3}, Jordi Giner^{3,5}, Vicente Plaza^{3,5}, Jose Roman Escudero^{1,2,3},
Jose Manuel Soria², Mercedes Camacho^{2,6,†} and Maria Sabater-Lleal^{2,7,*}

¹ Servicios Mancomunados de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, Hospitales de la Santa Creu i Sant Pau/Dos de Mayo, 08025 Barcelona, Spain; opeypoch@santpau.cat (O.P.); jdilme@santpau.cat (J.D.); Jromero@santpau.cat (J.R.); jescudero@santpau.cat (J.R.E.)

² Genomics of Complex Diseases, Research Institute of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau), 08041 Barcelona, Spain; fpauls@santpau.cat (F.P.-V.); vazquez.miquel@gmail.com (M.V.-S.); jsoria@santpau.cat (J.M.S.); mcamacho@santpau.cat (M.C.)

³ Universitat Autònoma de Barcelona, (IIB Sant Pau), 08025 Barcelona, Spain; jginer@santpau.cat (J.G.); Vplaza@santpau.cat (V.P.)

⁴ ISGlobal, Hospital Clínic-Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

⁵ Department of Respiratory Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain

⁶ Angiology, Vascular Biology and Inflammation Laboratory, Research Institute of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau), 08041 Barcelona, Spain

⁷ Cardiovascular Medicine Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Center for Molecular Medicine, Karolinska University Hospital, 17176 Stockholm, Sweden

* Correspondence: msabater@santpau.cat; Tel.: +93-291-9000 (ext. 8167)

† These authors contributed equally to this work.

Received: 17 March 2020; Accepted: 21 April 2020; Published: 24 April 2020



Abstract: A variety of disorders are known to be related with aortic geometry, among them abdominal aortic aneurysm (AAA). This work aims to present the main determinants of abdominal aortic diameter in a new cohort of families at high risk of AAA. The Triple-A Genomic Analysis (TAGA) study comprises 407 individuals related in 12 families. Each family was collected through a proband with AAA. We calculated heritability and genetic correlations between abdominal aortic diameter and clinical parameters. A genome-wide linkage scan was performed based on 4.6 million variants. A predictive model was calculated with conditional forest. Heritability of the abdominal aortic diameter was 34%. Old age, male sex, higher height, weight, creatinine levels in serum, and better lung capacity were the best predictors of aortic diameter. Linkage analyses suggested the implication of *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* and *Betacellulin (BTC)* genes with aortic diameter. This is the first study to evaluate genetic components of variation of the aortic diameter in a population of AAA high-risk individuals. These results reveal *EGFR*, a gene that had been previously implicated in AAA, as a determinant of aortic diameter variation in healthy genetically enriched individuals, and might indicate that a common genetic background could determine the diameter of the aorta and future risk of AAA.

Keywords: abdominal aortic diameter; aneurysm; AAA; linkage analysis; genetics; risk factors; Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR

1. Introduction

The average diameter of the infrarenal abdominal aorta varies according to factors, including age, sex, and body size. It ranges between 12 and 19 mm in women and between 14 and 21 mm in men [1,2]. The increase of the aortic size is continuous during life, and the normal expansion rate is about 1–2 mm/year [3]. A variety of disorders are known to be related with aortic geometry, among them abdominal aortic aneurysm (AAA) formation [4,5].

An AAA is a focal dilatation and weakening of the abdominal aorta and it is the most common type of arterial aneurysm. The disease is characterized by structural deterioration of the vascular wall leading to a progressive dilatation, which ultimately might result in a rupture. Rupture of the aorta, the most common complication, has a mortality rate of 90% [6] being the tenth cause of death in men over 55 years in the industrialized world [7]. The prevalence of AAA is unknown, due to the fact that most AAAs are asymptomatic until they rupture [8], although it has been estimated to be 6% in men and 1.6% in women over 50 years [9].

AAA is a complex disease with genetic and environmental risk factors [10–12]. The genetic predisposition to develop an AAA was described for the first time in a 1977 work on three siblings who underwent AAA surgical repair after aneurysm rupture [13]. People with a positive family history, especially in first-degree male relatives, have a higher risk of developing AAA [14,15], and the heritability of AAA has been determined to be over 70% [16,17].

Although the prevalence of the diseases related to the abdominal aortic diameter has increased in the past decades due to lifestyle changes and various risk factors, data are sparse regarding normal aorta diameter in the general population. Until now, there are no studies investigating whether the normal variation of the abdominal aortic diameter is due to genetic or environmental differences and if baseline differences in aortic size might affect the risk of aortic diseases.

If heritable effects are important and baseline ‘normal’ aortic diameter plays a role in the later development of aneurysms, studies are necessary to identify specific genetic markers that determine abdominal aortic size. Conversely, if the environment plays a greater role, an emphasis should be put on lifestyle interventions in order to constrain the development of abdominal aortic diameter related diseases. Therefore, identifying which genetic and environmental factors determine aortic diameter could be essential to ultimately guide clinically actionable decisions for early diagnosis, and provide mechanistic insight into aortic diameter related diseases.

This study is the presentation of a new family cohort of patients with AAA and their relatives: TAGA (Triple A Genomic Analysis). Since all families have been selected through a proband with AAA (they partially share a genetic background), and family history is one of the established risk factors for AAA, these participants can be considered as genetically enriched for AAA genetic risk factors. The overarching goal of the project was to investigate whether higher (but not pathological) measures of the aorta at early ages combined with clinical and genetic parameters are associated with subsequent development of AAA and can potentially be used as predictors of disease. The present work was undertaken to study the heritability and the main determinants of base-line abdominal aortic diameter in healthy high-risk individuals. Future follow-up will help elucidate the role of base-line aortic diameter in the development of future events, as well as determine genetic and environmental risk factors of AAA.

2. Methods

2.1. Subjects and Study Design

The TAGA study is based on a family-based design and the use of endophenotypes to understand disease. An endophenotype is a trait influenced by some or all of the genes predisposing to an illness [18]. As endophenotypes are measurable in both affected and unaffected individuals, they provide greater statistical power to localize and identify disease-related genes than affection status alone. In the present

study, we have used aortic diameter as an endophenotype to study aortic diameter-related diseases, with a particular focus on AAA.

The TAGA study comprises 407 individuals related in 12 families that have been collected at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, in Barcelona, Spain, through a proband with AAA during the years 2012–2016. Probands from the TAGA study were defined as those with dilation of the abdominal aorta with a diameter higher than 30 millimeters (mm). All probands were adult males between 68 and 88 years old. Patients with thoracic or suprarenal aorta dilation, saccular aneurysms with secondary aneurysmal degeneration, mycotic or infectious as well as patients with spontaneous, iatrogenic and post-surgery pseudoaneurysms were not considered as probands. All family members of the proband were collected, regardless of their AAA status. At the moment of collection, only the proband in each family was diagnosed with an AAA. All families included at least 10 individuals and at least three generations (or at least two generations with eight or more siblings). A detailed table with the characteristics of each family pedigree is shown in Supplementary Table S1.

The study was performed according to the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent for them and for their minor children. All procedures were approved by the Institutional Review Board at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Ref. 11/2010). The main aim of the TAGA study was to elucidate genetic mechanisms underlying aortic diameter. No previous genetic studies in relation to AAA had been performed to any of the families.

2.2. Clinical Conditions

To determine the clinical conditions in all participants, the following criteria were used: Acute myocardial infarction and angina pectoris were considered by clinical history and admission with clinical symptoms, electrocardiogram changes, or a positive enzymatic curve diagnosed by a cardiologist. Brain-vascular diseases were assessed by history of transient ischemic attack or stroke. Arterial hypertension was assessed by clinical history and use of antihypertensive drugs. Dyslipidemia was assessed by clinical history and use of hypolipidemic drugs. Diabetes mellitus was assessed by clinical history and use of insulin or oral hypoglycemic medications (no distinction was made between type 1 or 2). Neoplasm was assessed by clinical history and radiotherapy or chemotherapy treatment.

2.3. Phenotype Determination

A large number of clinical parameters were collected for all participants and are shown in Supplementary Table S2. In brief, we obtained current information on smoking behavior, anthropometric measures, blood cell counts, biochemical parameters, and extensive information on medical history and medication. Smoking was considered positive for all current-smokers and ever-smokers to reflect irreversible effects of smoking on aortic diameter.

2.3.1. Ultrasound Measures

Ultrasound measures of the diameter of femoral, popliteal, and infrarenal aortic arteries were performed in all participants with the ACUSON Antares ultrasound system (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany). For all measures, the maximum transversal diameter of the artery was reported in mm.

2.3.2. Pulmonary Function

Pulmonary function tests, including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), and the FEV₁/FVC ratio, were collected by the spirometer DATOSPIR-600 (Sibelmed, Barcelona, Spain), before and after the administration of a bronchodilatation agent (salbutamol 400 µg for 15 min). Given the high correlation between these measures, only measures before the administration of the bronchodilatation agent were included in the analyses. All tests were performed between March 2012 and December 2016 by the same technician.

2.4. Blood Collection

Peripheral blood was obtained by venipuncture, after a 12 h overnight fast, and between 9:00 and 12:00 am. to minimize circadian fluctuation. No process of acute inflammation was registered in at least one month before the onset of the study; none of the participants had taken antiplatelet therapy or non-steroidal anti-inflammatory drugs 15 days prior to blood collection, or corticoids and immunosuppressors one month prior to blood collection. EDTA blood was used for DNA and plasma isolation. DNA was extracted from whole blood using a commercial kit (Wizard Genomic purification kit, Promega (Madison, WI, US), Ref. A1125; Lot number 0000293640).

2.5. Genome-Wide Genotyping and Imputation

Genome-wide genotyping was performed using the Infinium Global Screening Array-24 v2.0 from Illumina (San Diego, CA, US) (coverage 665,608 variants). Prior to imputation, we performed several quality control filters as follows: Gender mismatches, sample call rate ($>95\%$), genotyping call rate ($>98\%$), heterozygosity test (median plus/ minus four times the interquartile range), Hardy-Weinberg equilibrium test (p -value $> 10^{-6}$), and Minor Allele Frequency (MAF $> 1\%$). We also filtered out ethnic outliers by principal component analysis and removed monomorphic markers. After all filtering, nine individuals were excluded. All pre-imputation quality control was performed using PLINK 1.90. All chromosomes were then imputed to the Haplotype Reference Consortium reference panel using the Michigan server [19]. After imputing, variants with imputation quality <0.3 or MAF <0.002 were excluded. After quality control, 10,734,197 variants and 387 individuals remained.

2.6. Statistical Analyses

2.6.1. Effect of Individual Phenotypes on Aortic Diameter

To assess the effect of different phenotypes on the diameter of the aorta we used a linear mixed model with sex, age, and age² as fixed effects and a random effect that captures the polygenic effect on the diameter of the aorta. The correlations on the random effect due to relatedness were modeled by the expected kinship matrix between relatives. In addition, non-randomness recruitment bias (ascertainment bias) [20] was controlled by conditioning each pedigree to the proband that was used for the ascertainment. This adjustment essentially reduces the bias created by the AAA cases, so that the parameter estimates are valid for the general population. Residuals were rank-normalized to fit a normal distribution (see further details on Supplementary Methods). The effect of smoking was calculated considering only individuals older than 18 (first smoking event in our sample). All analyses were calculated using the R package Solarius [21], as interface of the Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines (SOLAR-ECLIPSE, version 8.1.1) [22], which is specifically designed for the genetic analyses in extended pedigrees.

2.6.2. Heritabilities and Genetic Correlations

Heritability is described as the proportion of total variance of the traits that are attributable to the additive effects of genes. We estimated heritability in every one of the 41 variables using mixed models. We then calculated genetic and environmental correlations of all measured traits with the maximum diameter of the abdominal aorta measured in mm. For both calculations, we used the most parsimonious model for each phenotype, considering age, age², sex, and smoke status as possible covariates. All models included the expected kinship matrix between relatives as a random effect. All analyses were calculated using the R package Solarius [21], as the interface of the Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines (SOLAR-ECLIPSE, version 8.1.1) [22], which is specifically designed for the genetic analyses in extended pedigrees.

2.6.3. Multipoint Linkage Analysis

Linkage analysis is based on genetic recombination and estimates chromosomal regions that are identical by descent (IBD) in pedigrees, that is, sections of DNA that are inherited by a common ancestor and segregate with the phenotype. We estimated a multipoint IBD matrix of our sample using the software IBDLD (version 3.38) [23]. We used Reference Consortium Human Build 38 (GRCh38) of the human genome as a reference for our physical coordinates. Genetic positions were interpolated from DECODE 2019 sex averaged genetic map [24]. Filtering and pruning are described in Supplementary Methods. All analyses were done using the R package Solarius [21,22]. We considered a logarithm of the odds (LOD) score equal to or higher than 3 as a cutoff for significance.

2.6.4. Fine Mapping Association Studies

After quality control, 10,734,197 SNPs imputed to the Haplotype Reference Consortium reference panel [25], and 387 individuals remained. Linear mixed models were used to estimate the association effect of every SNP within the linkage signal on normalized aortic diameter residuals, and adjusting for age, age², sex, and the kinship matrix. We considered the linkage signal to span 1Mb upstream and downstream the highest LOD score. We also used publicly available summary data from a UK-Biobank genome-wide association study (GWAS) (extracted from <http://www.nealelab.is/uk-biobank/>) to assess possible associations with aortic aneurysm within the region under the linkage signal. Regional plots were done using Locuszoom [26].

2.6.5. Non-Parametric Predictive Model

We then calculated the prediction models with a conditional forest to assess the best combination of the variables that could predict the aorta diameter, both excluding and including the AAA cases (other arteries were not included in the predictive model) (see Supplementary Methods). All analyses were done using Party package in R [27].

3. Results

3.1. Sample Description

The database includes data from 407 individuals distributed in 12 families recruited through a proband with AAA. Some clinical and demographic characteristics for one of the probands were not available because of *exitus* at the moment of sample collection. All families had between 14 and 92 individuals in at least three generations, with a similar proportion of males and females per family (the maximum difference was, respectively, 60% to 40%). There were no significant differences in the aorta diameter between families (Supplementary Figure S1), and all cases with AAA (5.6%) were male.

Table 1 shows the demographic data of all individuals included in the study. The mean age of the participants in the study was 38.7 (SD = 22.1, aged between 2 and 88 years). A total of 96 individuals (23.6%) were children and adolescents (under 18 years old). Additionally, 48.2% of the individuals were male, and the average age was similar in both sexes ($p = 0.95$). Among all participants, 20.15% were current smokers, 23.83% were ex-smokers and 56.02% were never-smokers. There was a higher percentage of male smokers compared to women ($p = 0.003$). There was also a higher proportion of men with dyslipidemia ($p = 0.024$). Among women, no case of ischemic heart disease had been reported. The rest of the reported variables were similar in both sexes.

The average arterial diameters in every age interval are reported in Table 2. The measured arterial diameters increased throughout life in both sexes and were significantly smaller in women than men in all age intervals except under 20 years. Males had, on average, 1.81 mm higher aortic diameters than females ($p < 0.001$). The age-related increase in aortic diameter was more pronounced in males than in females (0.25 versus 0.2 mm/year, analysis adjusted for the ascertainment effect of probands). The increase was linear throughout life in men, whereas it seemed to reach a plateau in women over 40 years old.

Table 1. Demographic characteristics of the individuals included in the study, by gender.

	Male	Female	p-Value
<i>n</i>	196	211	-
Age (years)	38.7 ± 22.8	38.4 ± 21.3	0.95
Age range years	2–88	2–85	-
BMI (kg/m ²)	24.8 (5.8)	24.3 (6.0)	0.395
Smokers	101 (51.5)	77 (36.5)	0.003
Dyslipidemia	47 (24.0)	31 (14.7)	0.024
Chronic hypertension	37 (18.9)	26 (12.3)	0.091
Diabetes	12 (6.1)	12 (5.7)	1
Neoplasia	13 (6.6)	13 (6.2)	1
FEV ₁ /FVC < 0.70	24 (12.2)	14 (6.6)	0.076
IHD	5 (2.6)	0	0.025
BVD	1 (0.5)	1 (0.5)	1
AAA	11 (5.6)	0	0.001

Nominal variables are presented as number (%) and continuous variables as mean ± SD. BVD: brain-vascular disease; IHD: Ischemic Heart Disease; FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 s; FVC: Forced Vital Capacity.

Table 2. Arterial diameters in males and females per every 20-year interval.

	Male	Female	p-Value	Male Including AAA
0–19 years (<i>n</i>)	54	54		
Abdominal aorta	10.9 ± 3.0	10.0 ± 2.5	0.11	
Left femoral	6.7 ± 1.6	6.3 ± 1.5	0.19	
Right femoral	6.6 ± 1.6	6.1 ± 1.5	0.14	
Left popliteal	4.5 ± 1.2	4.4 ± 1.1	0.54	
Right popliteal	4.6 ± 1.2	4.3 ± 1.1	0.23	
20–39 years (<i>n</i>)	39	50		
Abdominal aorta	15.8 ± 2.2	13.7 ± 1.3	<0.001	
Left femoral	9.3 ± 1.4	7.8 ± 0.7	<0.001	
Right femoral	9.1 ± 1.4	7.7 ± 0.7	<0.001	
Left popliteal	6.3 ± 0.8	5.3 ± 0.7	<0.001	
Right popliteal	6.3 ± 0.9	5.4 ± 0.7	<0.001	
40–59 years (<i>n</i>)	65	70		
Abdominal aorta	16.9 ± 2.0	15.1 ± 2.1	<0.001	
Left femoral	9.9 ± 1.1	8.2 ± 1.3	<0.001	
Right femoral	9.8 ± 1.1	8.3 ± 1.1	<0.001	
Left popliteal	6.7 ± 1.0	5.7 ± 1.0	<0.001	
Right popliteal	6.9 ± 1.0	5.7 ± 1.0	<0.001	
>60 years (<i>n</i>)	27	37		27+11
Abdominal aorta	19.6 ± 4.2	15.4 ± 2.5	<0.001	31.4 ± 20.1
Left femoral	10.3 ± 1.6	8.8 ± 1.3	<0.001	10.3 ± 1.5
Right femoral	10.6 ± 1.5	8.8 ± 1.4	<0.001	10.6 ± 1.4
Left popliteal	7.7 ± 1.5	6.0 ± 1.0	<0.001	7.4 ± 1.6
Right popliteal	7.6 ± 1.5	6.2 ± 1.2	<0.001	7.5 ± 1.6

Data are presented as mean ± SD (mm).

3.2. Association between Aortic Diameter and Related Phenotypes

We first performed bivariate analysis between aortic diameter and a total of 41 clinical variables (Supplementary Table S3), adjusting for age, age², and sex. Phenotypes that showed significant association with aortic diameter were considered at false discovery rate <0.01 (Table 3). Our results showed that the most associated phenotypes to “healthy” diameter of the aorta were the diameter of femoral arteries, followed by height, weight, pulmonary function tests, popliteal arteries diameter, levels of serum creatinine, waist circumference, body mass index, and the erythrocyte mean corpuscular volume. The diameter of left arteries (popliteal and femoral) had a tendency to show stronger

associations with the aorta diameter than those of the right arteries. All anthropometric measures were highly correlated with each other (data not shown) and indicated a significant positive correlation between larger anthropometric measures and larger diameter of all arteries.

Given the importance of sex, we repeated all bivariate analyses using male-only, however, no significant differences were observed in the results, and no additional significant variables emerged in the sex-stratified analyses.

Table 3. Regression coefficients for the main statistically significant covariates (FDR < 0.01). Except for age and sex, all variables were further adjusted by age, age², and sex. Smoking status did not pass the FDR significance threshold, but it was further included for its known significance in aortic-related diseases.

