



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetics and life course epidemiology of cardiometabolic disease: towards personalized medicine

Ibi, D.

Citation

Ibi, D. (2023, February 21). *Genetics and life course epidemiology of cardiometabolic disease: towards personalized medicine*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3563968>

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/1887/3563968>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De wereldwijde toename van cardiometabole ziekten, die een groot deel van de wereldwijde niet-overdraagbare ziektelast veroorzaakt, is de afgelopen decennia aanzienlijk toegenomen. Ondanks de vooruitgang in het onderzoek naar cardiometabolische ziekten, blijven pogingen om cardiometabole ziekten met succes aan te pakken een uitdaging vanwege de complexe aard ervan. Dit benadrukt de behoefte aan effectievere preventieve en curatieve strategieën voor cardiometabolische aandoeningen. Met de studies die in dit proefschrift worden beschreven, wilden we inzicht krijgen in de onderliggende mechanismen van cardiometabolische aandoeningen, en de langdurige en cumulatieve blootstelling van de risicofactoren gedurende de levensloop, waardoor het zoeken naar betere preventieve en curatieve strategieën werd vergemakkelijkt. **Hoofdstuk 1** dient als een algemene inleiding tot cardiometabole ziekten, in het bijzonder tot het vetmetabolisme en obesitas, en tot de omgevings- en genetische factoren die het cardiometabolische risico gedurende de levensloop bepalen.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de genetica en dus onderliggende mechanismen van het lipidenmetabolisme tijdens zowel nuchtere als postprandiale (niet-nuchtere) toestanden, aangezien atherogene dyslipidemie een belangrijk onderdeel is van cardiometabole ziekte. Naast abnormaal verhoogde niveaus van lipoproteïne-cholesterol met lage dichtheid (LDL-C) en lage niveaus van lipoproteïne-cholesterol met hoge dichtheid (HDL-C), wordt atherogene dyslipidemie gekenmerkt door verhogingen van triglyceriden (TG) en triglyceridenrijke lipoproteïnen (TRL's), die belangrijke risicofactoren zijn voor hart- en vaatziekten, onafhankelijk van LDL-C. Dus naast medicijnen die LDL-C verlagen, zoals statines, zijn therapieën die TRL- en TG-waarden verlagen nodig voor CVD-preventie. Er zijn verschillende therapieën in ontwikkeling, die met name gericht zijn op LPL als een belangrijke speler in het TG-metabolisme. Hun bijdrage aan CVD-reductie in combinatie met statines is echter onduidelijk gebleven. Bovendien is het, hoewel het meeste van het huidige onderzoek gericht is op vasten, belangrijk om ook inzicht te krijgen in de mechanismen die betrokken zijn bij het postprandiale lipoproteïnenmetabolisme, aangezien we het grootste deel van de dag in een postprandiale toestand doorbrengen vanwege frequente voedselinname.

In **hoofdstuk 2** hebben we eerst een GWAS uitgevoerd op postprandiale TG-waarden 150 minuten na inname van een gemengde maaltijd en op nuchtere TG-waarden om als vergelijkingsbasis te gebruiken. Deze analyses toonden aan dat de belangrijkste loci/genen die nuchtere TG-niveaus beïnvloeden (zoals LPL, APOA1, APOE,

CLIP2 en GCKR) ook een belangrijke rol spelen bij het bepalen van postprandiale TG-niveaus, en de effecten van deze genen lijken vergelijkbaar te zijn op nuchtere en postprandiale niveaus. Aangezien postprandiale TG-niveaus sterk gecorreleerd zijn met nuchtere TG-niveaus, geven de genen die postprandiale TG-niveaus beïnvloeden geen duidelijk inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan het metabolische vermogen om met voedingsstimuli om te gaan. Daarom hebben we in **hoofdstuk 2** getracht genetische varianten te identificeren die de postprandiale TG-respons op een gemengde maaltijd bepalen, onafhankelijk van nuchtere TG-niveaus. Hiertoe hebben we een genoombrede associatiestudie (GWAS) uitgevoerd naar postprandiale TG-respons 150 minuten na de maaltijdconsumptie bij 5.630 deelnemers aan de Nederlandse studie Epidemiologie van Obesitas (NEO). We identificeerden rs7350789-A, in kaart brengend naar het hepatische lipase (LIPC) -gen dat codeert voor hepatische lipase, geassocieerd te zijn met een kleinere toename van TG-niveaus na een maaltijd. Vervolgens voerden we associatieanalyses uit van rs7350789-A met lipoproteïenprofielen, die aangaven dat het werkingsmechanisme van lipase in de lever bij het postprandiale TG-metabolisme verschilt van dat in de nuchtere toestand. Al met al hebben we geconcludeerd dat, in deze populatiegebaseerde studie, postprandiale TG-niveaus worden bepaald door dezelfde belangrijke genen die nuchtere TG-niveaus bepalen. LIPC draagt bij aan het postprandiale TG-metabolisme, onafhankelijk van nuchtere TG-spiegels, maar algemene variatie in LIPC is geen belangrijke bepalende factor voor postprandiale TG-spiegels.

