

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/92259> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Li, R.

Title: OMICS profiling of cardiometabolic diseases

Issue Date: 2020-05-26

SAMENVATTING

De toepassing van het meten van metabolieten (i.e., metabolomics) in een klinische setting vereist inzicht in de validiteit en betrouwbaarheid van deze metingen. In dit proefschrift, hebben we gebruik gemaakt van twee metabolomics platforms die commercieel beschikbaar zijn, namelijk de Biocrates Absolute*IDQ*[™] p150 assay, een platform gebaseerd op mass spectrometry (MS), en het Nightingale platform, gebaseerd op nucleair-magnetische resonantie (NMR) (1). Op basis van metabolieten gemeten met de Biocrates Absolute*IDQ*[™] p150 assay hebben wij twee predictiemodellen ontwikkeld voor type 2 diabetes (T2D); één met metabolieten gemeten in vastende toestand en één met metabolieten gemeten in postprandiale toestand. Het doel was met deze modellen mensen met prediabetes onder te verdelen in een hoog- en laag T2D risicogroep. Het model met de postprandiale metabolieten concentraties was vergelijkbaar met die met de vastende metabolieten concentraties wat betreft het stratificeren van personen als hoog-risico en laag-risico op het ontwikkelen van T2D (**Hoofdstuk 2**). Het model met de postprandiale metingen kon dit onderscheid in risicoclassificatie echter maken met minder metabolieten dan het model met de metingen in vastende toestand (vier postprandiaal gemeten metabolieten versus twaalf metabolieten gemeten na vasten). Het model gebaseerd op de respons op een maaltijd, gedefinieerd als het verschil tussen de postprandiale en vastende metabolieten concentraties, bestond uit andere metabolieten en kon tevens minder goed het risico op T2D voorspellen. In **Hoofdstuk 3** hebben we de onderliggende genetische basis voor de spiegels van metabolieten in vastende en postprandiale toestand onderzocht, gebruik makend van de Biocrates Absolute*IDQ*[™] p150 assay. Van de 38 eerder gerapporteerde “single nucleotide polymorfismen” (SNPs), die geassocieerd zijn met vastende metabolieten concentraties, bleken er 31 ook geassocieerd te zijn met postprandiale metabolieten concentraties. Dit geeft aan dat er een genetische overlap is in de regulatie van vastende en postprandiale metabolieten concentraties.

In **Hoofdstuk 4** bestudeerden we de biologische variabiliteit van 148 metabolieten gemeten in vastende en postprandiale toestand, met behulp van het Nightingale platform. Zowel variabiliteit op korte (<6 maanden) als op lange termijn (> 3 jaar) werd bepaald met herhaalde metingen. Wanneer we naar de korte termijn herhaalde metingen keken, dan hadden de postprandiale metabolieten concentraties een betere biologische reproduceerbaarheid, i.e. minder variabiliteit, dan de vastende metabolieten concentraties. Op de lange termijn vertoonden de vastende en postprandiale metingen vergelijkbare variabiliteit, wat aangeeft dat ook postprandiale metingen gebruikt kunnen worden voor biomarker onderzoek.

In **Hoofdstuk 5** hebben we een genomewijde associatie studie (GWAS) uitgevoerd in de NEO studie op zowel vastende als postprandiale metabolietenconcentraties, alsmede op de metabolietrespons op een maaltijd, gedefinieerd als het verschil tussen de postprandiale en vastende metabolietenconcentraties. In overeenstemming met **Hoofdstuk 3**, vonden we dat bij deze 148 metabolietenconcentraties de genetisch overlap tussen vastende en postprandiale metabolietenconcentraties aanzienlijk was. Bij de analyse van de metabolietrespons op een maaltijd, gebruik makende van twee modellen om voor de vastende metabolieten concentratie te corrigeren, namelijk "orthogonal nonlinear least squares (OrNLS)" en "linear mixed model" (LMM), vonden we dat de metabolietrespons een andere genetische oorsprong had dan de vastende en postprandiale metabolietenconcentraties. In zowel OrNLS als LMM vonden we dat rs10830963 in het melatonine receptor 1B gen (*MNTR1B*) geassocieerd was met de glucoserespons op een maaltijd. Aangezien melatonine een belangrijk hormoon is voor het slaap en circadiaans ritme, suggereert onze bevinding dat dit proces ook een rol speelt bij het verwerken van glucose na een maaltijd. In **Hoofdstuk 6**, voerden we een genomewijde associatie studie uit op de insulinerespons op een maaltijd. Uit de GWAS, gevolgd door ook functionele analyses *in vitro*, bleek dat rs505922 in het bloedgroep bepalende gen *ABO* geassocieerd was met insulinesecretie in de vroege fase. Deze bevindingen verklaren mogelijk deels de eerder gevonden associatie tussen dit gen en de ontwikkeling van T2D.

Verhoogde bloedsuikers en afwijkende lipidenwaarden in het bloed zijn veel voorkomende risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Echter de rol van deze risicofactoren bij het ontwikkelen van veneuze trombose (VT) is onduidelijk. In **Hoofdstuk 7**, bestudeerden wij of verhoogde bloedsuikers gemeten in vastende toestand in mensen zonder T2D geassocieerd waren met het risico op het krijgen van een eerste VT in een groot patiënt-controle onderzoek (de MEGA studie). Na correctie voor confounding, bleek geen van beiden geassocieerd met een verhoogd risico op een eerste VT. Het remmen van het eiwit CETP (cholesteryl ester transfer protein) verlaagd LDL-cholesterol en verhoogd HDL-cholesterol. Deze combinatie zou dus mogelijk gunstig zijn om hart- en vaatziekten te voorkomen. Een eerdere studie liet zien dat er een associatie was tussen genetische varianten in het *CETP* gen (Taq1B) en het ontwikkelen van VT. In **Hoofdstuk 8**, identificeerden we drie genetische varianten in het *CETP* gen die sterk geassocieerd waren met CETP concentraties. In **Hoofdstuk 9** onderzochten we door middel van een Mendeliaanse Randomisatie analyse of het verband tussen CETP en VT causaal is. Hierbij maakten we gebruik van de drie gevonden genetisch varianten in *CEPT* uit **Hoofdstuk 8**. Naast het onderzoeken of de drie gevonden genetisch varianten in *CEPT* geassocieerd waren met het risico op VT,

bekeken we ook de associatie tussen de drie gevonden genetisch varianten in *CEPT* en de spiegels van 22 stollingsfactoren in de MEGA studie. Alleen voor factor VII activiteit werd een zwakke negatieve associatie gevonden tussen genetisch bepaalde CETP concentraties en factor VII activiteit. Echter, dit effect op factor VII activiteit, vertaalde zich niet in een veranderd risico op het ontwikkelen van VT in dragers van de drie gevonden genetisch varianten in *CEPT*.