	Beta	SD	p-Value	Probands	n
Age (years)	0.23	0.01	1.13×10^{-52}	12	407
Sex (woman)	−1.81	0.16	1.86×10^{-25}	12	407
Left femoral major diameter (mm)	1.29	0.10	3.1×10^{-31}	10	404
Right femoral major diameter (mm)	1.19	0.11	1.5×10^{-23}	10	404
Left popliteal major diameter (mm)	1.33	0.14	2.9×10^{-19}	11	388
Right popliteal major diameter (mm)	1.06	0.14	7.4×10^{-14}	11	404
Height (cm)	0.110	0.01	1.4×10^{-23}	11	388
Weight (kg)	0.10	0.01	9.9×10^{-22}	11	388
FEV ₁ (L)	1.66	0.19	8.1×10^{-17}	11	389
FVC (L)	1.43	0.17	1.4×10^{-16}	11	389
Serum creatinine (mmol/L)	0.09	0.01	5.0×10^{-10}	11	367
Waist circumference (cm)	0.08	0.01	3.4×10^{-9}	10	384
BMI (kg/m ²)	0.14	0.03	8.2×10^{-6}	11	388
Mean corpuscular volume (MCV) (fL)	0.12	0.03	6.1×10^{-4}	11	367
Smoker	0.26	0.1	0.015	12	313

FEV₁: Forced expiratory volume in one second; FVC: Forced vital capacity; BMI: Body mass index.

We then created multivariate predictive models to estimate the diameter of the aorta using all measured variables (except the diameter of other arteries) at the same time to allow the model to select the best estimates of aortic diameter. Results showed that the best predictor of aorta diameter was, by far, age (Figure 1), both in models including or excluding AAA patients from the analysis.

The model to predict aortic diameter in the sample excluding AAA patients was composed of age, height, weight, serum creatinine levels, sex, pulmonary function tests (spirometry), together accounting for approximately 73% of the variability in aortic diameter (51% after including AAA cases). The best model to predict aortic diameter when considering AAA cases additionally included hypertension, waist circumference, and smoking.

Moreover, our results suggested significant interactions between sex and age and also between sex and weight, suggesting that both age and weight have a significantly different effect on the diameter of the aorta in males than in females.

Using all selected variables, our best model was able to predict the aorta diameter in “healthy” individuals but was unable to predict individuals with an AAA (Figure 2) indicating that additional factors trigger the pathological widening of the aorta, beyond the factors that regulate normal variation of the diameter in healthy individuals.

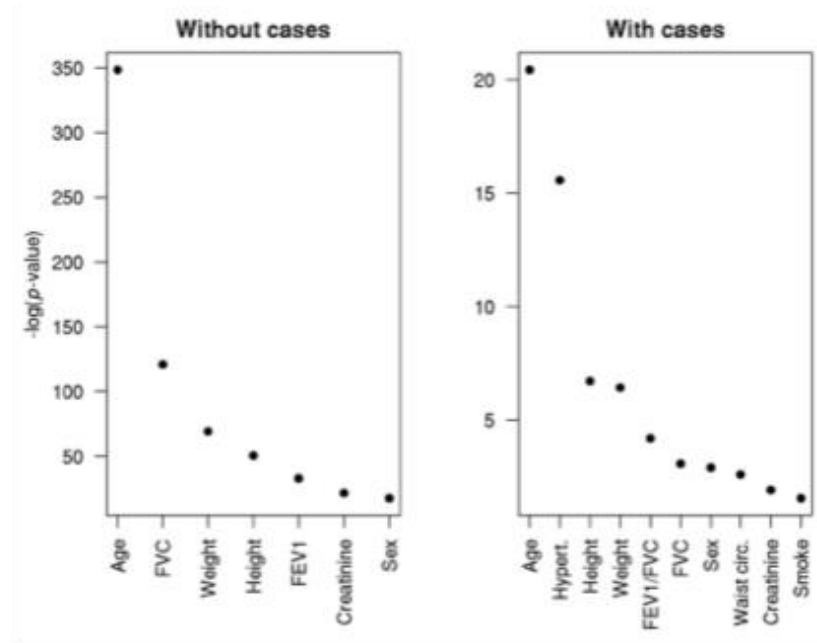


Figure 1. Best predictor variables for aortic diameter. Y-axis reports the estimated probability that each variable improves the accuracy of the predictive model.

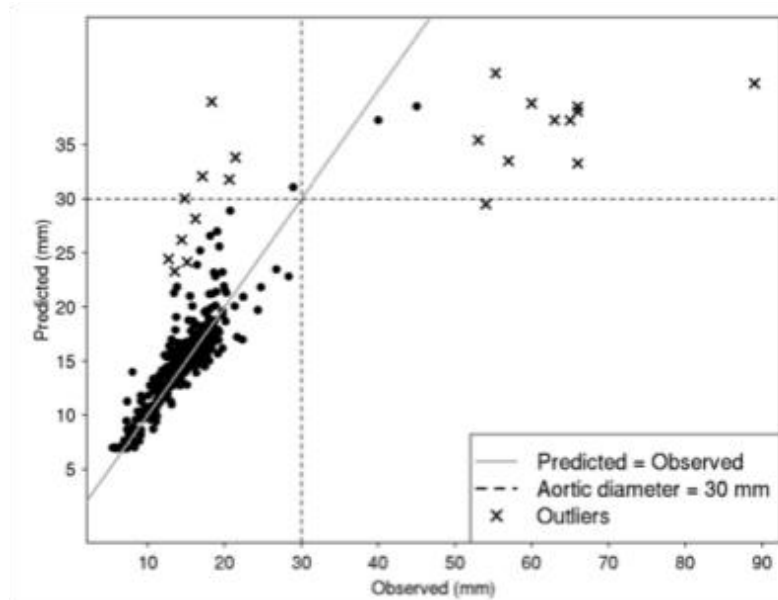


Figure 2. Prediction accuracy of the aortic diameter using the best model.

3.3. Heritability and Genetic Correlations

We used linear mixed models to calculate the proportion of the variability explained by genetic factors, based on the information of the pedigrees. Genetic factors (i.e., heritability) explained 0.34 (CI: 0.30–0.39) of the total phenotypic variance in abdominal aortic diameter, after controlling for sex, age, and age². Heritability of the aortic diameter when considering only male participants increased to 0.42 (CI: 0.36–0.50). Heritability of the popliteal arteries ranged from 0.38 (CI: 0.34–0.42) to 0.45 (CI: 0.41–0.49), whereas heritability of the femoral arteries ranged from 0.36 (CI: 0.32–0.40) to 0.41 (CI: 0.37–0.44).

Heritability of other measured phenotypes in the study is shown in Supplementary Table S4.

Linear mixed models can also be used to split global phenotypic correlations into genetic and environmental correlations based on the structure of the pedigrees. This allows discovering common genes determining the variation of aortic diameter and related phenotypes. The most significant genetic correlations are shown in Table 4.

Our results indicated that aortic, femoral, and popliteal arteries are highly genetically correlated, suggesting that a common genetic background determines the diameter of these arteries.

Moreover, other traits exhibited significant genetic correlations with the aortic diameter. The most significant were height and FEV₁, (Table 4), suggesting the existence of common genes that determine pulmonary capacity and the aortic diameter.

Even though serum creatinine showed a strong association with the aortic diameter in the regression analysis and the predictive models, partition of variances showed that this was mainly due to environmental correlation rather than genetic correlation (Supplementary Table S4), and therefore, did not support the hypothesis of common genetic factors underlying creatinine levels and aortic diameter.

3.4. Genome-Wide Linkage Analysis Reveals Two Significant Regions Associated with the Diameter of the Aorta

Results of a genome-wide multipoint linkage analysis performed at one centimorgan (cM) resolution are shown in Table 5 and Figure 3. Two regions, one on chromosome 4 and one on chromosome 7, showed significant linkage with aortic diameter (maximum LOD score = 3.02, at cM 83 and LOD score = 3.18, at cM 73 respectively, Figure 4). The closest gene/s to the cM with maximum LOD scores were *Endothelial Growth Factor Receptor (EGFR)*, and *Betacellulin (BTC)* (Table 5). Despite the increased heritability of the male-only analyses, no significant linkage signals were observed when only males were analyzed (data not shown).

Fine-mapping of the significantly associated region on chromosome 7 was performed using association analysis between 19,989 available imputed SNPs (between physical coordinates 51,752,488 and 67,013,180 (build 38)) and the aortic diameter. Fine-mapping of the significantly associated region on chromosome 4 was performed using association analysis between 9850 available imputed SNPs (between physical coordinates 70,662,849 and 76,845,518 (build 38)) and the aortic diameter. No significant association was found for any SNP within the two linkage regions and aortic diameter in our population (Figure 4), or in a GWAS on aneurysm from UK-Biobank.

Table 4. Phenotypes with significant genetic correlation with the maximum diameter of the aorta (FDR < 0.05).

h^2	p -Value h^2	Genetic Correlation	p -Value	Phenotypic Correlation	p -Value	Environmental Correlation	p -Value
0.45	1.4×10^{-11}	0.81	4.5×10^{-8}	0.48	1.7×10^{-22}	0.25	1.1×10^{-2}
0.36	8.9×10^{-9}	0.82	6.7×10^{-7}	0.57	2.4×10^{-33}	0.43	1.1×10^{-6}
0.41	5.5×10^{-12}	0.61	1.5×10^{-4}	0.50	5.7×10^{-24}	0.44	4.0×10^{-7}
0.38	2.5×10^{-9}	0.63	1.7×10^{-4}	0.39	3.6×10^{-15}	0.27	2.1×10^{-3}
0.30	1.5×10^{-8}	0.60	4.0×10^{-4}	0.51	9.9×10^{-29}	0.47	2.7×10^{-9}
0.27	6.2×10^{-6}	0.52	5.7×10^{-3}	0.43	7.7×10^{-17}	0.39	8.8×10^{-7}

h^2 : Heritability

Table 5. Significant loci (LOD score > 3) from linkage analysis. Associated phenotypes in the region extracted from the GWAS catalog are included in the last column.

Chr	cM	Max LOD	Closest Genes	Relevant Associated Phenotypes in the Region (GWAS Catalog)
4	83	3.02	BTC	FEV ₁ /FVC ratio (PMID: 30804560) FEV ₁ (PMID:30804560) COPD (PMID:30804561)
7	72–73	3.18	EGFR POM121L12 HAUS6P1	Smoking behavior (PMID:30643258) Serum IgG glycosylation (PMID:23382691) Circulating cytokines (PMID:27989323)

Chr: Chromosome; cM: Centimorgan; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; FEV₁: Forced Expiratory Volume in the first second.

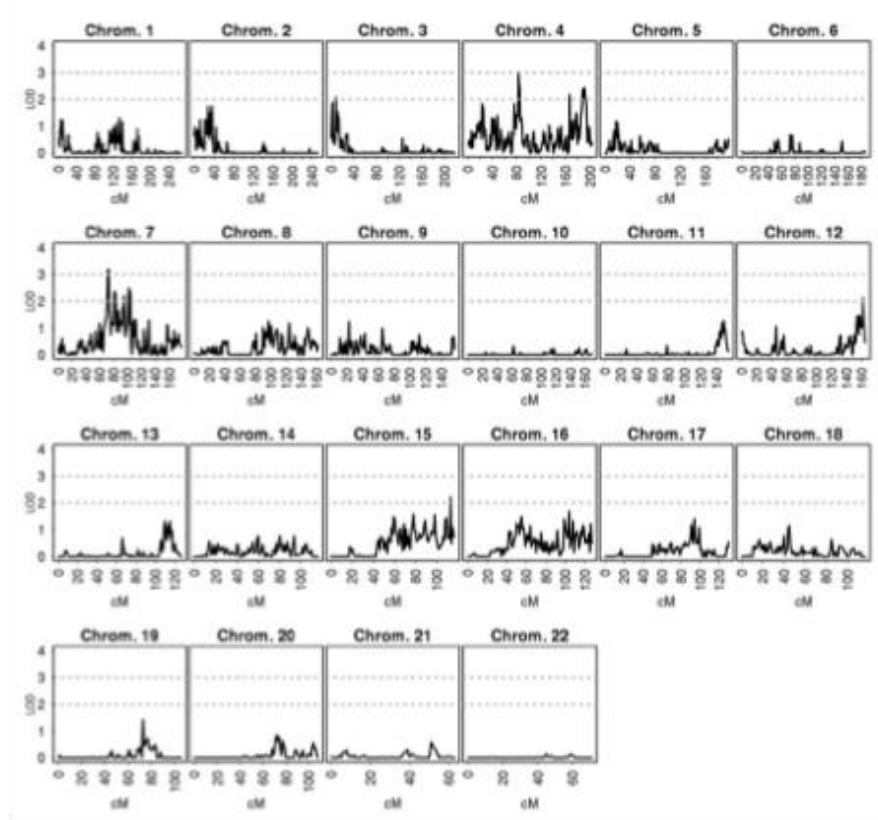


Figure 3. Results of the multipoint genome-wide linkage analyses showing LOD scores on all chromosomes.

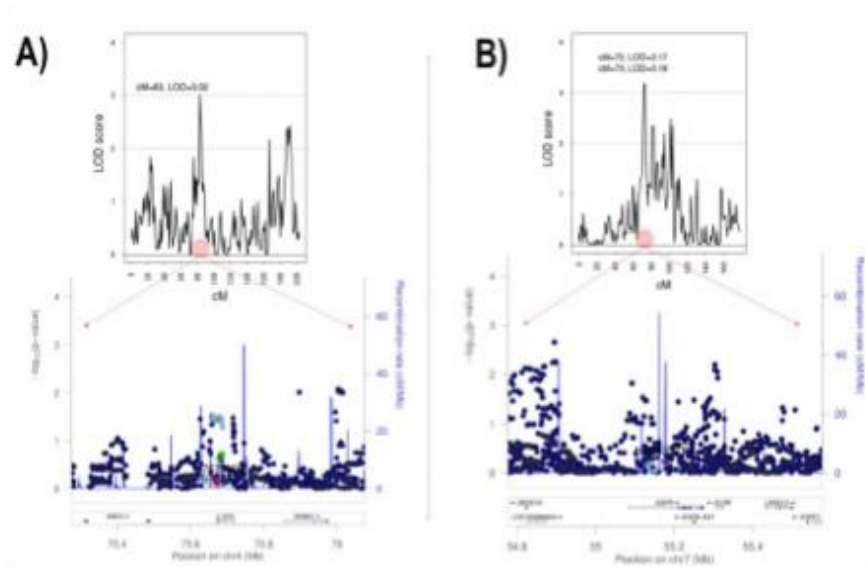


Figure 4. Significant linkage regions on chromosomes 4 (A) and 7 (B) and regional plots showing association analyses on the region under the maximum LOD score.

4. Discussion

This study evaluates the heritability and the genetic basis underlying the diameter of the aorta in a population of unaffected AAA high-risk individuals. It constitutes the first genetic study to evaluate heritability and genetic determinants of normal variation in aortic diameter in extended families. For this purpose, we have used the TAGA study cohort, which constitutes a new collection of high-risk individuals related in families that have been ascertained through a proband with AAA. TAGA was designed as a longitudinal cohort study, where future follow-up will be used to evaluate if aortic diameter at different age intervals and the main phenotypes associated with its enlargement can be used as predictors for AAA. In the present work, we show baseline characteristics of the cohort. Overall, our results suggest the existence of common genetic factors determining the diameter of aortic, femoral, and popliteal arteries, along with body size and pulmonary capacity. More importantly, our results reveal two loci with significant linkage with aortic diameter and identify candidate genes that have previously been associated with AAA, therefore, providing a link between normal variation of aortic diameter and disease.

4.1. Normal Variation in the Diameter of the Main Arteries is Regulated by Common Genetic Factors and are Predicted by Age, Sex, Anthropometric Measures, Pulmonary Function Tests, and Creatinine Levels

We calculated heritabilities and the main genetic correlations of the aortic diameter with other clinical and anthropometric parameters. We observed that variation in the diameter of healthy abdominal aorta is strongly determined by genetic factors (34%), which is in agreement with a previous twin study that estimated heritability of abdominal aorta diameter is 40% [28]. Moreover, we show that diameter in abdominal aorta, femoral and popliteal arteries are highly genetically correlated, indicating that common genes simultaneously determine the diameter of the main arteries in the healthy population.

Our study confirms consistent larger aortic diameters in men than in women at all age intervals except at interval below 20 years old. In line with our results, other studies focusing either in children

or adults have reported that the diameter of the abdominal (children [29]), and thoracic (adults [30,31]) aorta increases gradually with aging for both genders among all ethnicities and that the diameter of the abdominal aorta is wider in men than in women, both in healthy individuals or in patients with AAA ([1,29,32,33]). While previous studies focused on limited age intervals, this is the first study to evaluate such a global age range in the same population.

Interestingly, our results also show an interaction between age and sex, resulting in a higher growth rate in males at the age interval over 60 years old. This could reflect the additional enlargement at elder ages caused by vascular aging, which can be caused by impaired ability of the arteries to resist oxidative stress and inflammation and result in increased diameter. Whether this increased growth rate in older men could explain the higher risk of AAA in men deserves further investigation.

The importance of body size, which is reflected in the association with anthropometric measures in our study, has also been reported before [2,31,34,35]. Moreover, our genetic analyses reveal strong genetic correlations between some of these variables (especially height) and aortic diameter, which indicate that the relationship between these parameters is explained by the existence of common genes regulating the variability of body size and the diameter of the main arteries.

Interestingly, spirometry lung function tests, including FVC, FEV₁, and the FEV₁/FVC ratio, appeared amongst the best predictors of aortic diameter in our cohort, both including and excluding AAA cases, indicating again that lung capacity might be associated with both healthy and pathological aortic diameter. Moreover, genetic analysis showed a strong genetic correlation between pulmonary function tests and aortic diameter, which suggests the presence of common genetic pathways underlying both phenotypes.

Among the most commonly reported co-morbidities of AAA is a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [36], which is a progressive condition caused by long-term exposure to smoke gases and particles, in particular tobacco smoke, and characterized by impaired airflow to the lungs. COPD is mainly evidenced by poor spirometry results [37] and represents a common cause of death worldwide [10]. Despite the strong co-morbidity between COPD and AAA, suggested to be partially caused by a common systemic inflammatory status probably exacerbated by smoking consumption [38–41], this is to the best of our knowledge, the first time that an association between measures of the pulmonary function obtained through spirometry and “healthy” aortic diameter has been described. Although this association could be partly explained by the established association of lung function with adult height [42,43], our predictive multivariate model suggests an additional effect of the pulmonary function beyond height that needs further elucidation.

We also observed that serum creatinine levels appeared amongst the best predictors of the aortic diameter in the “healthy” population and also upon the inclusion of AAA cases. Creatinine is a chemical waste product in the blood that is produced by muscle and filtered in the kidneys. Levels of creatinine in blood are a reflection of kidney function, and also amount of muscle. Our variance component analyses suggested that the correlation between creatinine levels and aortic diameter was not caused by common genes. These results might indicate that creatinine levels could be reflecting the amount of muscle and body size, which is, as we have seen before, highly correlated with aortic diameter.

Smoking and hypertension are strong risk factors for AAA [44–46]. The characteristics of our cohort do not allow us to infer good predictors of AAA before the follow-up data are analyzed. However, we can confirm that, despite the widely reported effect on AAA, a predictive model including age, sex, and anthropometric measures, but not smoking and hypertension, was able to accurately predict aortic diameter in all healthy individuals, suggesting that these parameters do not significantly influence healthy aortic diameter but are relevant determinants of the pathological expansion of the aneurysm, as extensively described.