Met behulp van Mendeliaanse randomisatiebenaderingen hebben recente studies gesuggereerd dat geneesmiddelen die LPL-gemedieerde lipolyse versterken, waarschijnlijk extra cardiovasculaire voordelen bieden naast bestaande LDL-C-verlagende middelen. Met een vergelijkbare aanpak probeerden we in **hoofdstuk 3** inzicht te krijgen in de onderliggende mechanismen achter deze waargenomen effecten, door de causale associaties tussen genetisch verlaagde TG-niveaus via het LPL-gen (als een proxy voor LPL-targeting-medicijnen) op het lipoproteïenmetabolisme te beoordelen, met of zonder de achtergrond van genetisch verlaagd LDL-C (een proxy voor LDL-C-verlagende medicijnen, zoals statines) bij 4.838 deelnemers aan de NEO-studie en 6.999 deelnemers aan de Oxford Biobank (OBB). We ontdekten dat TG-verlaging bovenop LDL-C-verlaging additieve gunstige effecten heeft op lipiden en lipoproteïnen in vergelijking met TG-verlaging of alleen LDL-C-verlaging, wat de eerder gerapporteerde aanvullende cardiovasculaire voordelen verklaart van LPL genetische varianten bovenop LDL-C-verlaging. We concludeerden dat, vanuit een klinisch perspectief, de farmacologische modificatie van LPL nuttig kan zijn als een extra doelwit voor CVD-preventie. Dit is van groot belang omdat bij sommige patiënten, ondanks optimale LDL-C-verlaging, een substantieel restrisico

op hart- en vaatziekten blijft bestaan, mogelijk veroorzaakt door verhoogde TG en TG-rijke lipoproteïnen.

Naast LPL is aangetoond dat verschillende LPL-modulatoren de circulerende TG-niveaus beïnvloeden en het risico op hart- en vaatziekten verminderen, maar hun effecten op het gedetailleerde lipoproteïneprofiel zijn nooit diepgaand bestudeerd. Opheldering van deze specifieke effecten kan inzicht verschaffen in het therapeutisch potentieel van LPL-modulatoren bij het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten. Daarom wilden we in **hoofdstuk 4** de rol onderzoeken van apolipoproteïne A-V, een natuurlijke activator van LPL en krachtige TG-regulator, op het lipidenmetabolisme. Hiertoe hebben we Mendeliaanse randomisatieanalyses uitgevoerd bij 309.780 deelnemers van Europese afkomst van de UK Biobank, waarbij we de effecten evalueerden van genetisch verlaagde TG-niveaus door apolipoproteïne A5 (APOA5)-gen alleen en/of LPL met of zonder een achtergrond van genetisch verlaagde LDL-C-waarden op CAD-risico. Vervolgens bestudeerden we de effecten van genetisch verlaagde TG-niveaus via APOA5 en LPL met meer dan 100 lipoproteïnemetingen in een gecombineerde steekproef van de Nederlandse Epidemiology of Obesity-studie (N=4.838) en de Oxford BioBank (N=6.999). Met de resultaten van deze analyses concludeerden we dat TG-verlaging via APOA5 extra gunstige effecten heeft op CAD-risico en het lipoproteïneprofiel bovenop TG-verlaging via LPL en LDL-C-verlaging, waarmee we apo A-V genetisch valideren als potentieel doelwit voor TG-reductie en primaire CAD-preventie. Bovendien suggereren onze resultaten dat hoewel LPL de belangrijkste route is via welke apo A-V TG-niveaus reguleert, andere mogelijke mechanismen betrokken kunnen zijn en in toekomstige studies verder moeten worden onderzocht.

