Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic and environmental determinants of cardiometabolic health

Bos, M.M.

Citation

Bos, M. M. (2020, October 1). *Genetic and environmental determinants of cardiometabolic health*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/136917

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/136917

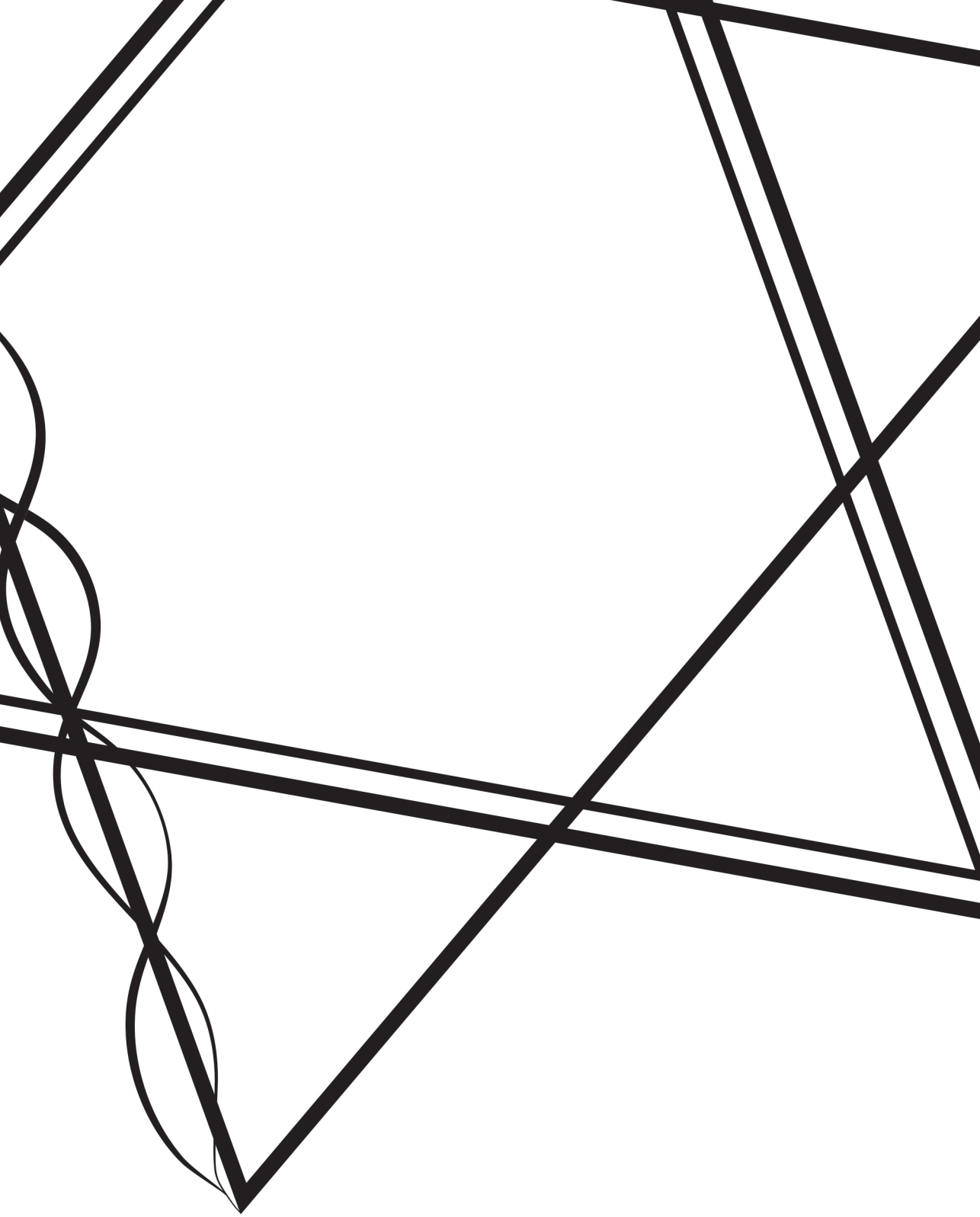
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

The handle http://hdl.handle.net/1887/136917 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bos, M.M.
Title: Genetic and environmental determinants of cardiometabolic health
Issue date: 2020-10-01



CHAPTER 7.2

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Als gevolg van de toenemende vergrijzing van de bevolking zijn leeftijdsgebonden ziekten enorm toegenomen. Hart- en vaatziekten zijn momenteel een van de belangrijkste doodsoorzaken. Daarnaast wordt wereldwijd een sterke stijging van de prevalentie van type 2 diabetes mellitus waargenomen. Naast obesitas, als een van de belangrijkste risicofactoren, zijn er meerdere genetische en niet-genetische factoren die samen het risico bepalen op het ontwikkelen van deze cardiometabole ziekten. Het is daarom van belang om te focussen op een beter begrip van de factoren die (causaal) geassocieerd zijn met cardiometabole ziekten. Dit proefschrift heeft tot doel het samenspel tussen genetische factoren en leefstijlfactoren (bv. slaap, voeding, lichamelijke activiteit) met cardiometabole en cardiovasculaire gezondheid te bestuderen.