In this regard, one still unresolved issue in AAA diagnosis is whether variation within the normal range of aortic diameter is associated with AAA risk, or whether the biological mechanisms underlying variation in the diameter of the aorta of healthy individuals is independent of the biological mechanisms underlying the development of an aneurysm. Our observations agree with the hypothesis

that the pathological expansion of AAA is regulated, at least in part, by different mechanisms than those regulating variation of the aortic diameter within the normal range. However, it is plausible that baseline aortic diameter could reflect a different susceptibility of some individuals to certain triggers. Previous studies from us and others suggest that these pathological mechanisms could respond to a chronic inflammatory process, including cell infiltration and degradation of the extracellular matrix and vascular structures where smoking or hypertension could exacerbate the process.

4.2. Linkage Analysis Reveals a Linkage Region Associated with Aortic Diameter on Chromosome 7

To the best of our knowledge, this is the first genome-wide linkage analysis on the diameter of the aorta, which reveals two significant linkage signals, on chromosomes 4 and 7, determining the variation of aortic diameter in our family cohort. The closest gene within the linkage signal on chromosome 7 is *EGFR*. Activation of *EGFR* is important in the regulation of vascular smooth muscle cells growth, proliferation, and response to injury [47], and has been previously demonstrated to mediate the renin-angiotensin II hypertrophic effect on vascular smooth muscle cells, oxidative stress and interleukin-6 induction, and the chemokine induction of pro-matrix metalloproteinase2, all leading to AAA [48]. The inhibition of *EGFR* significantly prevents AAA formation induced by renin-angiotensin II in mice [49]. This region has been previously associated with smoking behavior [50], serum IgG glycosylation [51], and circulating cytokines [52] in GWAS.

While we performed fine-mapping to seek associated SNPs under the linkage signal, we could not find any significant association with the aortic diameter in our sample, or with AAA in the UK-Biobank available data. While acknowledging the fact that our sample size may have limited power to detect association signals, this lack of associations suggests that rare variation could be driving the linkage signal. As described before, GWAS have limited power for the identification of rare variation. A suggested approach for finding the additional genetic components is to focus on low frequency and rare variants [53]. Linkage analyses exploiting family data can have the power to detect rare variants that segregate in affected families, representing a necessary complementary approach to existing GWAS [54]. Despite being rare in the population, rare variants might have a strong impact on disease, and, more importantly, might indicate genes and biological pathways that are relevant to the etiology of the disease. Our results, which are in agreement with previous findings in animal work demonstrating a link between *EGFR* and AAA, confirm this hypothesis and emphasize the importance to complement GWAS and linkage studies for better coverage of genetic effects.

The second significant linkage signal was located on chromosome 4, close to *BTC* gene. Interestingly, *BTC* is an endogenous *EGFR* ligand that has been described to enhance cell migration by binding to *EGFR* [55], therefore, suggesting that both linkage signals reflect the importance of the same biological pathway affecting aortic diameter and AAA risk through *EGFR*-mediated transduction of inflammatory signals.

Overlapping our results with other GWAS in the region, we found that these regions had been previously associated with spirometry pulmonary function tests and COPD, which could reflect an effect of *EGFR* also to mediate cytokine signals within the lung context. Despite previous evidence linking *EGFR* to AAA, further studies are needed to confirm the role of these genes in healthy abdominal aortic diameter.

In conclusion, we have presented a new study to understand genetic factors regulating the diameter of the aorta in individuals at high-risk of AAA, and to investigate novel variables that can predict AAA before the diameter exceeds pathological limits. While this is the first study presenting the cohort's baseline characteristics and follow-up studies will be essential for the identification of novel AAA risk factors, the present results are important to establish the main regulators of normal variability in aortic diameter in the "healthy" population and suggest that some genetic AAA risk factors might be detectable even before aortic diameter has exceeded pathological size. In this regard, our results confirm age, sex, and body size as main determinants, and identify, for the first time, pulmonary function and creatinine levels as novel predictors of healthy aortic diameter variation. Moreover, our family design

allowed identifying common genetic determinants between aortic diameter, pulmonary function, and anthropometric measures and confirm the implication of the EGFR pathway, which had been described before as relevant for AAA, as a potential new regulator of aortic diameter in healthy high-risk individuals. Further investigations, including follow-up of the TAGA individuals and other prospective studies, will be necessary to properly evaluate how baseline characteristics might influence disease risk and to establish novel biomarkers and risk predictors for AAA.

4.3. Strengths and Limitations

It is important to note that heritability reflects the proportion of total variability in an observed trait attributable to additive genetic effects in a given population at a particular point in time [56]. These estimates are, therefore, dependent on sample characteristics and should be taken as a measure to understand to what extent a certain trait is genetically determined, but taking into account estimations may vary between different samples [57].

We are aware of the power restrictions derived from our limited sample size. However, this is the initial publication of an ongoing project, where the addition of new families and follow-up of the existing individuals will represent an invaluable resource not existing today to understand AAA risk. Moreover, beyond the future advantage of understanding the real incidence of AAA in high-risk individuals, the genetic design in extended families has some advantages compared to existing studies on unrelated individuals and allows to detect shared genetic regulatory mechanisms between different phenotypes and the diameter of the aorta, thus providing a better understanding of the mechanisms of disease. A family design also provides additional power to detect rare variation, and the present results have demonstrated that additional genetic findings can be found to complement results that are missed in population studies. Finally, an additional advantage of the use of endophenotypes to study disease is that they can be measured in unaffected individuals and can, therefore, provide insight into unaffected carriers of putatively causal disease variants. We see this design as a strength of the study.

5. Highlights

1. This study presents a new family study to understand genetic factors regulating the diameter of the aorta in individuals at high risk of AAA.
2. We identify sex, age, body size, and pulmonary function as predictors of healthy aortic diameter.
3. The study reveals two novel loci linked to aortic diameter, containing EGFR and BTC genes, which have previously been related to AAA, however not found in GWAS.
4. The study emphasizes the importance of family studies to complement population-based GWAS studies.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1242/s1>: Supplementary Methods; Figure S1: Graphic of the aortic diameter by family, Table S1: Characteristics of each family pedigree, Table S2: Summary of all variables that have been analyzed in the TAGA study, Table S3: Bivariate analyses with all considered clinical variables and their effect on abdominal aortic diameter, Table S4: Heritabilities, along with genetic, phenotypic and environmental correlations between all clinical variables and aortic diameter.

Author Contributions: Conceptualization, J.M.S., M.C. and M.S.-L.; data curation, O.P., M.V.-S., J.D., J.R., J.G., V.P. and J.R.E.; formal analysis, O.P. and F.P.-V.; funding acquisition, J.R.E., J.M.S. and M.S.-L.; investigation, O.P., J.D., J.R., J.G., V.P. and J.R.E.; methodology, O.P., F.P.-V. and M.S.-L.; resources, J.D., J.R., J.G., V.P. and J.R.E.; software, F.P.-V. and M.V.-S.; supervision, M.C. and M.S.-L.; writing—original draft, O.P. and F.P.-V.; writing—review & editing, M.C. and M.S.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This project was funded by ISCIII CP17/00142 and co-financed with FEDER funds. M.S.-L. is supported by a Miguel Servet contract from the ISCIII Spanish Health Institute (CP17/00142) and co-financed by the European Social Fund.

Acknowledgments: The authors thank all the participants of the TAGA study for their valuable contribution to this project. We would like to acknowledge Concepción Muñoz and Sonia Alcolea for technical assistance, and to Sonia López and Alfonso Buil for advice in methods and critical review of the manuscript.

Conflicts of Interest: V.P. declares having received honoraria for speaking at sponsored meetings from AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD and Chiesi in the past 3 years. He also received help assistance to meeting travel from AstraZeneca, Chiesi and Novartis. Finally, he declares acting as a consultant for ALK, AstraZeneca, Boehringer, MSD, Mundipharma and Sanofi and receiving funding/grant support for research projects from a variety of Government agencies and not-for-profit foundations, as well as AstraZeneca, Chiesi and Menarini, however unrelated to the present project.

Abbreviations

AAA	Abdominal aortic aneurysm
TAGA	Triple A Genomic Analysis
FVC	Forced vital capacity
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 s
MAF	Minor Allele Frequency
IBD	Identical by descent
cM	Integer centimorgan
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
GWAS	Genome-wide association study
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor

References

- Pearce, W.H.; Slaughter, M.S.; LeMaire, S.; Salyapongse, A.N.; Feinglass, J.; McCarthy, W.J.; Yao, J.S.T. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* **1993**, *114*, 691–697. [\[CrossRef\]](#)
- Liddington, M.I.; Heather, B.P. The relationship between aortic diameter and body habitus. *Eur. J. Vasc. Surg.* **1992**, *6*, 89–92. [\[CrossRef\]](#)
- Roman, M.J.; Devereux, R.B.; Kramer-Fox, R.; O’Loughlin, J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am. J. Cardiol.* **1989**, *64*, 507–512. [\[CrossRef\]](#)
- Nordon, I.M.; Hinchliffe, R.J.; Loftus, I.M.; Thompson, M.M. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat. Rev. Cardiol.* **2011**, *8*, 92–102. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kuivaniemi, H.; Shibamura, H.; Arthur, C.; Berguer, R.; Cole, C.W.; Juvonen, T.; Kline, R.A.; Limet, R.; MacKean, G.; Norrgård, Ö.; et al. Familial abdominal aortic aneurysms: Collection of 233 multiplex families. *J. Vasc. Surg.* **2003**, *37*, 340–345. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pearce, W.H.; Zarins, C.K.; Bacharach, J.M. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II controversies in abdominal aortic aneurysm repair. *Proc. Circ.* **2008**, *118*, 2860–2863. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Norman, P.E.; Jamrozik, K.; Lawrence-Brown, M.M.; Le, M.T.Q.; Spencer, C.A.; Tuohy, R.J.; Parsons, R.W.; Dickinson, J.A. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *Br. Med. J.* **2004**, *329*, 1259–1262. [\[CrossRef\]](#)
- Van Der Vliet, J.A.; Boll, A.P.M. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* **1997**, *349*, 863–866. [\[CrossRef\]](#)
- Li, X.; Zhao, G.; Zhang, J.; Duan, Z.; Xin, S. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population—a meta-analysis. *PLoS ONE* **2013**, *8*. [\[CrossRef\]](#)
- Sampson, U.K.A.; Norman, P.E.; Fowkes, F.G.R.; Aboyans, V.; Song, Y.; Harrell, F.E.; Forouzanfar, M.H.; Naghavi, M.; Denenberg, J.O.; McDermott, M.M.; et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob. Heart* **2014**, *9*, 159–170. [\[CrossRef\]](#)
- Pleumeekers, H.J.C.M.; Hoes, A.W.; Van Der Does, E.; Van Urk, H.; Hofman, A.; De Jong, P.T.V.M.; Grobbee, D.E. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults: The rotterdam study. *Am. J. Epidemiol.* **1995**, *142*, 1291–1299. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Baxter, B.T.; Terrin, M.C.; Dalman, R.L. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* **2008**, *117*, 1883–1889. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Clifton, M.A. Familial abdominal aortic aneurysms. *Br. J. Surg.* **1977**, *64*, 765–766. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Johansen, K.; Koepsell, T. Familial Tendency for Abdominal Aortic Aneurysms. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1986**, *256*, 1934–1936. [\[CrossRef\]](#)
- Larsson, E.; Granath, F.; Swedenborg, J.; Hultgren, R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* **2009**, *49*, 47–51. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

16. Jones, G.T.; Tromp, G.; Kuivaniemi, H.; Gretarsdottir, S.; Baas, A.F.; Giusti, B.; Strauss, E.; Van'T Hof, F.N.G.; Webb, T.R.; Erdman, R.; et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Four New Disease-Specific Risk Loci. *Circ. Res.* **2017**, *120*, 341–353. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Fleming, C. Clinical Guidelines Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: A Best-Evidence Systematic. *Ann. Intern. Med.* **2005**, *142*, 203–211. [\[CrossRef\]](#)
18. Almasy, L.; Blangero, J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design. *Am. J. Med. Genet.* **2001**, *105*, 42–44. [\[CrossRef\]](#)
19. Das, S.; Forer, L.; Schönherr, S.; Sidore, C.; Locke, A.E.; Kwong, A.; Vrieze, S.; Chew, E.Y.; Levy, S.; McGue, M.; et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat. Genet.* **2016**, *48*, 1284. [\[CrossRef\]](#)
20. Hodge, S.E.; Vieland, V.J. The essence of single ascertainment. *Genetics* **1996**, *144*, 1215–1223.
21. Ziyatdinov, A.; Brunel, H.; Martinez-Perez, A.; Buil, A.; Perera, A.; Soria, J.M. Solarius: An R interface to SOLAR for variance component analysis in pedigrees. *Bioinformatics* **2016**, *32*, 1901–1902. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Almasy, L.; Blangero, J. Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigrees. *Am. J. Hum. Genet.* **1998**, *62*, 1198–1211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Han, L.; Abney, M. Identity by descent estimation with dense genome-wide genotype data. *Genet. Epidemiol.* **2011**, *35*, 557–567. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Halldorsson, B.V.; Palsson, G.; Stefansson, O.A.; Jonsson, H.; Hardarson, M.T.; Eggertsson, H.P.; Gunnarsson, B.; Oddsson, A.; Halldorsson, G.H.; Zink, F.; et al. Human genetics: Characterizing mutagenic effects of recombination through a sequence-level genetic map. *Science* **2019**, *363*, eaau1043. [\[CrossRef\]](#)
25. McCarthy, S.; Das, S.; Kretschmar, W.; Delaneau, O.; Wood, A.R.; Teumer, A.; Kang, H.M.; Fuchsberger, C.; Danecek, P.; Sharp, K.; et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat. Genet.* **2016**, *48*, 1279–1283. [\[CrossRef\]](#)
26. Pruim, R.J.; Welch, R.P.; Sanna, S.; Teslovich, T.M.; Chines, P.S.; Gliedt, T.P.; Boehnke, M.; Abecasis, G.R.; Willer, C.J.; Frisman, D. LocusZoom: Regional visualization of genome-wide association scan results. *Proc. Bioinform.* **2011**, *27*, 2336–2337. [\[CrossRef\]](#)
27. Strobl, C.; Boulesteix, A.L.; Zeileis, A.; Hothorn, T. Bias in random forest variable importance measures: Illustrations, sources and a solution. *BMC Bioinform.* **2007**, *8*, 25. [\[CrossRef\]](#)
28. Tarnoki, A.D.; Tarnoki, D.L.; Littvay, L.; Garami, Z.; Karlinger, K.; Berczi, V. Genetic and environmental effects on the abdominal aortic diameter development. *Arq. Bras. Cardiol.* **2016**, *106*, 13–17. [\[CrossRef\]](#)
29. Munk, A.; Darge, K.; Wiesel, M.; Troeger, J. Diameter of the infrarenal aorta and the iliac arteries in children: Ultrasound measurements. *Transplantation* **2002**, *73*, 631–635. [\[CrossRef\]](#)
30. Turkbey, E.B.; Jain, A.; Johnson, C.; Redheuil, A.; Arai, A.E.; Gomes, A.S.; Carr, J.; Hundley, W.G.; Teixido-Tura, G.; Eng, J.; et al. Determinants and normal values of ascending aortic diameter by age, gender, and race/ethnicity in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Magn. Reson. Imaging* **2014**, *39*, 360–368. [\[CrossRef\]](#)
31. Wolak, A.; Gransar, H.; Thomson, L.E.J.; Friedman, J.D.; Hachamovitch, R.; Gutstein, A.; Shaw, L.J.; Polk, D.; Wong, N.D.; Saouaf, R.; et al. Aortic Size Assessment by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: Normal Limits by Age, Gender, and Body Surface Area. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2008**, *1*, 200–209. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Erbel, R.; Eggebrecht, H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart* **2006**, *92*, 137–142. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Zomporodi, S.; Leander, K.; Roy, J.; Steuer, J.; Hultgren, R. Understanding abdominal aortic aneurysm epidemiology: Socioeconomic position affects outcome. *J. Epidemiol. Community Health* **2018**, *72*, 904–910. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Lederle, F.A.; Johnson, G.R.; Wilson, S.E.; Chute, E.P.; Littooy, F.N.; Bandyk, D.; Krupski, W.C.; Barone, G.W.; Acher, C.W.; Ballard, D.J. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann. Intern. Med.* **1997**, *126*, 441–449. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Allison, M.A.; Kwan, K.; DiTomasso, D.; Wright, C.M.; Criqui, M.H. The epidemiology of abdominal aortic diameter. *J. Vasc. Surg.* **2008**, *48*, 121–127. [\[CrossRef\]](#)
36. Takagi, H.; Umemoto, T. A meta-analysis of the association of chronic obstructive pulmonary disease with abdominal aortic aneurysm presence. *Ann. Vasc. Surg.* **2016**, *34*, 84–94. [\[CrossRef\]](#)

37. Cabrera López, C.; Casanova Macario, C.; Marín Trigo, J.M.; de-Torres, J.P.; Torres, R.S.; González, J.M.; Polverino, F.; Divo, M.; Pinto Plata, V.; Zulueta, J.; et al. Prognostic Validation Using GesEPOC 2017 Severity Criteria. *Arch. Bronconeumol.* **2019**, *55*, 409–413. [\[CrossRef\]](#)
38. Gan, W.Q.; Man, S.F.P.; Senthilselvan, A.; Sin, D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* **2004**, *59*, 574–580. [\[CrossRef\]](#)
39. Siafakas, N.M.; Antoniou, K.M.; Tzortzaki, E.G. Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD* **2007**, *2*, 453–462.
40. Sakamaki, F.; Oya, H.; Nagaya, N.; Kyotani, S.; Satoh, T.; Nakanishi, N. Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* **2002**, *36*, 35–40. [\[CrossRef\]](#)
41. Lindholt, J.S.; Heckendorff, L.; Antonsen, S.; Fasting, H.; Henneberg, E.W. Natural history of abdominal aortic aneurysm with and without coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *J. Vasc. Surg.* **1998**, *28*, 226–233. [\[CrossRef\]](#)
42. Nüesch, E.; Dale, C.; Palmer, T.M.; White, J.; Keating, B.J.; van Iperen, E.P.A.; Goel, A.; Padmanabhan, S.; Asselbergs, F.W.; Verschuren, W.M.; et al. Adult height, coronary heart disease and stroke: A multi-locus Mendelian randomization meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* **2016**, *45*, 1927–1937. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Smith, G.D.; Hart, C.; Upton, M.; Hole, D.; Gillis, C.; Watt, G.; Hawthorne, V. Height and risk of death among men and women: Aetiological implications of associations with cardiorespiratory disease and cancer mortality. *J. Epidemiol. Community Health* **2000**, *54*, 97–103. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Aune, D.; Schlesinger, S.; Norat, T.; Riboli, E. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep.* **2018**, *8*. [\[CrossRef\]](#)
45. Wilmink, T.B.M.; Quick, C.R.G.; Day, N.E. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* **1999**, *30*, 1099–1105. [\[CrossRef\]](#)
46. Stavenow, L. Stimulation of collagen secretion by factors released from injured arterial smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* **1986**, *59*, 187–197. [\[CrossRef\]](#)
47. Kalmes, A.; Daum, G.; Clowes, A.W. EGFR Transactivation in the Regulation of SMC Function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, *947*, 42–55. [\[CrossRef\]](#)
48. Ohtsu, H.; Dempsey, P.J.; Frank, G.D.; Brailoiu, E.; Higuchi, S.; Suzuki, H.; Nakashima, H.; Eguchi, K.; Eguchi, S. ADAM17 mediates epidermal growth factor receptor transactivation and vascular smooth muscle cell hypertrophy induced by angiotensin II. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2006**, *26*, 133–137. [\[CrossRef\]](#)
49. Obama, T.; Tsuji, T.; Kobayashi, T.; Fukuda, Y.; Takayanagi, T.; Taro, Y.; Kawai, T.; Forrester, S.J.; Elliott, K.J.; Choi, E.; et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor protects against abdominal aortic aneurysm in a mouse model. *Clin. Sci.* **2015**, *128*, 559–565. [\[CrossRef\]](#)
50. Karlsson Linnér, R.; Biroli, P.; Kong, E.; Meddens, S.F.W.; Wedow, R.; Fontana, M.A.; Lebreton, M.; Tino, S.P.; Abdellaoui, A.; Hammerschlag, A.R.; et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nat. Genet.* **2019**, *51*, 245–257. [\[CrossRef\]](#)
51. Lauc, G.; Huffman, J.E.; Pučić, M.; Zgaga, L.; Adamczyk, B.; Mužinić, A.; Novokmet, M.; Polašek, O.; Gornik, O.; Krištić, J.; et al. Loci Associated with N-Glycosylation of Human Immunoglobulin G Show Pleiotropy with Autoimmune Diseases and Haematological Cancers. *PLoS Genet.* **2013**, *9*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Ahola-Olli, A.V.; Würtz, P.; Havulinna, A.S.; Aalto, K.; Pitkänen, N.; Lehtimäki, T.; Kähönen, M.; Lyytikäinen, L.P.; Raitoharju, E.; Seppälä, I.; et al. Genome-wide Association Study Identifies 27 Loci Influencing Concentrations of Circulating Cytokines and Growth Factors. *Am. J. Hum. Genet.* **2017**, *100*, 40–50. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Eichler, E.E.; Flint, J.; Gibson, G.; Kong, A.; Leal, S.M.; Moore, J.H.; Nadeau, J.H. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat. Rev. Genet.* **2010**, *120*, 341–353. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Ott, J.; Wang, J.; Leal, S.M. Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing. *Nat. Rev. Genet.* **2015**, *16*, 275–284. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Rush, J.S.; Peterson, J.L.; Ceresa, B.P. Betacellulin (BTC) biases the EGFR To dimerize with ErbB. *Mol. Pharmacol.* **2018**, *94*, 1382–1390. [\[CrossRef\]](#)