Gebruikmakend van de lange follow-up van bijna 30 jaar van het Doentichem-cohort, maken we in het tweede deel van dit proefschrift van de gelegenheid gebruik om ons te concentreren op de cardiometabole en genetische risicoprofielen gedurende de levensloop bij verschillende generaties mannen en vrouwen. Zoals geïntroduceerd in **hoofdstuk 1**, is cardiometabole ziekte, hoewel deze zich gewoonlijk manifesteert op middelbare leeftijd of daarna, het resultaat van een multifactorieel ziekteproces, waarbij de effecten van genetica en een ongezonde levensstijl zich opstapelen met het ouder worden. Om de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze complexe eigenschap volledig te begrijpen, is inzicht in de dynamiek van de cardiometabole risicofactoren op verschillende tijdstippen in het leven dus van fundamenteel belang.

De omgeving waarin we leven, die een belangrijke bijdrage levert aan de obesitaspandemie en bijgevolg aan de cardiometabolische ziekte, is de afgelopen jaren meer obesogeen (obesitasbevorderend) geworden. Er is gemeld dat de blootstelling aan dergelijke obesogene omgevingen hoger is voor de jongere generaties in vergelijking met degenen die decennia geleden zijn geboren, wat bijgevolg zou kunnen leiden tot hogere percentages obesitas en cardiometabolische aandoeningen. In **hoofdstuk 5** wilden we beoordelen hoe de veranderende obesogene omgevingen verschillende generaties in Nederland beïnvloeden door de ontwikkeling van antropometrische metingen van obesitas en gerelateerde cardiometabolische risicofactoren (hypertensie, hypercholesterolemie, laag HDL-C, diabetes type 2 en ontsteking) te bestuderen. gedurende 26 jaar follow-up bij vier verschillende generaties (leeftijdsgroepen van 10 jaar) mannen en vrouwen van het Doetinchem-cohort (n=6314 bij baseline). De bevindingen van **hoofdstuk 5** toonden aan dat de jongere generaties op jongere leeftijd zwaarlijvigheid hadden, maar geen hogere niveaus bereikten op middelbare leeftijd en daarna. Deze verhoogde blootstelling aan obesitas was (nog) niet geassocieerd met een verhoogde prevalentie van cardiometabole risicofactoren. Echter, de jongere leeftijd van obesitas bij de jongere generaties resulteert in een verhoogde levenslange blootstelling aan obesitas, wat erop wijst dat de last van cardiometabole ziekten de komende jaren verder kan toenemen in Nederland. Bovendien hebben we in onze studie waargenomen dat obesitas toenam en cardiometabolische risicofactoren verslechterden met de leeftijd in alle generaties, wat kan bijdragen aan de last van cardiometabolische ziekten bij ouder wordende populaties.

Naast de levensstijl en omgevingsfactoren zijn er meerdere genetische varianten in verband gebracht met obesitas. Individuele variaties in lichaamsgewicht zijn echter niet constant gedurende de levensloop en kunnen worden toegeschreven aan de interactie van de genetische factoren met de veranderende obesogene omgeving. Daarom onderzochten we in **hoofdstuk 6** het temporele aspect van de genetische basis van obesitas, door GWAS-analyses uit te voeren op longitudinale maten van lichaamsgewicht bij specifieke leeftijdsgroepen van 30-70 jaar bij 4.619 mannen en vrouwen van het Doetinchem-cohort. In deze allereerste GWAS die werd uitgevoerd op longitudinale veranderingen in lichaamsgewicht tijdens het volwassen leven, ontdekten we dat sommige genetische varianten een stabiel effect hebben gedurende de levensloop, terwijl andere leeftijdsafhankelijk zijn. Meer specifiek ontdekten we dat de TOMM40-APOE-locus geassocieerd was met gewichtstoename bij jonge en middelbare volwassen individuen en met progressief gewichtsverlies na de leeftijd van 50 jaar. Interessant is dat de TOMM40-APOE-locus een gevestigde risicofactor is voor de ziekte van Alzheimer, wat suggereert dat het progressieve

gewichtsverlies dat we waarnamen na de leeftijd van 50, verband zou kunnen houden met de pathologische processen die ten grondslag liggen aan de ziekte van Alzheimer. Uit **hoofdstuk 6** concluderen we dat sommige genen een variabel effect kunnen hebben op het lichaamsgewicht gedurende de levensloop van een individu, en dat toekomstige studies, inclusief andere relevante omgevings- en leefstijlfactoren, nodig zijn om de complexe eigenschap van obesitas verder te ontleden.

Om dit proefschrift af te sluiten, bespreken we in **hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen en hun implicaties voor toekomstige preventieve en therapeutische strategieën voor cardiometabolische aandoeningen. Al met al heeft dit proefschrift ons een beter begrip opgeleverd van de pathofysiologie van cardiometabole aandoeningen en de lange termijn en cumulatieve effecten van de risicofactoren gedurende de levensloop van een individu.