In hoofdstuk 2 wilden we metabolieten identificeren die geassocieerd zijn met verschillende indices van vroege verstoringen in het glucosemetabolisme en de insulinegevoeligheid. Bij 233 niet-diabetici uit de Leiden Longevity Study hebben we getest of we verbanden konden vinden tussen metabolieten en metingen van het glucosemetabolisme en insulineresistentie. We herhaalden deze analyses in een ander cohort (de Nederlandse epidemiologie van Obesitas – NEO - studie) om de gevonden metabolieten te repliceren. Vervolgens testten we de gevonden associaties in mensen met diabetes mellitus. We hebben 12 metabolieten geïdentificeerd die geassocieerd waren met metingen van het glucosemetabolisme. Bovendien waren de gemiddelde concentraties in het bloed van vijf van deze metabolieten, tyrosine, alanine, valine, tryptofaan en alfaketoglutaarzuur, ook hoger bij personen met diabetes mellitus in vergelijking tot personen zonder diabetes mellitus. Deze resultaten kunnen het inzicht in de mechanismen die betrokken zijn bij de ziekte-etiologie verbeteren en daardoor bijdragen aan een verbeterde diagnostiek van de vroege metabole stoornissen die voorafgaan aan diabetes mellitus.

In de hoofdstukken 3.1, 3.2 en 3.3 hebben we de associatie van slaap met cardiometabole uitkomsten bestudeerd. Het is bekend dat zowel een korte als een lange slaapduur en een slechte slaapkwaliteit het glucosemetabolisme en de bloed- en levervetten niveaus kunnen beïnvloeden. Daarom wilden we het verband bestuderen tussen slaapduur en slaapkwaliteit met bloed- en levervetten in hoofdstuk 3.1 en met glucosemetabolisme en insulinegevoeligheid in hoofdstuk 3.2. Deze onderzoeken zijn uitgevoerd in het Nederlandse epidemiologie van obesitasonderzoek. Zelf gerapporteerde slaapduur en slaapkwaliteit werden verkregen met behulp van de Pittsburgh Sleep Quality Index-vragenlijst en de uitkomsten waren metingen van het lipidenprofiel, hepatisch triglyceridengehalte en glycemische eigenschappen. Vergeleken met gemiddelde slapers (7,0 uur slaap per nacht), hadden de kortste slapers (5,0 uur slaap per nacht) hogere niveaus van bloedvetten,

levervetten en insulineresistentie. Slechte slaapkwaliteit in vergelijking met goede slaapkwaliteit was geassocieerd met hogere triglyceridenwaarden in het bloed en een hogere insulineresistentie. Toen we in onze analyses echter rekening hielden met de body mass index en het risico op slaapapneu verdwenen al deze associaties. Daarnaast hebben we een Mendeliaanse randomisatie analyse uitgevoerd om de mogelijke causaliteit in de relatie van slaapduur met glucosemetabolisme en diabetes te testen. We hebben geen bewijs gevonden voor een oorzakelijk verband. Daarom concludeerden we dat eerder waargenomen cross-sectionele associaties tussen een kortere slaapduur en een slechtere slaapkwaliteit met een negatief lipidenprofiel en een hogere insulineresistentie kunnen worden verklaard door de body mass index en het risico op slaapapneu, in plaats van door een direct effect van slaap zelf. Vervolgens hebben we in hoofdstuk 3.3 getracht de biologische routes die leiden tot hogere bloedvetten voor zowel korte als lange slapers op te helderen. We hebben SNP-interactieanalyses uitgevoerd met korte en lange slaap in meer dan 125.000 individuen in een grote samenwerkingsomgeving (met name binnen de Cohorts for Heart and Aging Research in Genomics Epidemiology in de gen-omgevings interactie werkgroep). Er werden in totaal 59 nieuwe loci geïdentificeerd met betrekking tot lipiden in het bloed en we identificeerden slaapinteracties voor bekende lipide loci. Voor korte slaap werden de gevonden loci eerder beschreven in relatie tot adipositas en ontsteking en voor lange slaap in verband gebracht met neuropsychiatrische eigenschappen. Deze resultaten dragen bij aan ons begrip van de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan slaapgerelateerde nadelige gezondheidsresultaten.