56. Visscher, P.M.; Hill, W.G.; Wray, N.R. Heritability in the genomics era—Concepts and misconceptions. *Nat. Rev. Genet.* **2008**, *9*, 255–266. [[CrossRef](#)]
57. Benckek, P.H.; Morris, N.J. How meaningful are heritability estimates of liability? *Hum. Genet.* **2013**, *132*, 1351–1369. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

10.1.2 Article 2

Roychowdhury T, Klarin D, Levin MG, Spin JM, Rhee YH, Deng A, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies risk loci for abdominal aortic aneurysm and highlights PCSK9 as a therapeutic target. *Nat Genet.* 2023 Nov 16;55(11):1831–42.

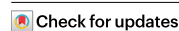


Genome-wide association meta-analysis identifies risk loci for abdominal aortic aneurysm and highlights PCSK9 as a therapeutic target

Received: 5 July 2022

Accepted: 22 August 2023

Published online: 16 October 2023



A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a common disease with substantial heritability. In this study, we performed a genome-wide association meta-analysis from 14 discovery cohorts and uncovered 141 independent associations, including 97 previously unreported loci. A polygenic risk score derived from meta-analysis explained AAA risk beyond clinical risk factors. Genes at AAA risk loci indicate involvement of lipid metabolism, vascular development and remodeling, extracellular matrix dysregulation and inflammation as key mechanisms in AAA pathogenesis. These genes also indicate overlap between the development of AAA and other monogenic aortopathies, particularly via transforming growth factor β signaling. Motivated by the strong evidence for the role of lipid metabolism in AAA, we used Mendelian randomization to establish the central role of nonhigh-density lipoprotein cholesterol in AAA and identified the opportunity for repurposing of proprotein convertase, subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9) inhibitors. This was supported by a study demonstrating that *PCSK9* loss of function prevented the development of AAA in a preclinical mouse model.

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a life-threatening condition in which progressive expansion of the infrarenal aorta may lead to rupture, which is associated with high mortality. Approximately 4% of the US population over 65 years of age is affected by AAA, resulting in ~41,000 deaths annually^{1,2}.

AAA is often discovered incidentally or as a result of screening programs in certain demographic groups. Current US Preventive Services Task Force guidelines recommend screening via duplex ultrasonography in men aged 65–75 years who have ever smoked³, because men develop AAA at three to four times the rate of women⁴ and smoking is a key risk factor⁵. The mainstay of management is longitudinal surveillance until the aneurysm size reaches the point at which the risk of rupture exceeds the risk of repair⁶. This disease surveillance period, which may last several years, represents an ideal opportunity to intervene and prevent disease progression. Unfortunately, there are currently no approved pharmacological therapies for the prevention and treatment

of AAA. Although multiple pharmacological therapies have been previously proposed, based on compelling biology and promising evidence from preclinical model systems, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, matrix metalloproteinase inhibitors and statins, to date, none have been shown to affect aneurysm growth or rupture in human trials⁶.

Over the last two decades, large-scale genetic analyses have been instrumental in revealing new targets and promising therapies for atherosclerotic conditions^{7,8}. Previous genome-wide association studies (GWAS) of AAA have revealed 24 genomic risk loci for AAA^{9–13}, but a substantial portion of AAA heritability remains unexplained. Here we leveraged genetic data across 17 studies to (1) perform a genetic discovery analysis for AAA with substantially higher numbers of participants with AAA than previous studies (fivefold increase); (2) create and test the predictive power of polygenic risk score (PRS) derived from this analysis; (3) prioritize causal genes and pathways leading to disease;

✉ e-mail: tanmoy63@gmail.com; cristen@umich.edu; damrauer@upenn.edu

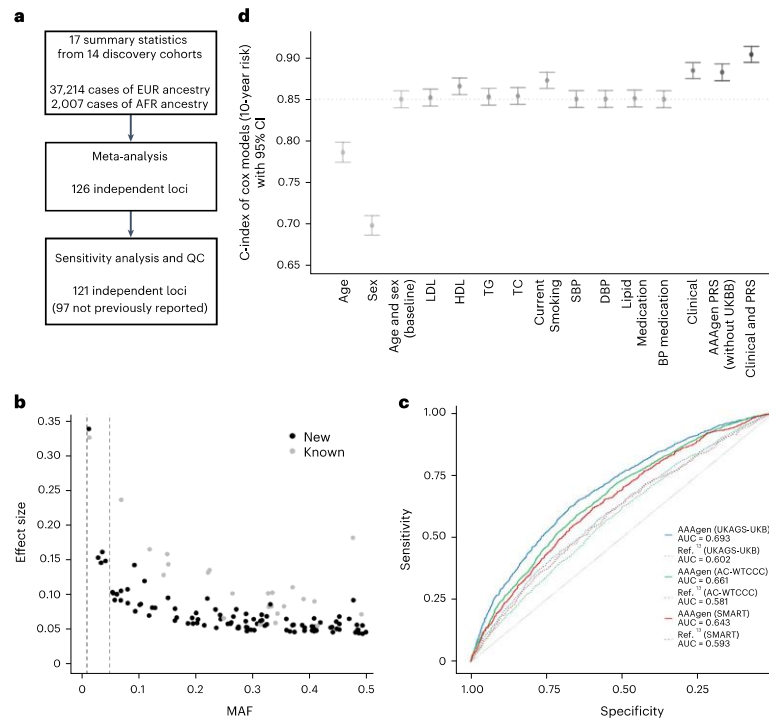


Fig. 1 | GWAS meta-analysis and PRS of AAA. **a**, Flowchart of GWAS meta-analysis. The initial analysis generated 126 genome-wide significant loci but five were excluded based on sensitivity analysis and QC. **b**, MAF is plotted against effect estimates (39,221 AAA cases and 1,086,107 controls) for genome-wide significant index variants. The robust increase in sample size compared to previous studies allowed for the identification of new disease-associated variants with smaller effect estimates. Two dashed lines represent MAF = 0.01 and 0.05. **c**,

Performance of PRS constructed based on the current meta-analysis (AAAgen) was compared with the one in ref. ¹³, the largest previously published GWAS of AAA. We observed improved prediction by AUC in all validation datasets. **d**, C-index of Cox models (10-year risk) with 95% CI in UKBB (838 incident AAA cases and 329,983 controls). The baseline model includes age, age² and sex. The dashed line is at the C-index value from the baseline model. All subsequent models with clinical measurements and PRS incorporate the baseline variables.

(4) explore the spectrum of phenotypic consequences associated with AAA risk variants and (5) identify potential therapeutic targets that may help prevent and treat AAA.

Results

GWAS meta-analysis identifies 97 new risk loci

To identify genetic variants associated with AAA, we performed a meta-analysis of 17 individual GWAS from 14 discovery cohorts in the AAAgen Consortium (Fig. 1a, Supplementary Table 1 and Supplementary Figs. 1 and 2). Our analysis comprised 39,221 individuals with AAA (37,214 of European (EUR) ancestry and 2,007 of African (AFR) ancestry). After meta-analysis, we obtained single variant association statistics for 55.8 M variants, of which 33.4 M were present in two or more GWAS and were used for downstream analyses. We identified 126 index variants associated with AAA at a genome-wide significance threshold ($P < 5 \times 10^{-8}$; Supplementary Fig. 3 and Supplementary Table 2). None of the index variants displayed significant evidence for heterogeneity (heterogeneity test; $P > 0.05/126$) of effect estimates among the contributing GWAS (Supplementary Table 2). We observed consistent effect size estimation for index variants in a comparison between meta-analysis with or without summary statistics of AFR ancestry (Supplementary

Fig. 4). Because approximately 45% of all cases were contributed by the VA Million Veteran Program (MVP) EUR analysis, we performed another meta-analysis without this cohort and tested for nominal significance ($P < 0.05$) in both datasets as sensitivity analysis. Among 126 index variants, three rare variants (minor allele frequency (MAF) < 0.01) failed to meet this threshold (Supplementary Fig. 5 and Supplementary Table 2). Additionally, for two loci we lacked confidence, as genome-wide significant rare index variants were not supported by any additional variants in these loci. These five loci were not further investigated. We performed additional sensitivity analysis for the remaining 121 loci and observed consistent effect estimates across cohorts (Supplementary Fig. 6). We also observed consistent effect estimates (Supplementary Fig. 7 and Supplementary Table 2) and $P < 0.05$ in 80/121 loci in external replication cohorts (total 5,451 cases of EUR ancestry from FinnGen and PRS validation cohorts) that were not included in the meta-analysis. Of 121 genome-wide significant loci, 97 were not previously reported (Fig. 1b). We replicated all 24 loci that were reported previously as associated with AAA¹³ with $P < 5 \times 10^{-8}$. The index variants represented a wide spectrum of allele frequencies, with six being low allele frequency (MAF = 0.01–0.05) and the rest common (MAF > 0.05). As expected, by substantially (~5-fold) increasing the number of participants with AAA

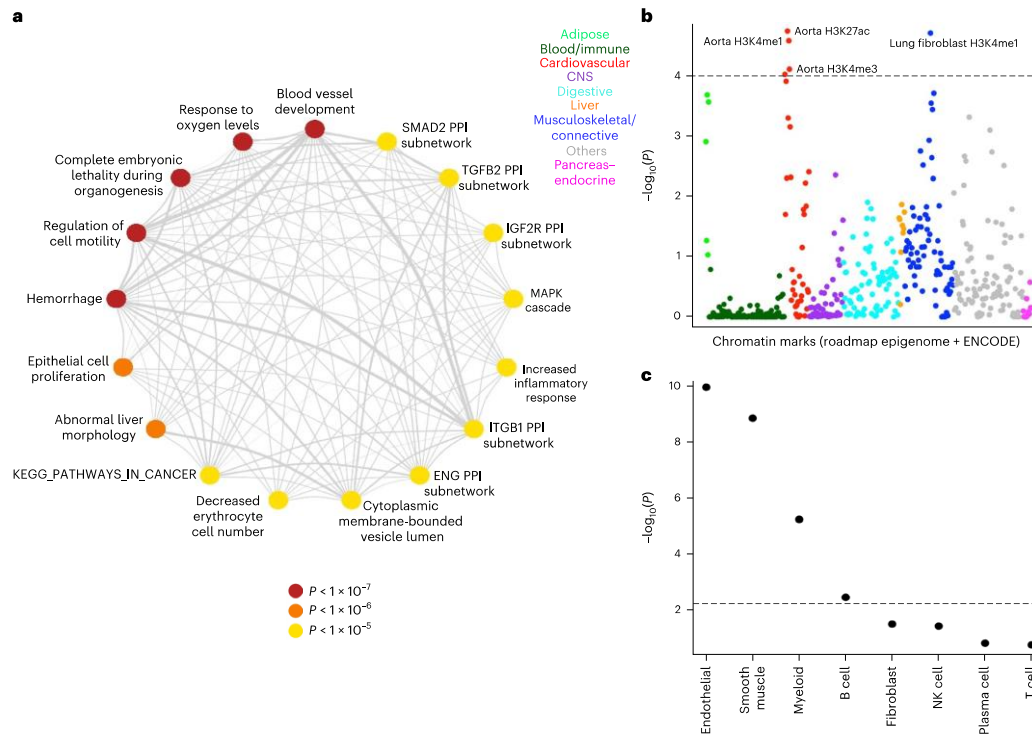


Fig. 2 | Enrichment analysis. **a**, Gene-set enrichment analysis by DEPICT. Nodes represent the representative gene sets from DEPICT (colored by P value). Thickness of the edges represents the overlap between gene sets. **b**, P values for enrichment of per-SNP heritability calculated by LDSC using tissue-specific chromatin marks. Different colors were used to classify tissues

from broad categories. The dashed line represents the significance threshold after correcting for multiple testings. **c**, P values for estimation of the nonzero regression coefficient for each cell type calculated by RolyPoly using single-cell RNA of the aorta. The dashed line represents the significance threshold after correcting for multiple testing. NK, natural killer.

compared to previous reports¹³, we were able to identify variants with lower effect estimates (Fig. 1b) that could not be discovered with smaller sample sizes. Using approximate conditional analysis, we identified 20 additional genome-wide significant variants (Supplementary Table 3) within the associated regions that were statistically independent of the 121 index variants. This resulted in 141 statistically independent associated variants.

PRS explain AAA beyond clinical risk factors

To evaluate the ability of our meta-analysis to explain observed disease, we generated weights for PRS using Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors (PRSCs)¹⁴. For comparison, we also generated weights from ref. 13 (7,642 cases), the largest GWAS of AAA before this study. These two sets of weights were then used to calculate PRS in three external validation cohorts, two with control groups representative of the general population (UK Aneurysm Growth Study-UK Biobank (UKAGS-UKB) and Aneurysm Consortium-Wellcome Trust Case Control Consortium (AC-WTCCC)) and one representative of populations with cardiovascular disease (Second manifestations of ARterial disease (SMART)). The AAAGEN PRS (area under the curve (AUC); UKAGS-UKB: 0.69, AC-WTCCC: 0.66) significantly ($P < 0.0001$) outperformed that of Klarin et al.¹³ PRS (AUC; UKAGS-UKB: 0.60, AC-WTCCC: 0.58) in the population-based validation

cohorts, explaining an additional 13–14% of disease-associated variance in these cohorts. AAAGEN PRS performed less well in the SMART cohort, in which the controls also had prevalent (nonaneurysmal) cardiovascular disease, but still outperformed the PRS from Ref. 13 (AUC 0.64 versus 0.59, $P < 0.0001$). This also indicates the utility of PRS in distinguishing aneurysmal risk from broad cardiovascular risks for clinical applications (Fig. 1c, Supplementary Fig. 8 and Supplementary Table 4a).

To further evaluate the predictive power of the current PRS on incident AAA, we conducted analyses in data from the UK Biobank (UKBB; Fig. 1d and Supplementary Table 4b). To avoid overfitting, we performed a meta-analysis without UKBB summary statistics and generated weights for PRS. The predictive power of the model with PRS (C-index = 0.882 (0.872; 0.892)) exceeded the baseline model (C-index = 0.850, 95% confidence interval (CI) (0.840; 0.860)), as well as models with most clinical risk factors, including smoking status (C-index = 0.872 (0.863; 0.882)), and similar to the model including all tested clinical factors together (C-index = 0.884 (0.875; 0.894)). Furthermore, adding both the PRS and all clinical factors into one model yielded a C-index of 0.904 (0.894; 0.913), which represents remarkably high concordance between predicted and observed cases in a population-based cohort with notable selection bias toward healthy individuals, and substantial improvement over baseline demographics only ($\Delta = 0.054$). This model additionally showed superiority over

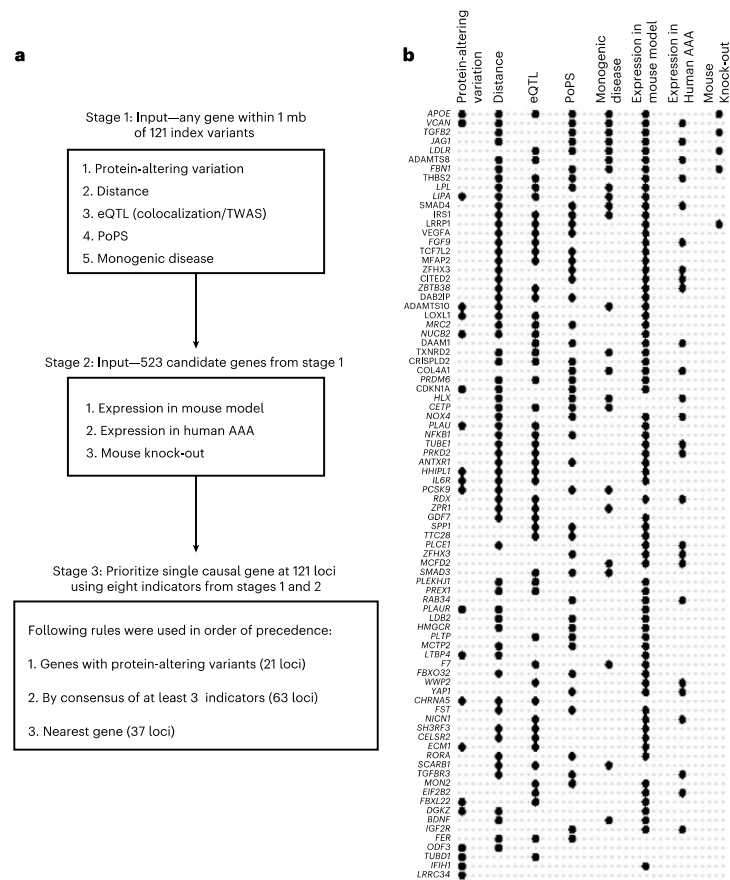


Fig. 3 | Gene prioritization. **a**, Flowchart for the gene-prioritization pipeline. The primary goal of this pipeline was to identify a single gene for each of the 121 genome-wide significant loci. Evidence of eight indicators was collected in two stages so that each prioritized gene was supported by at least one indicator from stage 1. At stage 1, we used five indicators to collect evidence for all genes within 1 Mb of index variants. This procedure identified 523 candidate genes with evidence of at least one indicator. At stage 2, evidence of three additional indicators was collected for these 523 genes. Finally, at stage 3, the above eight

indicators were combined in three steps in order of precedence to identify a single prioritized gene for 121 loci. **b**, Support of various gene prioritization indicators for 84 loci where a putative causal gene could be prioritized by protein-altering variants or by consensus. Rows (gene names) represent these loci and columns represent eight supporting indicators used for the prioritization. Black dots at the row/column intersection indicate support by a particular indicator for a particular gene.

the model with clinical factors only when comparing the model fit (P value from the likelihood ratio test for nested models = 1.06×10^{-101}). We did not notice any notable optimism bias in the C-indexes when bootstrapping the statistics.

Biological functions, tissues and cell types

We performed a gene-set enrichment analysis using reconstituted gene sets in DEPICT¹⁵. Of 14,462 reconstituted gene sets, 114 were significant at false discovery rate (FDR) < 0.01 and $P < 10^{-5}$ (Supplementary Table 5). The representative gene sets indicated diverse biological functions such as blood vessel development, hemorrhage, abnormal liver morphology, decreased erythrocyte cell number and increased inflammatory response (Fig. 2a).

To understand the causal tissues where genes in the GWAS loci might be functional, we used a stratified linkage disequilibrium score regression (LDSC)¹⁶ analysis using histone marks from ENCODE and Roadmap Epigenomics. This analysis identified enrichment of per-single nucleotide polymorphism (SNP) heritability in H3K27ac ($P = 1.8 \times 10^{-5}$), H3K4me1 ($P = 2.6 \times 10^{-5}$) and H3K4me3 ($P = 7.8 \times 10^{-5}$) marks in aorta (Fig. 2b). This indicates significant involvement of aortic tissue biology downstream of the observed GWAS signals.

Variants identified by GWAS often affect genes that are only active in a subset of cell types in a tissue. To further investigate the involvement of particular aortic cell types, single-cell RNA (scRNA; Supplementary Fig. 9) from aorta¹⁷ was analyzed using RolyPoly¹⁸. This regression-based polygenic model uses GWAS summary statistics

and scRNA data to learn a regression coefficient that captures each cell type's influence on the variance of GWAS effect estimates. Using regression coefficients, 4 of 8 cell types were found to be enriched ($P < 0.05/8$), with endothelial ($P = 1.1 \times 10^{-10}$) and smooth muscle ($P = 1.4 \times 10^{-9}$) cells being most strongly associated with AAA (Fig. 2c). The involvement of endothelial cells likely highlights the overlap with atherosclerosis, whereas the smooth muscle involvement is consistent with the medial degeneration typical of AAA pathogenesis.

Gene prioritization identifies putative causal genes

Using our two-stage ensemble approach (Fig. 3, Supplementary Note and Supplementary Tables 2, 6–14), we were able to prioritize a single putative causal gene at the 121 genome-wide significant loci. Most of the prioritized genes (80 of 84 genes prioritized by protein-altering variation or consensus, 28 of 37 genes prioritized by distance only) were expressed in the aorta, particularly in endothelial and smooth muscle cells, as observed in bulk and scRNA-seq of abdominal aorta (Supplementary Fig. 10 and Supplementary Note).

Next, these 121 prioritized genes, as well as an additional ten genes (Supplementary Table 3) that were the gene closest to secondary signals at GWAS loci, were used to identify enriched Gene Ontology (GO) terms (Supplementary Table 15) using Enrichr¹⁹. We performed a sensitivity analysis using 84 genes that were prioritized by protein-altering variation or consensus (Supplementary Table 15). Based on GO molecular function annotations, we observed enrichment of genes related to lipid metabolism (*APOE*, *LDLR*, *LPL*, *PCSK9*, *PLTP*, *SCARB1*), transforming growth factor beta ($\text{TGF-}\beta$) signaling (*TGFBR3*, *TGFB2*, *SMAD3*, *TGFB3*, *TGFBRA1*, *LTBP4*, *GDF7*), cytokine activity/receptor binding (*IL6R*, *VEGFA*, *INHBA*, *IL1F10*) and growth factor activity/receptor binding (*JAG1*, *FGF9*, *BDNF*, *PDGFRA*, *FER*). The most substantially enriched GO cellular component term was the collagen-containing extracellular matrix (Supplementary Note).

Transcriptome-wide association study (TWAS) indicates the direction of gene expression changes

GWAS often identify noncoding variants that are hypothesized to be associated with disease via alteration of gene-expression levels of causal genes. To further explore this possibility, we integrated results from TWAS (aortic tissue reference panel²⁰) with transcriptomic analysis of aortic tissue from mouse models of AAA (Supplementary Table 11). Of 121 prioritized genes, 22 had the support of both TWAS and the mouse model of AAA. Of 22 genes supported by both, ten genes were differentially expressed in the same direction during mouse AAA development and TWAS prediction. Additionally, four genes displayed mixed direction in the mouse model, that is, direction matched with TWAS for some experimental conditions. Of these 14 genes that displayed consistency in direction, 11 (Fig. 4a) were prioritized as likely causal genes at GWAS loci by our consensus approach without distance as a tie-breaker (Supplementary Note).

We further validated the 11 genes using qPCR²¹ in 97 individuals with AAA and 36 without AAA. Five of these 11 genes (Fig. 4b and Supplementary Table 16) were differentially expressed ($P < 0.05/11$). Whereas all five genes were upregulated in both the TWAS prediction and in the mouse data, four genes (*LIPA*, *MRC2*, *PRKD2* and *PLTP*) were upregulated while 1 (*MFAP2*) was downregulated, when comparing expression in aneurysmal to nonaneurysmal abdominal aortic tissue. Two of these five genes (*LIPA* and *PLTP*) likely act through lipids and atherosclerosis. Of the remaining gene products, *MRC2* functions via extracellular matrix remodeling in conjunction with urokinase plasminogen activator and its receptor²² (*PLAU* and *PLAUR*, both of which were also prioritized by the GWAS); a microfibrillar glycoprotein (*MFAP2*) known to bind to FBN1 and FBN2 (ref. 23) and a serine/threonine protein kinase (*PRKD2*) involved in regulation of cell proliferation via inhibition of HDAC7 (ref. 24), encoded by a gene also prioritized by the GWAS.

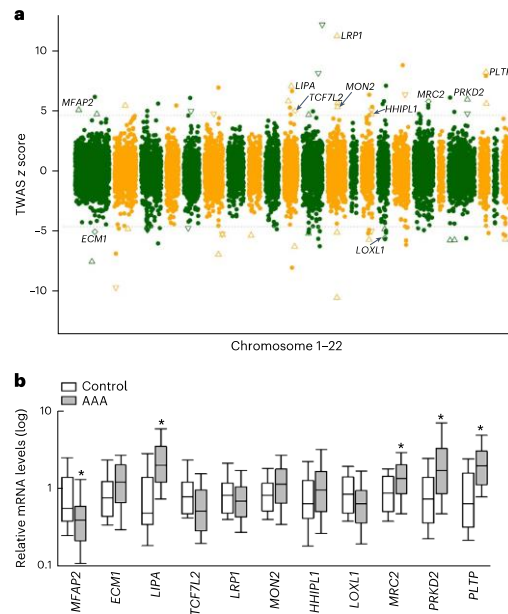


Fig. 4 | Direction of gene-expression changes. a, Aortic tissue-based TWAS z scores plotted against genomic coordinates of genes. The dashed line represents the associated z score for the significance threshold after multiple testing corrections. A positive or negative z score indicates the association of, respectively, higher or lower gene expression with AAA. Triangle/square(s) represent genes that were also differentially expressed in the mouse model of AAA. Upward/downward triangles represent genes that were observed to have high and low expression, respectively, in the mouse model. Squares represent genes where both directions were observed. Eleven prioritized genes (Results) are highlighted with text. Two colors represent odd and even number chromosomes sequentially (chromosomes 1–22). **b**, Results of qPCR in 11 prioritized genes ($n_{\text{AAA}} = 97$; $n_{\text{control}} = 36$). An asterisk indicates five genes with a significant (Mann–Whitney rank-sum test; two-sided P values $< 0.05/11$ after adjusting for multiple comparisons) difference in expression level between cases and controls. The boxplot is the IQR range, defined by the 25th (lower edge) and the 75th (upper edge) percentiles, with the middle bar representing the median. Whiskers define the 10th and 90th percentiles. IQR, interquartile range.

Genetic overlap with thoracic aortic aneurysm (TAA)

Although there is human genetic evidence regarding the role of the $\text{TGF-}\beta$ signaling pathway in TAA²⁵, which is characterized by dilation of the aortic root or the ascending/descending aorta nearest the heart itself, this GWAS provides human genetic evidence of the involvement of this pathway in AAA as well and suggests shared biology between the two diseases. To further investigate the overlap between AAA and TAA genes, we queried the association of AAA index variants in a recent TAA GWAS ($n = 1,351$)²⁶ and observed 24 AAA index variants associated with TAA at $P < 0.05$. These variants are generally associated with AAA with weaker effect estimates compared to TAA (Supplementary Fig. 11). This observation is consistent in two genome-wide significant common variant associations of TAA intronic to the *FBN1* (coloc; PP4: 0.94) and *TCF7L2* (coloc; PP4: 0.92; Supplementary Fig. 11) as well. Although 7 of 24 abovementioned variants (at *ECM1*, *DNM3*, *TCF7L2*, *CMIP*, *RAB34*, *GDF7* and *VCAN*) are also associated with lipid traits, the effect estimates

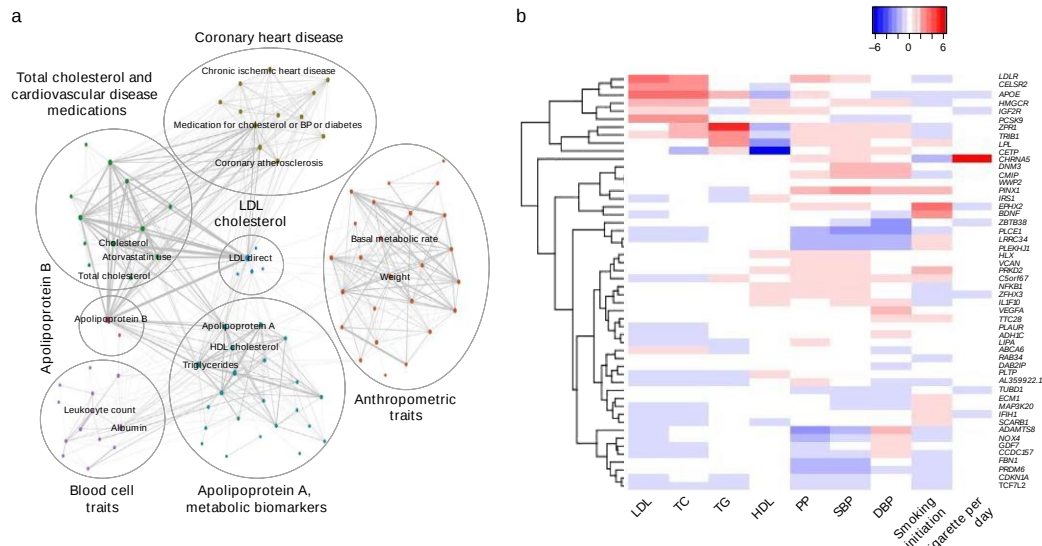


Fig. 5 | Pleiotropy. a, PheWAS network diagram representing seven modules (indicated by circles). **b**, Hierarchical clustering of scaled, normalized effects (β /s.e.) in established risk factor traits for 52 index variants (Results). Alleles

in risk factor traits were aligned with the AAA-increasing allele. Index variants (rows) are named by the prioritized genes. PP, pulse pressure; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

for lipid traits are relatively weaker than either type of aneurysm for these variants (Supplementary Table 17).

Unlike AAA, ~10–20% of TAA cases have a monogenic origin²⁷. Supported by varying levels of evidence, the study in ref. 28 compiled a list of 53 genes that may cause monogenic TAA because of single pathogenic variants. Many of these genes represent pathways (for example, TGF- β signaling) involved in vascular development and/or extracellular matrix organization. Among Renard's 53 genes, we observed a genome-wide significant variant for AAA within 1 Mb of 14 (*FBN1*, *ACTA2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *SLC2A10*, *PKD2*, *TGFB2*, *HCN4*, *JAG1*, *ADAMTS10*, *TGFB3*, *COL4A1*, *VCAN* and *SMAD6*). Of note, 12 of the 14 genes were supported by at least three indicators in the gene prioritization step and nine (*FBN1*, *SMAD3*, *SMAD4*, *TGFB2*, *JAG1*, *ADAMTS10*, *TGFB3*, *COL4A1* and *VCAN*) were prioritized as the likely causal genes. Although the contribution of the abovementioned pathways is evident in both AAA and TAA, stronger effect estimates or monogenic mechanisms likely indicate a stronger contribution to TAA compared to AAA. In contrast, differences in overlap with lipid metabolism genes likely indicate larger involvement of lipid levels as a risk factor for AAA compared to TAA. Consistent with this, we observed a significant genetic correlation between lipids and AAA, but not TAA (Supplementary Fig. 12).

Pleiotropy indicates shared heritability to lipid biology

We observed a significant genetic correlation between AAA and common cardiometabolic risk factors (Supplementary Fig. 13) as well as other vascular diseases, including coronary artery disease (Supplementary Fig. 14). To assess the pleiotropy associated with AAA risk variants and identify conditions with shared genetic risk, we performed a phenome-wide association study (PheWAS) of the 121 genome-wide significant index variants against the MRC-IEU open GWAS project²⁹. Based on follow-up network analysis (Methods) using PheWAS summary statistics, we identified seven distinct modules of phenotype clusters (Fig. 5a and Supplementary

Tables 18 and 19) representing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, apolipoprotein B, coronary heart disease, anthropometric traits, apolipoprotein A/metabolic biomarkers, blood cell traits and total cholesterol/cardiovascular disease medications. Next, we specifically tested the association of AAA index variants with established clinical risk factors for AAA^{33,30} using the largest available GWAS summary statistics of four lipids traits³¹, three blood pressure traits³² and two smoking traits³³. We observed 52 variants (42 lipids, 11 blood pressure and 2 smoking) that were genome-wide significant ($P < 5 \times 10^{-8}$) in at least one of these traits (Fig. 5b and Supplementary Table 17). To elucidate if the same variants are associated with AAA and the risk factors, pairwise colocalization between AAA and each risk factor trait was performed. At a threshold of $PP4 > 0.8$, we observed colocalization of 26 AAA loci with lipids (including *PCSK9*, $PP4 = 1$ for both LDL and total cholesterol) and 9 loci with blood pressure (Supplementary Table 20). This set of analysis highlights that a substantial proportion of AAA loci likely function through modulating blood lipid levels, which in turn contribute to AAA development.

Mendelian randomization (MR) identifies opportunities for lipid-modulating therapies

Given the strong contribution of lipid biology to the pathogenesis of AAA identified in our gene prioritization and PheWAS analyses, we next sought to prioritize the role of circulating lipoproteins on AAA risk. We first performed conventional inverse-variance weighted MR, finding associations between each major lipoprotein-related trait (nonhigh-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), LDL cholesterol (LDL-C), HDL-C, triglycerides, ApoA1, and ApoB) and AAA (Supplementary Fig. 15, Supplementary Tables 21 and 22 and Supplementary Note). Given the substantial overlap in risk variants associated with each lipoprotein trait, we next performed an MR-Bayesian model averaging (BMA) analysis³⁴, an analytical tool that applies Bayesian principles to prioritize causal risk factors among correlated exposures (Supplementary

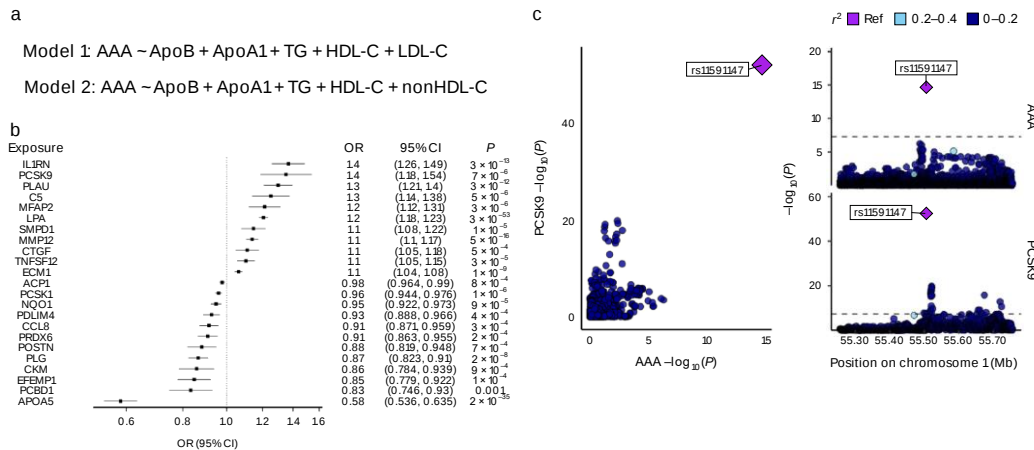


Fig. 6 | Causal inference methods for the evaluation of AAA risk. **a**, In the MR-BMA analysis to prioritize likely causal lipoprotein fractions, two separate models were used for analysis given the strong correlation between non-HDL-C and LDL-C. All other lipid fractions were included in both models. **b**, Apoptome-wide MR analysis using high-confidence *cis*-acting genomic instruments for circulating plasma proteins identified 23 putative causal protein–AAA

associations at two-sided Benjamini–Hochberg FDR < 0.05. ORs are depicted per unit change in protein level (1 s.d.). Genetic instruments were constructed from GWAS of circulating proteins among up to 35,559 individuals. **c**, LocusZoom plot of circulating PCSK9 protein pQTL results and AAA GWAS results demonstrating evidence of colocalization. TG, triglyceride lipoprotein.

Table 23). LDL-C and non-HDL-C emerged as the most highly prioritized causal lipoproteins for AAA risk (LDL-C marginal inclusion probability = 0.97, $P = 0.0004$; non-HDL-C marginal inclusion probability = 0.99, $P = 6 \times 10^{-5}$; Fig. 6a and Supplementary Table 24a). When comparing models containing LDL-C versus non-HDL-C variants, r^2 and Bayesian information criterion values demonstrate better model fit and variance explained for non-HDL-C. This finding suggests that the additional remnant cholesterol contained within the non-HDL-C subfraction is contributing to AAA risk beyond the LDL-C component (Supplementary Table 24b). This observation is consistent with prior evidence in atherosclerotic coronary artery disease³⁵. There was reduced evidence that ApoA1-containing particles (ApoA1 or HDL-C) also potentially contributed to AAA (marginal inclusion probability = 0.66/0.85, $P = 0.01/0.004$).

We next sought to leverage our genetic data to screen for possible new therapeutic targets for AAA. Leveraging MR to test the association of genetically predicted circulating protein levels on genetic liability to AAA, we identified 23 putatively causal protein–AAA association (Fig. 6b,c and Supplementary Table 25). Notably, we observed that higher genetically predicted circulating PCSK9 and lipoprotein(a) were associated with increased AAA risk; this was supported by evidence of significant colocalization between PCSK9 protein quantitative trait loci (pQTL) and AAA GWAS at the PCSK9 locus ($PP = 1$). In addition, higher genetically predicted circulating apolipoprotein A5 (APOA5) was associated with decreased AAA risk. Hyperlipidemic mice overexpressing *Apoa5* have been shown to have markedly decreased circulating remnant lipoprotein particles^{36,37}, and individuals with rare protein-altering variants in APOA5 were observed to have increased levels of remnant cholesterol³⁸, providing further evidence of the effects of remnant cholesterol on AAA risk. These findings further support the role of lipid biology in AAA pathogenesis and the concept of lipid manipulation to prevent and treat AAA.