Kandidaat-genstudies en genetische associatiestudies hebben aangetoond dat genetische variatie in het *APOE*-gen robuust wordt geassocieerd met meerdere cardiometabole ziekten en leeftijdsgebonden fenotypen. Er zijn echter grote verschillen in de schadelijke effecten van dit gen. In hoofdstuk 4.1 hebben we beschreven hoe een hogere inname van vis en meervoudig onverzadigde vetzuren (bijv. omega-3-vetzuren) en een hoger niveau van lichamelijke activiteit gunstig kunnen zijn bij het voorkomen van cognitieve achteruitgang en het ontstaan van hartaandoeningen bij dragers van het risico *APOE ε4*-allel. In hoofdstuk 4.2 hebben we deze hypothese getest in de grote Britse Biobank de "UK Biobank". Bovendien wilden we de aanwezigheid van een gen-omgevingsinteractie van fysieke activiteit, visinname en meervoudig onverzadigde vetzuurinname met *APOE* op hartaandoeningen onderzoeken. In een populatie van 344.092 Europese deelnemers zonder ziektegeschiedenis van hart- en vaatziekten op het moment van deelname aan de studie, hebben we waargenomen dat een hoger niveau van fysieke activiteit en een hogere inname van vette vis geassocieerd waren met een lager risico op nieuw beginnende hart- en vaatziekten. Een hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren was alleen geassocieerd met een lager risico op hart- en vaatziekten bij dragers van het risico-allel. We vonden geen bewijs voor

een formele gen-omgevingsinteractie bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. Deze resultaten geven aan dat een betere levensstijl voor alle *APOE*-dragers even effectief zou kunnen zijn bij het verminderen van het ontstaan van nieuwe hart- en vaatziekten.

Toenemend bewijs suggereert een verband tussen concentraties van schildklierhormoon in het bloed met insulineresistentie en diabetes mellitus. In de hoofdstukken 5.1 en 5.2 wilden we het mogelijk oorzakelijk verband tussen de schildklierhormoonstatus, het glucosemetabolisme en diabetes mellitus onderzoeken. Genetische varianten werden gebruikt in Mendeliaanse randomisatie-analyses om deze associaties relatief vrij van residuele verstoring en/of omgekeerde oorzakelijkheid te beoordelen. De genetisch bepaalde schildklierhormoonstatus was niet geassocieerd met glucosemetabolisme en evenmin met diabetes mellitus in hoofdstuk 5.1. In hoofdstuk 5.2 hebben we een nieuwe onderzoekspopulatie en een recentere set van genetische instrumenten gebruikt. Ook in deze studie was de schildklierhormoonstatus niet geassocieerd met diabetes mellitus. In een groep met een genetisch lagere body mass index was een hoger schildklierstimulerend hormoon (TSH) -niveau echter wel causaal geassocieerd met een lager risico op diabetes mellitus. Dit geeft aan dat er mogelijk een causaal verband bestaat tussen de schildklierhormoonstatus en diabetes mellitus, maar alleen bij personen met een lagere body mass index. Deze bevindingen suggereren een potentieel beschermend effect van TSH bij personen met een lage body mass index.

Dit proefschrift heeft nieuwe inzichten opgeleverd in verschillende associaties die potentieel belangrijk zijn voor de cardiometabole gezondheid. We moeten er echter rekening mee houden dat cardiometabole ziekten zeer complex zijn en dat meerdere routes samenwerken om de cardiometabole gezondheid te behouden. Dit buitengewone niveau van complexiteit vereist meer verfijnde benaderingen om ons inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan cardiometabole gezondheid en ziekte te verdiepen. Door bijvoorbeeld meer geavanceerde gegevensmodelleringstechnieken te gebruiken, kunnen verschillende soorten gegevens (bijv. klinische en omics) tegelijkertijd worden geanalyseerd. Wanneer deze methoden vervolgens worden gebruikt om individuele risico's voor het begin van de ziekte te voorspellen, kan dit van waarde zijn in gepersonaliseerde geneeskunde. Deze inspanningen kunnen in de toekomst leiden tot een zorgstelsel waarin het risico voor een individu (of groep individuen) voor bepaalde ziekten nauwkeuriger kan worden ingeschat. Uiteindelijk kunnen preventieve strategieën worden geïmplementeerd die specifiek zijn afgestemd op het genetische en/of metabolietenprofiel van een individu om zo verschillende cardiometabole ziekten effectiever te voorkomen en te behandelen. Dit kan daardoor resulteren in een vermindering van het effect van cardiometabole aandoeningen en leeftijdsgebonden ziekten bij de patiënt en bij de samenleving als geheel.