PCSK9 inhibition and AAA risk in a mouse model

PCSK9 inhibition presents an attractive therapeutic for AAA given the potency of its LDL-C reduction and favorable side-effect profile³⁹. Using a porcine pancreatic elastase (PPE) in fusion model of AAA in C57BL/6J

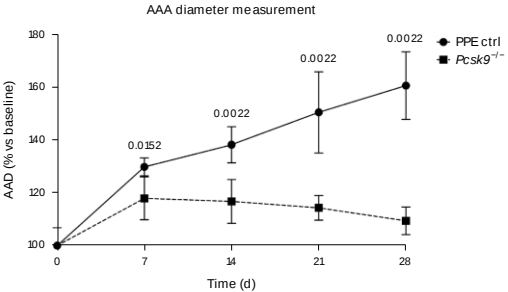


Fig. 7 | Loss of Pcsk9 inhibits growth of experimental AAA in mouse models. PPE surgery was performed on day 0 and maximal aortic diameter was monitored by B-mode ultrasound. Knockout of *Pcsk9* resulted in blunted AAA growth starting at experimental day 7 (PPE ctrl group $n = 6$; *Pcsk9*^{−/−} group $n = 6$). Graphs show aortic aneurysm diameter percentage increase versus baseline (means $\pm$ s.e.m.). Two-sided P values from the Mann–Whitney test were reported.

mice (Fig. 7), we investigated whether *Pcsk9* null mice demonstrated attenuated aneurysm growth compared to their wild-type counterparts. Ten-week-old mice received aortic PPE infusion as previously described⁴⁰. We observed a significant decrease in expansion of the abdominal aortic diameter (AAD) from day 10 until day 28 for *Pcsk9* null mice compared with wild-type mice with brightness modulation (B-mode) ultrasound imaging performed 7, 14, 21 and 28 d after PPE infusion (Fig. 7; Mann–Whitney test, $P < 0.05$ on day 7; $P < 0.01$ on day 28 for *Pcsk9*^{−/−} versus wild type). As with previous studies^{41–43}, *Pcsk9*^{−/−} mice had lower plasma cholesterol, LDL and HDL levels compared to wild-type C57BL/6J mice (Supplementary Table 26). These experiments in *Pcsk9* null mice provide orthogonal support to our human genetics findings highlighting the role of PCSK9 in AAA development.

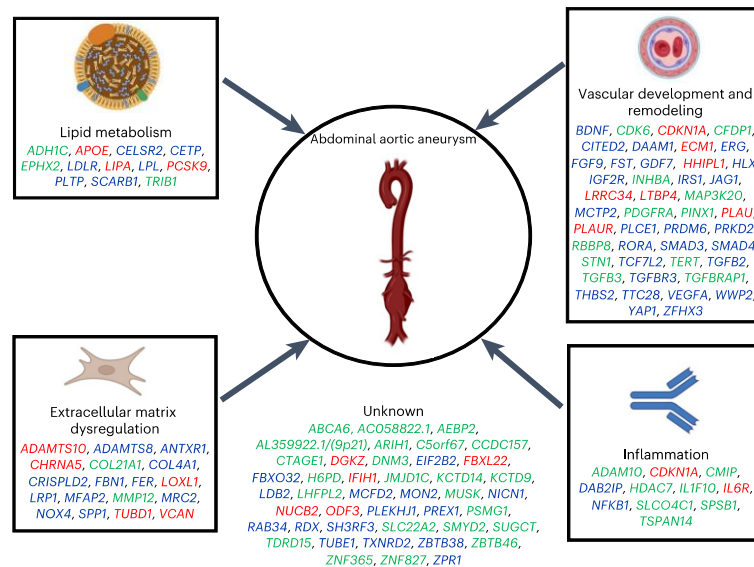


Fig. 8 | Biological mechanisms underlying genetic loci associated with AAA. The AAA GWAS loci for which we have identified a candidate causal gene are depicted along with the plausible relationship to its underlying biological mechanism. Loci names are based on the candidate causal gene identified in our analysis. However, the biological pathway(s) remain unclear for many

associated loci and, as such, the resultant annotation may prove incorrect in some cases. Gene names are colored according to the gene prioritization scheme used to obtain the candidate (red, protein-altering variants; blue, consensus of indicators and green, nearest gene).

Discussion

We leveraged clinical and genetic data from 14 cohorts to identify and investigate the genetic determinants of AAA in 39,221 individuals with AAA and 1,086,107 controls. We identified 141 independent AAA-associated variants in 121 loci. We confirmed 24 previously identified AAA genetic risk loci and uncovered 97 new loci. The increased power in the meta-analysis, compared to the previously published studies, was also evident in the improved performance of PRS derived from the new summary statistics. These data enabled us to prioritize putative causal genes and pathways for AAA through a combination of functional annotation and gene-expression analyses in patients with AAA and mouse AAA models. We examined the spectrum of phenotypic consequences for AAA risk variants, revealing possible mechanisms through which these variants may lead to disease. Finally, through a combination of colocalization experiments, as well as analysis in human plasma and *Pcsk9*^{-/-} mouse AAA models, we prioritized possible therapeutic targets for the treatment and prevention of AAA.

These findings permit several conclusions. First, this research identifies important programs of the human AAA pathobiology. Our findings highlight not only lipid metabolism but also vascular development and remodeling, extracellular matrix dysregulation and inflammation as key mechanisms in the pathogenesis of AAA (Fig. 8). Although the dysregulation of these pathways in this disease has been amply demonstrated in published studies of mouse models and in diseased human tissues, their identification in the context of population-scale GWAS suggests a likely role in upstream causation. The putative causal genes identified in this research are in some cases unique to AAA, and in others, already known or suspected to have a role in other cardiovascular diseases. Drug development pipelines and clinical trials are long, expensive and complex, so new putative interventions need to

be carefully chosen. Our findings suggest that treatments that are beneficial for traits that we have now proven to be related to AAA genetically (for example, atherosclerotic vascular disease and inflammatory conditions) should also be tested for their effect on AAA.

Second, the genetic results highlight the critical role of lipids and lipid metabolism in AAA pathogenesis. Previous work has demonstrated the likely causal relationship between lipids and AAA^{30,44}, and current therapeutic strategies largely focus on LDL-C lowering for broad atherosclerotic risk factor modification in patients with AAA rather than specifically for disease prevention or treatment^{45,46} in individuals or families at future risk of AAA. Here we expand upon these findings by observing that 42 of the 121 AAA risk loci are also associated with lipids, supporting the notion of AAA as an end-organ manifestation of atherosclerosis and that lipid-modulating therapies may have a role in the management of AAA. We additionally prioritize lipid subfractions beyond LDL-C, namely remnant cholesterol, as likely causally related to AAA. Molecules targeting the lipoprotein lipase pathway via *APOC3* (ref. 47) are emerging therapies for cardiovascular disease but remain unstudied in patients with aneurysm. More broadly, our findings suggest that AAA shares important pathobiology with other forms of atherosclerotic vascular diseases and should be considered on this disease spectrum.

Finally, our results lend human genetic support to PCSK9 inhibition as a potential therapeutic strategy for AAA. Although current data on the effects of statins on aortic expansion are conflicted^{45,48,49}, human genetic evidence has overwhelmingly suggested that LDL-C reduction is likely to reduce AAA risk. PCSK9 inhibitors have been shown to dramatically reduce LDL-C [39] to levels well below those seen with other lipid lowering therapies.³⁹ In addition, our *Pcsk9* null mouse model demonstrated reduced AAA growth following elastase infusion in the

absence of a hyperlipidemic background, although small statistical differences in lipid fractions were observed between mice strata. Taken together, these data suggest that the relationship between circulating PCSK9 protein and AAA warrants further investigation.

Our study should be interpreted within the context of its limitations. While this stands as the largest genetic analysis to date for AAA, the demographics of the cases in our study were overwhelmingly male and EUR ancestry, thus our ability to detect sex-specific or ancestry-specific genetic associations was limited. Second, our AAA phenotype for many of the cohorts is based on electronic health record data that may have resulted in some misclassification of case status. Such misclassification should, however, reduce statistical power for discovery and, on average, bias results toward the null. Third, for a small number of loci our strategy of gene prioritization identified genes that are not well supported by literature. For example, *CELSR2* or *PLTP* instead of *SORT1* or *MMP9*, respectively. We acknowledge that our gene prioritization scheme is imperfect, as are all current methods for gene prioritization. Fourth, MR methods examining the effects of *PCSK9* inhibition on AAA reflect lifelong exposures to reduced LDL-C levels and may not represent the more acute lipid changes associated with drug administration later in life. Finally, although our analysis suggests that LDL-C reduction through *PCSK9* inhibition is likely to reduce AAA risk, it is unclear whether this treatment is likely to mitigate the progression of the disease once diagnosed. Although the results from our mouse model suggest this to be the case, further investigation into the effects of *PCSK9* inhibition on AAA growth and rupture is warranted.

In summary, we identified 141 independent variants associated with AAA risk, prioritized candidate functional genes at these loci that implicated biological pathways, developed an improved and effective PRS, explored the phenotypic consequences of AAA risk variants through PheWAS, identified candidate causal AAA genes and multiple lipid pathways and genes that may be targeted for AAA risk reduction, including *PCSK9*. These results are demonstrative of how large-scale analyses of human genetic variation coupled with clinical data can be leveraged and used for the treatment of understudied diseases.

Online content

Any methods, additional references, Nature Portfolio reporting summaries, source data, extended data, supplementary information, acknowledgements, peer review information; details of author contributions and competing interests; and statements of data and code availability are available at <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01510-y>.

References

- Stuntz, M. Modeling the burden of abdominal aortic aneurysm in the USA in 2013. *Cardiology* **135**, 127–131 (2016).
- Summers, K. L., Kerut, E. K., Sheahan, C. M. & Sheahan, M. G. 3rd Evaluating the prevalence of abdominal aortic aneurysms in the United States through a national screening database. *J. Vasc. Surg.* **73**, 61–68 (2021).
- O'Donnell, T. F. X. & Schermerhorn, M. L. Abdominal aortic aneurysm screening guidelines: United States Preventative Services Task Force and Society for Vascular Surgery. *J. Vasc. Surg.* **71**, 1457–1458 (2020).
- Lo, R. C. & Schermerhorn, M. L. Abdominal aortic aneurysms in women. *J. Vasc. Surg.* **63**, 839–844 (2016).
- Pleumeekers, H. J. et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *Am. J. Epidemiol.* **142**, 1291–1299 (1995).
- Chaikof, E. L. et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* **67**, 2–77 (2018).
- Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H. Jr. & Hobbs, H. H. Sequence variations in *PCSK9*, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1264–1272 (2006).
- Dewey, F. E. et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **377**, 211–221 (2017).
- Gretarsdottir, S. et al. Genome-wide association study identifies a sequence variant within the *DAB2IP* gene conferring susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Nat. Genet.* **42**, 692–697 (2010).
- Bown, M. J. et al. Abdominal aortic aneurysm is associated with a variant in low-density lipoprotein receptor-related protein 1. *Am. J. Hum. Genet.* **89**, 619–627 (2011).
- Bradley, D. T. et al. A variant in *LDLR* is associated with abdominal aortic aneurysm. *Circ. Cardiovasc. Genet.* **6**, 498–504 (2013).
- Jones, G. T. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for abdominal aortic aneurysm identifies four new disease-specific risk loci. *Circ. Res.* **120**, 341–353 (2017).
- Klarin, D. et al. Genetic architecture of abdominal aortic aneurysm in the Million Veteran Program. *Circulation* **142**, 1633–1646 (2020).
- Ge, T., Chen, C. Y., Ni, Y., Feng, Y. A. & Smoller, J. W. Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nat. Commun.* **10**, 1776 (2019).
- Pers, T. H. et al. Biological interpretation of genome-wide association studies using predicted gene functions. *Nat. Commun.* **6**, 5890 (2015).
- Finucane, H. K. et al. Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease-relevant tissues and cell types. *Nat. Genet.* **50**, 621–629 (2018).
- Davis, F. M. et al. Inhibition of macrophage histone demethylase JMJD3 protects against abdominal aortic aneurysms. *J. Exp. Med.* **218**, e20201839 (2021).
- Calderon, D. et al. Inferring relevant cell types for complex traits by using single-cell gene expression. *Am. J. Hum. Genet.* **101**, 686–699 (2017).
- Kuleshov, M. V. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* **44**, W90–W97 (2016).
- GTEx Consortium The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science* **369**, 1318–1330 (2020).
- Sola-Villa, D. et al. Expression and cellular localization of 15-hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase in abdominal aortic aneurysm. *PLoS ONE* **10**, e0136201 (2015).
- Behrendt, N. et al. A urokinase receptor-associated protein with specific collagen binding properties. *J. Biol. Chem.* **275**, 1993–2002 (2000).
- Hanssen, E., Hew, F. H., Moore, E. & Gibson, M. A. MAGP-2 has multiple binding regions on fibrillins and has covalent periodic association with fibrillin-containing microfibrils. *J. Biol. Chem.* **279**, 29185–29194 (2004).
- Wang, Y. et al. Histone deacetylase 7: a signalling hub controlling development, inflammation, metabolism and disease. *FEBS J.* **290**, 2805–2832 (2023).
- Pinard, A., Jones, G. T. & Milewicz, D. M. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases. *Circ. Res.* **124**, 588–606 (2019).
- Roychowdhury, T. et al. Regulatory variants in *TCF7L2* are associated with thoracic aortic aneurysm. *Am. J. Hum. Genet.* **108**, 1578–1589 (2021).
- Beil, A. et al. Disclosure of clinically actionable genetic variants to thoracic aortic dissection biobank participants. *BMC Med. Genomics* **14**, 66 (2021).
- Renard, M. et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* **72**, 605–615 (2018).
- Elsworth, B. et al. The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure. Preprint at *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.244293> (2020).

30. Klarin, D. et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat. Genet.* **50**, 1514–1523 (2018).
31. Graham, S. E. et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature* **600**, 675–679 (2021).
32. Evangelou, E. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat. Genet.* **50**, 1412–1425 (2018).
33. Liu, M. et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat. Genet.* **51**, 237–244 (2019).
34. Zuber, V., Colijn, J. M., Klaver, C. & Burgess, S. Selecting likely causal risk factors from high-throughput experiments using multivariable Mendelian randomization. *Nat. Commun.* **11**, 29 (2020).
35. Helgadottir, A. et al. Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease. *Nat. Genet.* **48**, 634–639 (2016).
36. Mansouri, R. M. et al. Atheroprotective effect of human apolipoprotein A5 in a mouse model of mixed dyslipidemia. *Circ. Res.* **103**, 450–453 (2008).
37. Grosskopf, I. et al. Apolipoprotein A-V modulates multiple atherogenic mechanisms in a mouse model of disturbed clearance of triglyceride-rich lipoproteins. *Atherosclerosis* **224**, 75–83 (2012).
38. Jorgensen, A. B. et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **34**, 1826–1833 (2013).
39. Sabatine, M. S. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1713–1722 (2017).
40. Maegdefessel, L. et al. MicroRNA-21 blocks abdominal aortic aneurysm development and nicotine-augmented expansion. *Sci. Transl. Med.* **4**, 122ra22 (2012).
41. Wang, H. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) deficiency is protective against venous thrombosis in mice. *Sci. Rep.* **7**, 14360 (2017).
42. Mbikay, M. et al. Variable effects of gender and Western diet on lipid and glucose homeostasis in aged PCSK9-deficient C57BL/6 mice CSK9PC57BL/6. *J. Diabetes* **7**, 74–84 (2015).
43. Ioannou, G. N. et al. Pcsk9 deletion promotes murine nonalcoholic steatohepatitis and hepatic carcinogenesis: role of cholesterol. *Hepatol. Commun.* **6**, 780–794 (2022).
44. Harrison, S. C. et al. Genetic association of lipids and lipid drug targets with abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* **3**, 26–33 (2018).
45. Twine, C. P. & Williams, I. M. Systematic review and meta-analysis of the effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysms. *Br. J. Surg.* **98**, 346–353 (2011).
46. O'Donnell, T. F. X. et al. Statin therapy is associated with higher long-term but not perioperative survival after abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* **68**, 392–399 (2018).
47. Gaudet, D. et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* **373**, 438–447 (2015).
48. Forsdahl, S. H., Singh, K., Solberg, S. & Jacobsen, B. K. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso Study, 1994–2001. *Circulation* **119**, 2202–2208 (2009).
49. Salata, K. et al. Statins reduce abdominal aortic aneurysm growth, rupture, and perioperative mortality: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* **7**, e008657 (2018).

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© This is a U.S. Government work and not under copyright protection in the US; foreign copyright protection may apply 2023

Tanmoy Roychowdhury^{1,2,70}✉, Derek Klarin^{3,4,70}, Michael G. Levin^{5,70}, Joshua M. Spin^{4,6,7}, Yae Hyun Rhee^{4,6,7}, Alicia Deng^{4,6,7}, Colwyn A. Headley^{4,6,7}, Noah L. Tsao⁸, Corry Gellatly⁹, Verena Zuber^{10,11,12}, Fred Shen¹³, Whitney E. Hornsby¹, Ina Holst Laursen¹⁴, Shefali S. Verma¹⁵, Adam E. Locke¹⁶, Gudmundur Einarsson¹⁷, Gudmar Thorleifsson¹⁷, Sarah E. Graham¹, Ozan Dikilitas^{18,19,20}, Jack W. Pattee²¹, Renae L. Judy⁸, Ferran Pauls-Verges²², Jonas B. Nielsen^{1,23}, Brooke N. Wolford^{24,25}, Ben M. Brumpton^{23,25,26}, Jaume Dilmé²⁷, Olga Peypoch^{22,27}, Laura Calsina Juscafresa²⁸, Todd L. Edwards²⁹, Dadong Li¹⁶, Karina Banasik³⁰, Søren Brunak³⁰, Rikke L. Jacobsen¹⁴, Minerva T. Garcia-Barrio¹, Jifeng Zhang¹, Lars M. Rasmussen³¹, Regent Lee³², Ashok Handa³², Anders Wanhainen^{33,34}, Kevin Mani³³, Jes S. Lindholt³⁵, Lasse M. Obel³⁵, Ewa Strauss^{36,37}, Grzegorz Oszkini^{37,38}, Christopher P. Nelson⁹, Katie L. Saxby⁹, Joost A. van Herwaarden³⁹, Sander W. van der Laan⁴⁰, Jessica van Setten⁴¹, Mercedes Camacho²², Frank M. Davis^{42,43}, Rachael Wasikowski⁴⁴, Lam C. Tsoi⁴⁴, Johann E. Gudjonsson⁴⁴, Jonathan L. Eliason⁴⁵, Dawn M. Coleman⁴⁵, Peter K. Henke⁴⁵, Santhi K. Ganesh^{1,46}, Y. Eugene Chen¹, Weihua Guan⁴⁷, James S. Pankow⁴⁸, Nathan Pankratz⁴⁹, Ole B. Pedersen^{50,51}, Christian Erikstrup⁵², Weihong Tang⁴⁸, Kristian Hveem^{23,25,53}, Daniel Gudbjartsson^{17,54}, Solveig Gretarsdottir¹⁷, Unnur Thorsteinsdottir^{17,55}, Hilma Holm¹⁷, Kari Stefansson^{17,55}, Manuel A. Ferreira¹⁶, Aris Baras¹⁶, Iftikhar J. Kullo¹⁹, Marylyn D. Ritchie⁵⁶, Alex H. Christensen^{51,57,58}, Kasper K. Iversen^{51,58}, Nikolaj Eldrup^{51,59}, Henrik Sillesen⁵¹, Sisse R. Ostrowski^{14,51}, Henning Bundgaard^{51,57}, Henrik Ullum⁶⁰, Stephen Burgess^{61,62}, Dipender Gill^{10,63}, Katherine Gallagher^{42,43}, Maria Sabater-Lleal^{22,64}, DiscovEHR*,

Regeneron Genetics Center*, UK Aneurysm Growth Study*, DBDS Genomic Consortium*, VA Million Veteran Program*, Ida Surakka^{1,71}, Gregory T. Jones^{65,71}, Matthew J. Bown^{9,71}, Philip S. Tsao^{4,6,771}, Cristen J. Willer^{1,24,46,71}✉ & Scott M. Damrauer^{66,67,68,71}✉

¹Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. ²Department of Genetics, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA. ³Department of Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA. ⁴VA Palo Alto Healthcare System, Palo Alto, CA, USA. ⁵Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA. ⁶Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA. ⁷Stanford Cardiovascular Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA. ⁸Department of Surgery, University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA. ⁹Department of Cardiovascular Sciences and NIHR Leicester Biomedical Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK. ¹⁰Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College London, London, UK. ¹¹MRC Centre for Environment and Health, School of Public Health, Imperial College London, London, UK. ¹²UK Dementia Research Institute at Imperial College, Imperial College London, London, UK. ¹³University of Michigan Medical Scientist Training Program, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. ¹⁴Department of Clinical Immunology, Copenhagen University Hospital—Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. ¹⁵Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA. ¹⁶Regeneron Genetics Center, LLC, Tarrytown, NY, USA. ¹⁷deCODE genetics/Amgen Inc., Reykjavik, Iceland. ¹⁸Department of Internal Medicine, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA. ¹⁹Department of Cardiovascular Medicine and the Gonda Vascular Center, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA. ²⁰Mayo Clinician Investigator Training Program, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN, USA. ²¹University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ²²Unit of Genomics of Complex Diseases, Sant Pau Biomedical Research Institute (IBB Sant Pau), Barcelona, Spain. ²³HUNT Research Centre, Department of Public Health and Nursing, NTNU, Norwegian University of Science and Technology, Levanger, Norway. ²⁴Department of Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. ²⁵K.G. Jebsen Center for Genetic Epidemiology, Department of Public Health and Nursing, NTNU, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway. ²⁶Clinic of Medicine, St. Olavs Hospital, Trondheim University Hospital, Trondheim, Norway. ²⁷Department of Vascular and Endovascular Surgery, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ²⁸Vascular Surgery Department, Parc de Salut Mar-Hospital del Mar, Barcelona, Spain. ²⁹Division of Epidemiology, Department of Medicine, Vanderbilt Genetics Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA. ³⁰Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. ³¹Department of Clinical Biochemistry, Odense University Hospital, Elite Research Centre of Individualized Medicine in Arterial Disease (CIMA), Odense, Denmark. ³²Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, UK. ³³Department of Surgical Sciences, Vascular Surgery, Uppsala University, Uppsala, Sweden. ³⁴Department of Surgical and Perioperative Sciences, Surgery, Umeå University, Umeå, Sweden. ³⁵Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Odense University Hospital, Elite Research Centre of Individualized Medicine in Arterial Disease (CIMA), Odense, Denmark. ³⁶Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznan, Poland. ³⁷Department of General and Vascular Surgery, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. ³⁸Department of Vascular and General Surgery, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Opole, Poland. ³⁹Department of Vascular Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. ⁴⁰Central Diagnostics Laboratory, Division Laboratories, Pharmacy, and Biomedical genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. ⁴¹Department of Cardiology, Division Heart and Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. ⁴²Department of Surgery, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. ⁴³Department of Microbiology and Immunology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. ⁴⁴Department of Dermatology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA. ⁴⁵Department of Surgery, Section of Vascular Surgery, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. ⁴⁶Department of Human Genetics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. ⁴⁷Division of Biostatistics, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ⁴⁸Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ⁴⁹Department of Laboratory Medicine and Pathology, School of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ⁵⁰Department of Clinical Immunology, Zealand University Hospital—Køge, Køge, Denmark. ⁵¹Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. ⁵²Department of Clinical Immunology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark. ⁵³Department of Medicine, Levanger Hospital, Nord-Trøndelag Hospital Trust, Levanger, Norway. ⁵⁴School of Engineering and Natural Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Iceland. ⁵⁵Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland. ⁵⁶Department of Genetics, University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA. ⁵⁷Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital—Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. ⁵⁸Department of Cardiology, Herlev-Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. ⁵⁹Department of Vascular Surgery, Copenhagen University Hospital—Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. ⁶⁰Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark. ⁶¹MRC Biostatistics Unit, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK. ⁶²Cardiovascular Epidemiology Unit, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, UK. ⁶³Chief Scientific Advisor Office, Research and Early Development, Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark. ⁶⁴Cardiovascular Medicine Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Center for Molecular Medicine, Stockholm, Sweden. ⁶⁵Department of Surgical Sciences, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand. ⁶⁶Department of Surgery, Corporal Michael Crescenz VA Medical Center, Philadelphia, PA, USA. ⁶⁷Department of Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. ⁶⁸Department of Genetics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. ⁷⁰These authors contributed equally: Tanmoy Roychowdhury, Derek Klarin, Michael G. Levin. ⁷¹These authors jointly supervised this work: Ida Surakka, Gregory T. Jones, Matthew J. Bown, Philip S. Tsao, Cristen J. Willer, Scott M. Damrauer. *List of authors and their affiliations appears at the end of the paper. ✉e-mail: tanmoy63@gmail.com; cristen@umich.edu; damrauer@upenn.edu

DiscovEHR

Dadong Li¹⁶ & Aris Baras¹⁶

Full list of members appears in the Supplementary Information.

Regeneron Genetics Center

Adam E. Locke¹⁶, Jonas B. Nielsen^{1,23}, Dadong Li¹⁶, Manuel A. Ferreira¹⁶ & Aris Baras¹⁶

Full list of members appears in the Supplementary Information.

UK Aneurysm Growth Study

Frank Dudbridge⁶⁹ & Nilesh J. Samani⁹

⁶⁹Department of Population Health Sciences, University of Leicester, Leicester, UK. Full list of members appears in the Supplementary Information.

DBDS Genomic Consortium

Karina Banasik³⁰, Søren Brunak³⁰, Ole B. Pedersen^{50,51}, Christian Erikstrup⁵², Daniel Gudbjartsson^{17,54}, Unnur Thorsteinsdottir^{17,55}, Kari Stefansson^{17,55}, Sisse R. Ostrowski^{14,51}, Henning Bundgaard^{51,57} & Henrik Ullum⁶⁰

Full list of members appears in the Supplementary Information.

VA Million Veteran Program

Philip S. Tsao^{4,6,7,71}

Full list of members appears in the Supplementary Information.

Methods

Discovery cohorts

We performed a meta-analysis of 17 individual GWAS from 14 discovery cohorts in the AAAgen Consortium (Supplementary Table 1). These 14 discovery cohorts are as follows: (1) Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC); (2) Copenhagen Hospital Biobank—Cardiovascular Disease Cohort and Danish Blood Donor Study (CHB-CVDC+DBDS); (3) Cardiovascular Health Improvement Project and Michigan Genomics Initiative (CHIP + MGI); (4) deCODE; (5) DiscovEHR; (6) Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE); (7) Trøndelag Health study (HUNT); (8) Mayo Vascular Disease Biorepository (Mayo VDB); (9) MVP; (10) NZ AAA Genetics Study; (11) Penn Medicine biobank (PMBB); (12) Triple A Barcelona Study (TABS); (13) UKAGS and Viborg Vascular (UKAGS+VIVA); (14) UKBB (Supplementary Fig. 16). All research participants provided informed consent and local IRB approval was obtained. See Supplementary Note for a description of discovery cohorts, recruitment, case–control selection, genotyping, imputation and GWAS methods. A central level quality control (QC) was performed on summary statistics from discovery cohorts. QQ plots (Supplementary Fig. 1) and genomic control (GC) lambda were calculated for each cohort (Supplementary Table 1). Cohorts that reported variants in hg38 version were liftover to hg19 version. Cohorts that reported odds ratios (ORs) were converted to β /effect estimates using $\log(\text{OR})$. We checked the consistency of effect estimates in nine index variants that were reported in a study discussed in ref. 12. Although we observed some heterogeneity, the effect estimates were generally consistent among well-powered studies (Supplementary Fig. 2). Variants with minor allele count of 3 and imputation $r^2 < 0.3$ were excluded from individual summary statistics.

Meta-analysis and sensitivity analyses

Meta-analysis of 17 discovery cohort summary statistics was performed by METAL⁵⁰ in s.e. mode with GC correction. After meta-analysis, variants that were present in only one cohort were excluded from downstream analysis. For sensitivity analyses, meta-analysis summary statistics were generated in the same approach, leaving one cohort out.

Definition of loci

Independent loci were defined as variants >1 Mb and >0.25 cM apart with at least one genetic variant associated with AAA at a genome-wide significance threshold of $P < 5 \times 10^{-8}$. Index variants are the variants with the lowest association P value in every locus. Index variants were tested for independence using GCTA COJO⁵¹ (cojo-joint) as described below.

External replication cohorts

We used three external cohorts for the replication of 121 loci identified in the meta-analysis. We obtained publicly available AAA summary statistics (2,434 cases and 288,638 controls) from FinnGen (https://r7.finnngen.fi/pheno/19_ABAORTANEUR). Additionally, we used two PRS validation sets (Supplementary Note) for this purpose. In loci where index variants were not present in external cohorts, we used variants that are in linkage disequilibrium (LD; >0.8) with index variants. For 103 loci, we could find index/LD variant in >1 cohort. We performed a meta-analysis for these variants using METAL⁵⁰ in s.e. mode. For 18 loci, we reported association statistics from FinnGen only.

Conditional analysis

To perform conditional analysis, we first defined the loci as ± 1 Mb from each of the 121 index SNPs. GCTA COJO⁵¹ and specifically the cojo-cond function was performed iteratively using a reference panel created from individuals in PMBB that represented the demographics of AAAgen (17:1 EUR to AFR ancestry). Iterations were performed at each locus until a minimum number of independently, genome-wide significant SNPs were identified. The maximum number of iterations performed was 4 at the rs10455872 locus. Next, we performed a joint analysis of

variants using cojo-joint with the same reference panel and excluded variants that were not genome-wide significant in the joint analysis.

Effect estimates for PRS

A PRS represents an individual's risk of a given disease conferred by the sum of the effects of many common DNA sequence variants. A weight is assigned to each genetic variant based on its strength of association with disease risk. Individuals are then additively scored in a weighted fashion based on the number of risk alleles they carry for each variant in the PRS. To calculate PRS, we used PRSs⁵² that calculates posterior SNP effect estimates or weights from original GWAS effect estimates using a Bayesian approach. We used default parameters of PRSs, allowing the method to generate the global shrinkage parameter ϕ through a Bayesian approach. PRSs use information from an external LD reference panel for this calculation. PRSs calculated posterior SNP effect sizes using a precomputed LD reference panel from EUR ancestry (ldblk_1kg_eur.tar.gz). These effect estimates were used to calculate AAA PRS of individuals in validation cohorts using PLINK2 --score command⁵². Validation cohorts for PRS are described in the Supplementary Note.

Cox proportional hazards model

We performed another meta-analysis without UKBB by METAL⁵⁰, followed by the calculation of PRS weights by PRSs⁵², as described above. The UKBB hospital registry data and cause of death data up to March 2020 were used to test the predictive performance of the AAAgen PRS using Cox proportional hazards models. The PRS was adjusted with four first PCs and inverse normalized for the analysis. The analysis only included the white British subset due to the low number of AAA cases in the other ancestries. All variables used in the different models are listed in the Supplementary Table 4b. The baseline of the model was set to the individuals' clinical assessment date. The first occurrence of International Classification of Diseases (ICD)9 codes 441.3 and 441.4 or ICD10 codes I71.3 and I71.4 were recorded together with the date of diagnosis for all AAA cases. Ten-year survival was modeled with follow-up time as the time scale. Prevalent cases ($n = 213$) were excluded from the analyses and individuals who deceased during the follow-up for other causes than AAA were censored. The final analysis included 838 incident AAA cases and 329,983 noncases with median follow-up time of 5.04 and 10.0, respectively. All Cox models were fitted using the R function `coxph()`. We further tested the models for optimism, and optimism-corrected C-indexes were calculated using R package `rms` function `validate()` with `method="boot"` and 100 repetitions. The model fit of the nested Cox models was compared using likelihood ratio test implemented in R with function `anova()`.

Gene-set enrichment

We performed gene-set enrichment analysis using DEPICT¹⁵. DEPICT uses reconstituted gene sets, consisting of 14,462 gene sets obtained from multiple sources and reconstituted using 77,840 publicly available microarray expression datasets. In the reconstituted gene sets, every gene in the human genome is assigned a z score for membership in the set. Using genes from GWAS loci, DEPICT calculates an enrichment P value for reconstituted gene sets. We used AAA summary statistics and clumping with a threshold of 5×10^{-8} as input to DEPICT. From the output, gene sets with $\text{FDR} < 0.01$ and P value $< 10^{-5}$ are listed in Supplementary Table 5. We identified 17 representative gene sets from this list. Similarity among gene sets (100 genes per gene set) was calculated using the Jaccard index. The similarity matrix was then used to identify the 'exemplar' gene sets by affinity propagation algorithm, implemented in R⁵³. These 'exemplar' gene sets are highlighted in Fig. 2a as the representative gene sets.

Tissue enrichment

Calculation of enrichment in specific tissue types was done by stratified LDSC¹⁶, a method for partitioning heritability. Using GWAS summary

statistics and tissue-specific chromatin marks, this method calculates the enrichment of per-SNP heritability. First, hapmap3 variants with $MAF \geq 0.01$ were obtained from the AAA summary statistics using `munge_sumstats.py`. Then, the analysis was performed using the `--h2-cts` option in LDSC. We reported P values of enrichment of per-SNP heritability in various chromatin marks from ENCODE and Roadmap Epigenome.

Cell type enrichment

Processing of scRNA sequencing data from the aorta is described in ref. 17. Calculation of enrichment in specific cell types using scRNA-seq data was performed using RolyPoly⁴⁸. RolyPoly uses a regression-based polygenic model to prioritize relevant cell types from GWAS summary statistics and scRNA-seq data. Average expression per cell type was obtained by using Seurat⁴⁴ `AverageExpression()` function. This generates a matrix with genes as rows and cell types as columns. Columns were normalized using `normalize.quantiles()`, and rows were normalized using `scale()` function in R. Because RolyPoly does not work with negative values, we used the absolute values for each entry. To link gene expression with GWAS variants, we used block annotation of 25 kb around the gene's start. For LD statistics, we used 1000 Genomes Phase 3 data precomputed by RolyPoly. We ran the function `rolypoly_rol()` with 200 bootstrap iterations. P values from the bootstrap analyses were reported.

Identification of protein-altering variants

First, we identified variants that are in LD (>0.8) with index variants using 42,119 unrelated EUR individuals from CHIP + MGI. Variant effect predictor (VEP)⁴⁵ was used to predict the molecular consequences of these variants. Genes with at least one variant (index or in LD > 0.8) altering amino acid (missense variant) from VEP output were reported. We observed 21 loci with such genes (Supplementary Table 2). We did not observe any gene with stop-gained or frameshift variants.

Genes causing related monogenic phenotypes

A list of 53 genes curated in ref. 28 that potentially causes monogenic form of heritable TAA and dissection was incorporated. For a range of related/risk factor phenotypes and disorders (Supplementary Tables 9 and 10), we obtained ClinVar database⁴⁶ entries with pathogenic or likely pathogenic variants on 23 June 2021. From these entries, genes (either start or end) that are within 1 Mb of index variant were incorporated. We found 48 loci with at least one gene from these two datasets.

Polygenic priority score (PoPS) for gene prioritization

We used PoPS³⁷, a similarity-based gene prioritization method that uses a large set of publicly available RNA sequencing, curated pathway annotation and predicted protein–protein interaction datasets. PoPS was developed with the assumption that causal genes share similar functional characteristics. First, PoPS calculates gene level association statistics from GWAS variant level association statistics and MAGMA gene annotations. Second, features are selected based on precomputed statistics from public resources. Finally, PoPS computes a score for each gene. Based on these scores, for each genome-wide significant locus, we ranked the genes within 1 Mb (either direction) of the index variant and reported the gene with the highest score as the gene prioritized by PoPS. Of 121 loci, 111 loci had at least one gene with a score in the top 10% of PoPS (Supplementary Table 8).

Expression quantitative trait loci (eQTL) colocalization

We performed colocalization analyses using the R package `coloc`⁴⁸. `Coloc` performs an approximate Bayes factor analysis with association statistics. The function `coloc.abf()` was used to calculate the posterior probabilities for the following: (H0) no association with either trait; (H1/H2) association with one of the two tested traits; (H3) association for both traits but different causal variants and (H4) association for

both traits with the same causal variant. A high posterior probability for H4 (PP4) indicates colocalization of the two trait associations. Colocalization was performed with eQTLs in aorta, liver, whole blood, adipose subcutaneous and visceral omentum from The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project v8 (ref. 20). Variants within 500 kb in either direction of GWAS index variants were extracted for the analyses. A threshold of PP4 > 0.5 was used as evidence of colocalization for identifying candidate genes at stage 1 of gene prioritization. This analysis identified 82 loci with at least one gene (Supplementary Table 7). In Supplementary Table 7, we also listed genes with stronger colocalization evidence (PP4 > 0.8).

TWAS

We used the paradigm of TWAS which performs gene-based association tests. These methods are used to test the association between gene expression predicted by *cis*-eQTLs and phenotype. The MetaXcan package⁴⁹ was used to run TWAS with AAA summary statistics. Briefly, we used GWAS tools from the MetaXcan package for summary statistics harmonization and imputation. The imputation step imputes missing GWAS variants using present GWAS variants and the GTEx genotypes. Next, we ran SPrediXcan with the imputed variants and the MASHR expression model (eQTL) of the aorta, liver, whole blood, adipose subcutaneous and visceral omentum from GTEx v8 (ref. 20). For each tissue, significance threshold was decided with correction for multiple testing ($0.05/\text{number of genes}$). This analysis identified 75 loci with at least one gene by TWAS (Supplementary Tables 6 and 7).

Details of gene prioritization indicators at stage 2

In total, we obtained 523 candidate genes from 121 loci using five indicators at stage 1. At stage 2, these 523 genes were queried in three other datasets to obtain evidence of additional indicators. (1) We used a trio of datasets^{60,61} (unpublished data: GSE197748) examining gene transcriptional profiling in two mouse models of AAA (AngII infusion in *ApoE*^{−/−} mice and aortic PPE infusion in C57BL/6J mice), specifically those comparing sham/control aortic gene expression versus expression in AAA aortic tissue in experiments featuring 10-week-old male and female mice. Of the 523 candidate genes, 214 demonstrated differential expression in the mouse AAA gene set (Supplementary Table 11). (2) Expression in human abdominal aortic tissue (AAA versus control) from ref. 62 where 79 genes with $q < 0.05$ were included as supported by this indicator (Supplementary Table 12). (3) Related phenotypes observed in mouse knock-outs for candidate genes. We queried data from the Mouse Genome Informatics database and International Mouse Phenotyping Consortium to identify genes for which knockout mice had been reported to have aortic phenotypes consistent with AAA. This generated additional support for five genes in this approach (Supplementary Table 13).

Gene expression by qPCR

The study was approved by the Ethical Committee of Investigación Clínica del Hospital Santa Creu i Sant Pau. Written informed consent was obtained from all patients. The study conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. All patients underwent surgery at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Samples were obtained from the remaining mid-infrarenal aortic wall after exclusion and prosthetic replacement of AAA. Normal aortas were obtained from healthy aorta from multiorgan donors, and samples were also taken from the midportion of the infrarenal abdominal aorta during organ collection. When a luminal thrombus was present, it was separated before the aorta biopsy was taken and aortic tissue was washed twice with cold PBS. A portion of each sample was placed in an RNAlater solution (Qiagen GmbH) and stored at 4 °C for 24 h before long-term storage at −80 °C until further processing for RNA isolation. Further information can be found in ref. 21. Tissues were homogenized in the FastPrep-24 homogenizer and Lysing Matrix D tubes (MP Biomedicals). RNA was extracted using Trizol

(Invitrogen) following the manufacturer's instructions. cDNA was prepared by reverse transcribing 1 µg RNA with a High-Capacity cDNA Archive Kit with random hexamers (Applied Biosystems). mRNA expression of the selected genes was studied by real-time PCR in an ABI Prism 7900HT using predesigned validated assays (TaqMan Gene Expression Assays; Applied Biosystems) and universal thermal cycling parameters. Relative expression was expressed as transcript/β-actin ratios.

Genetic correlation

Genetic correlations between AAA and other traits were calculated using cross-trait LDSC⁶³. This method relies on GWAS summary statistics to estimate the genetic correlation between pairs of traits. The GWAS summary statistics were filtered to identify genetic variants included in the HapMap3 reference panel. Cross-trait LDSC was then performed using ldsc v.1.0.1 using the default EUR ancestry LD panel.

PheWAS analysis

We performed a logistic-regression-based PheWAS of 121 independent variants against the entirety of the MRC-IEU open GWAS project⁴⁹. The full summary statistics were then filtered to exclude the following phenotypes: methylation quantitative trait locus (mQTLs), pQTLs, eQTLs, sex-specific GWAS and non-EUR and nonmixed ancestry GWAS. Furthermore, the full summary statistics were filtered to GWAS studies that contained 50 or more cases. When the trait was measured at multiple locations (that is, right and left arm), only results from one side were queried. For replicate phenotypes, the largest study of that phenotype was chosen. PheWAS results for each independent variant were considered significant if they passed a Bonferroni-corrected threshold for 161,535 (121 variants and 1,335 phenotypes) tests conducted. After calculating the node and edge maps using NETMAGE⁶⁴, only connections that represent a weight of >3 SNPs were used to make the graph more interpretable. Raw network statistics were calculated in Gephi⁶⁵ including modularity or cluster ID using details in ref. 66. This method works to create modules that minimize the number of edges that enter and leave the module. The granularity of the definition of the modules or resolution can be adjusted, with lower resolution generating a higher number of modules. Our optimization efforts led us to set the resolution parameter as 0.561 generating seven distinct modules. Colocalization analysis with the largest available GWAS of lipid³¹, blood pressure³² and smoking³³ traits was performed by coloc³⁸, as described in the eQTL colocalization section.

Mendelian Randomization (MR)

Genetic associations between lipoprotein fractions (exposure) and AAA outcome were tested initially using inverse-variance weighted MR for a single lipid exposure and then using the MR-BMA methodology for multivariable models³⁴. MR-BMA is an extension of multivariable MR using a Bayesian variable selection method in an effort to identify likely causal risk factors among correlated exposures. In the primary analysis, the instrumental variables consisted of independent genetic variants ($r^2 < 0.001$ based on 1000 Genomes⁶⁷ EUR ancestry Reference Panel) associated with any major lipoprotein-related traits (ApoB, LDL-C, HDL-C, TG, ApoA1 and non-HDL-C) at genome-wide significance in the UKBB based on 361,194 EUR-ancestry participants as previously described⁶⁸ (Supplementary Table 23). Given the substantial correlation between the non-HDL-C and LDL-C lipid fractions ($r^2 > 0.9$), the following two separate models were used for analysis: one containing LDL-C, HDL-C, ApoA1, ApoB and triglycerides ($n = 519$ independent genetic variants), and another substituting non-HDL-C for LDL-C ($n = 450$ independent genetic variants; Fig. 6a). The subsequent MR-BMA analysis was completed using AAA GWAS summary statistics from the current study. Variable selection was based on marginal inclusion probabilities for which an empirical permutation procedure was used to derive P values. The Nyholt procedure of effective tests was used to account for the strong correlation among the lipoproteins, with

a multiple testing-adjusted P value of $P = 0.05$ set as the significance threshold⁶⁹. Further details of statistical analysis are described in the Supplementary Note.

Proteome-wide MR

To identify possible therapeutic targets for AAA, we performed a proteome-wide MR analysis using high-confidence *cis*-acting genomic instruments for circulating plasma proteins passing pleiotropy and consistency filters as previously described⁷⁰. In brief, variants were selected that were associated with any protein at genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$). For this analysis, we focused only on *cis*-pQTLs previously classified as having the highest relative level of reliability ('Tier 1' as defined in ref. 70). After excluding the major histocompatibility complex region, LD clumping to identify instruments composed of independent pQTLs was performed using the TwoSampleMR package⁷¹ with an r^2 threshold of < 0.001 . After restricting to 717 circulating proteins with overlapping proteomic and genomic data (Supplementary Table 27), we performed a pQTL screen as follows: (1) for exposure-outcome pairs with two or more available genetic instruments as proxies for the exposure, inverse-variance weighted MR was performed; (2) when only a single genetic proxy for the exposure was present, Wald-ratio MR was performed. We set a Benjamini-Hochberg FDR < 0.05 for statistical significance. For each protein-AAA association in *cis*-pQTL-MR above, we performed colocalization to provide supporting evidence for causal associations among traits. Colocalization was performed using HyPrColoc⁷².

Pcsk9^{-/-} mice and AAA progression

All animal protocols were approved by the Administrative Panel on Laboratory Animal Care at Stanford University (<http://labanimals.stanford.edu/>) and the VA Palo Alto Health Care System Institutional Animal Care and Use Committee and followed the National Institutes of Health and US Department of Agriculture Guidelines for Care and Use of Animals in Research. Male mice (wild-type and *Pcsk9*^{-/-} mice on a C57BL/6J background) were purchased from the Jackson Laboratory.

PPE infusion model

The PPE infusion model to induce mouse AAA was performed as previously described at 10 weeks of age³⁹. The proximal and distal aorta were temporarily ligated or clamped, followed by an aortotomy above the iliac bifurcation. A catheter was used to infuse the aorta for 5 min at 120 mmHg with saline containing type I PPE (2.5 U ml⁻¹; Sigma-Aldrich), and the aortotomy was then repaired. The induced AAA aortic segment (between the left renal artery and the bifurcation) was collected at 28-d postsurgery.

Lipid measurements

Plasma cholesterol, LDL and HDL levels were measured at Stanford Animal Diagnostics Laboratory on the Siemens Dimension EXL200/LOCI analyzer.

Aortic diameter measurements by ultrasound imaging

At baseline and 3, 7, 14, 21 and 28 d after aneurysm induction, B-mode ultrasound imaging was performed on the operated mice to assess the AAD as previously described³⁹.

Mouse AAA model statistical analysis

Data are presented as means $\pm$ s.e.m. Level of significance was determined using the Mann-Whitney test. Shapiro-Wilk test was performed to test normality. A P value < 0.05 was considered statistically significant.

Reporting summary

Further information on research design is available in the Nature Portfolio Reporting Summary linked to this article.

Data availability

Meta-analysis summary statistics and PRS weights are available at <https://csg.sph.umich.edu/willer/public/AAAGen2023/>. Unpublished mouse transcriptome data are available at Gene Expression Omnibus (GSE197748). Due to stipulations of the IRB, AAA bulk RNA-seq data are only available directly from the authors (isurakka@med.umich.edu) and will be provided to qualified investigators with appropriate IRB approval and materials transfer agreement.

Code availability

Software tools used for discovery cohort GWAS are outlined in the Supplementary Note. Publicly available software tools were used to perform meta-analysis and downstream analysis. These tools include METAL 2011-03-25 (<http://csg.sph.umich.edu/abecasis/Metal/>), PRSCs v1.0.0–April 11, 2020 (<https://github.com/getian107/PRSCs>), GCTA 1.92.1 (<https://yanglab.westlake.edu.cn/software/gcta/>), DEPICT version 1 rel194 (<https://github.com/perslab/depict>), LDSC v1.0.0 (<https://github.com/bulik/ldsc>), RolyPoly (<https://github.com/dcalderon/rolypoly>), VEP (<https://useast.ensembl.org/info/docs/tools/vep/>), PoPS v0.2 (<https://github.com/FinucaneLab/pops>), Coloc v3.2.1 (<https://cran.r-project.org/web/packages/coloc/>), MetaXcan v0.7.5 (<https://github.com/hakym-lab/MetaXcan>), Gephi (<https://github.com/gephi/gephi>), MR-BMA v2021-10-05 (https://github.com/verena-zuber/demo_AMD), TwoSampleMR v0.5.6 (<https://mrcieu.github.io/TwoSampleMR/>) and HyPrColoc v2021-07-23 (<https://github.com/jrs95/hyprcoloc>).

References

50. Willer, C. J., Li, Y. & Abecasis, G. R. METAL: fast and efficient meta-analysis of genomewide association scans. *Bioinformatics* **26**, 2190–2191 (2010).
51. Yang, J., Lee, S. H., Goddard, M. E. & Visscher, P. M. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am. J. Hum. Genet.* **88**, 76–82 (2011).
52. Purcell, S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* **81**, 559–575 (2007).
53. Bodenhofer, U., Kothmeier, A. & Hochreiter, S. APCluster: an R package for affinity propagation clustering. *Bioinformatics* **27**, 2463–2464 (2011).
54. Satija, R., Farrell, J. A., Gennert, D., Schier, A. F. & Regev, A. Spatial reconstruction of single-cell gene expression data. *Nat. Biotechnol.* **33**, 495–502 (2015).
55. McLaren, W. et al. The Ensembl variant effect predictor. *Genome Biol.* **17**, 122 (2016).
56. Landrum, M. J. et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* **46**, D1062–D1067 (2018).
57. Weeks, E. M. et al. Leveraging polygenic enrichments of gene features to predict genes underlying complex traits and diseases. *Nat. Genet.* **55**, 1267–1276 (2023).
58. Giambartolomei, C. et al. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics. *PLoS Genet.* **10**, e1004383 (2014).
59. Barbeira, A. N. et al. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics. *Nat. Commun.* **9**, 1825 (2018).
60. Spin, J. M. et al. Transcriptional profiling and network analysis of the murine angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm. *Physiol. Genomics* **43**, 993–1003 (2011).
61. Mægddefessel, L. et al. miR-24 limits aortic vascular inflammation and murine abdominal aneurysm development. *Nat. Commun.* **5**, 5214 (2014).
62. Biros, E. et al. Differential gene expression in human abdominal aortic aneurysm and aortic occlusive disease. *Oncotarget* **6**, 12984–12996 (2015).

63. Bulik-Sullivan, B. K. et al. LD score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat. Genet.* **47**, 291–295 (2015).
64. Sriram, V. et al. NETMAGE: a human disease phenotype map generator for the network-based visualization of phenome-wide association study results. *GigaScience* **11**, giac002 (2022).
65. Bastian, M., Heymann, S. & Jacomy, M. Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks. *Proceedings of the International AAAI Conference on Web and Social Media* Vol. 3, pp. 361–362 (2009).
66. Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R. & Lefebvre, E. Fast unfolding of communities in large networks. *J. Stat. Mech.* **2008**, P10008 (2008).
67. 1000 Genomes Project Consortium et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* **526**, 68–74 (2015).
68. Levin, M. G. et al. Prioritizing the role of major lipoproteins and subfractions as risk factors for peripheral artery disease. *Circulation* **144**, 353–364 (2021).
69. Nyholt, D. R. A simple correction for multiple testing for single-nucleotide polymorphisms in linkage disequilibrium with each other. *Am. J. Hum. Genet.* **74**, 765–769 (2004).
70. Zheng, J. et al. Phenome-wide Mendelian randomization mapping the influence of the plasma proteome on complex diseases. *Nat. Genet.* **52**, 1122–1131 (2020).
71. Hemani, G. et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenotype. *eLife* **7**, e34408 (2018).
72. Foley, C. N. et al. A fast and efficient colocalization algorithm for identifying shared genetic risk factors across multiple traits. *Nat. Commun.* **12**, 764 (2021).

Acknowledgements

This work was supported by funding from Health Research Council of New Zealand (awards 14/155, 17/402, 20/144 to G.T.J.), British Heart Foundation (grants CS/14/2/30841 and RG/18/10/33842 to M.B.), Veterans Administration Office of Research and Development (I01-BX003362) and Tobacco-Related Disease Research Program (T29IR0636 to P.S.T.), the National Institutes of Health (NIH; R35-HL135824-03 and R01-HL142023-02 to C.J.W., R01-HL166991 to S.M.D.). A.H.C. is supported by the Independent Research Fund Denmark (0134-00363B) and the Novo Nordisk Foundation (NNF20OC0065799). C.A.H. is supported by the NIH/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Institutional Training Grant (T32HL098049) and the Propel Postdoctoral Scholars Program of the Stanford University School of Medicine. C.G. is funded by the British Heart Foundation under grants CS/14/2/30841 and RG/18/10/33842. D.G. is supported by the British Heart Foundation Center of Research Excellence (RE/18/4/34215) at Imperial College. D.K. is supported by the Department of Veterans Affairs (IK2BX005759-01), the American Heart Association (23SCEFA1153369), and the Baszucki Research Initiative provided to Stanford Vascular Surgery. J.M.S. is supported by the Tobacco-Related Disease Research Program (T31IR1845). I.J.K. is funded by grants HG06379 and HG11710 from the National Human Genome Research Institute and K24HL137010 from the NHLBI. K.B. and S.B. acknowledge the Novo Nordisk Foundation (grants NNF17OC0027594 and NNF14CC0001). K.L.S. is supported by Wellcome Trust Doctoral Training Program reference 222959/Z/21/Z. M.S.-L. is supported by a Miguel Servet contract from the ISCIII Spanish Health Institute (CP17/00142) and cofinanced by the European Social Fund. M.G.L. is supported by the Institute for Translational Medicine and Therapeutics of the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania and the NIH/NHLBI National Research Service Award postdoctoral fellowship (T32HL007843). O.D. is supported by the Mayo Clinic Clinician Investigator training program. S.W.v.d.L. is funded through EU H2020 TO_AITON (grant 848146), has received Roche funding for unrelated work and would like to thank the support of the

Netherlands CardioVascular Research Initiative of the Netherlands Heart Foundation (CVON 2011/B019 and CVON 2017-20: generating the best evidence-based pharmaceutical targets for atherosclerosis (GENIUS I&II)), the ERA-CVD program 'druggable-MI-targets' (grant 01KL1802) and the Leducq Foundation 'PlaqOmics'. S.B. is supported by a Sir Henry Dale Fellowship jointly funded by the Wellcome Trust and the Royal Society (204623/Z/16/Z). This research was funded by the United Kingdom Research and Innovation Medical Research Council (MC_UU_00002/7) and supported by the National Institute for Health Research Cambridge Biomedical Research Center (BRC-1215-20014). The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the National Institute for Health Research or the Department of Health and Social Care. S.K.G. is supported by NIH (grant R35HL161016), the Department of Defense and the University of Michigan A. Alfred Taubman Institute. S.M.D. is supported by a Career Development Award (IK2-CX001780) from the US Department of Veterans Affairs Clinical Science Research and Development Service. Y.H.R. is supported by the Dean's Postdoctoral Fellowship from the Stanford University School of Medicine. Y.E.C. is supported by NIH (grant R01-HL109946). This publication does not represent the views of the Department of Veteran Affairs or the US Government.

Author contributions

T.R., D.K., M.G.L., I.S., G.T.J., M.J.B., P.S.T., C.J.W. and S.M.D. were responsible for the study design, interpretation of results and drafting of the manuscript. I.S., G.T.J., M.J.B., P.S.T., C.J.W. and S.M.D. oversaw the study's supervision and funding. T.R., D.K., M.G.L., J.M.S., N.L.T., C.G., V.Z., F.S., S.B., D.G., M.S.-L., L.C.T., K.G., I.S., G.T.J., M.J.B., P.S.T., C.J.W. and S.M.D. conducted the meta-analysis, QC and downstream analysis. J.M.S., Y.H.R., A.D., C.A.H. and P.S.T. performed the mouse experiment. T.R., D.K., C.G., W.E.H., I.H.L., S.S.V., A.E.L., G.E., G.T., S.E.G., O.D., J.W.P., R.L.J., F.P.-V., J.B.N., B.N.W., B.M.B., J.D., O.P., L.C.J., T.L.E., D.L., K.B., S.B., R.L.J., M.T.G.-B., J.Z., L.M.R., R.L., A.H., A.W., K.M., J.S.L., L.M.O., E.S., G.O., C.P.N., K.L.S., J.A.v.H., S.W.v.d.L., J.v.S., M.C., F.M.D., R.W., J.E.G., J.L.E., D.M.C., P.K.H., S.K.G., Y.E.C., W.G., J.S.P., N.P., O.B.P., C.E., W.T., K.H., D.G., S.G., U.T., H.H., K.S., M.A.F., A.B., I.J.K., M.D.R., A.H.C., K.K.I., N.E., H.S., S.R.O., H.B., H.U., M.S.-L., I.S., G.T.J., M.J.B., P.S.T., C.J.W. and S.M.D. were responsible for the data collection and analysis of the discovery cohort. All authors were involved in editing and the final review of the manuscript.

Competing interests

A.E.L. is an employee of Regeneron Genetics Center and a shareholder of Regeneron Pharmaceuticals. A.B. is an employee of Regeneron Genetics Center and a shareholder of Regeneron Pharmaceuticals. C.J.W. is currently employed by Regeneron Pharmaceuticals, but scientific input to this manuscript occurred prior to employment at Regeneron Pharmaceuticals. D.K. is a scientific advisor and reports consulting fees from Bitterroot Bio, Inc unrelated to the present work. D.L. is an employee of Regeneron Genetics Center and a shareholder of Regeneron Pharmaceuticals. D.G. is employed part-time by Novo Nordisk. J.B.N. is employed by Regeneron Pharmaceuticals, unrelated to this work. J.A.v.H. is a consultant and/or proctor for Terumo Aortic, Cook Medical, Microport, WL Gore and Philips. M.A.F. is an employee of Regeneron Genetics Center and a shareholder of Regeneron Pharmaceuticals. M.R. is a member of the Scientific Advisory Board for CIPHEROME. S.E.G. is currently employed by Regeneron Pharmaceuticals. S.M.D. receives research support to the University of Pennsylvania from RenalytixAI and Novo Nordisk and personal consulting fees from Calico Labs, all outside the scope of the current research. S.B. has ownerships in Intomics A/S, Hoba Therapeutics Aps, Novo Nordisk A/S, Lundbeck A/S, ALK-Abello A/S and managing board memberships in Proscion A/S and Intomics A/S. The remaining authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01510-y>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Tanmoy Roychowdhury, Cristen J. Willer or Scott M. Damrauer.

Peer review information *Nature Genetics* thanks Stavroula Kanoni, Issei Komuro and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work. Peer reviewer reports are available. Peer reviewer reports are available.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

10.2 FINANÇAMENT I CONFLICTES D'INTERÈS

Per a la realització de l'estudi TAGA el projecte va ser finançat per ISCIII CP17/00142 i cofinançat amb fons FEDER.

L'estudi TABS ha estat finançat pels projectes PID2019-109844RB-I00 i PID2023-149864OB-I00 del Ministeri de Ciència i Innovació espanyol i pel projecte 202334-30-31 de la Fundació La Marató de TV3.

