



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Insight into the pathophysiology of cardiometabolic diseases using multiple omics approaches

Wang, W.

Citation

Wang, W. (2024, November 27). *Insight into the pathophysiology of cardiometabolic diseases using multiple omics approaches*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4169999>

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/1887/4169999>

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

Samenvatting

Ondanks uitgebreid onderzoek blijven er aanzienlijke hiaten in het begrip van de ontwikkeling van cardiometabole ziekten en daarmee in het ontwikkelen van preventieve mogelijkheden. In dit proefschrift trachten we een deel van de etiologie en pathofysiologie van cardiometabole aandoeningen te ontrafelen door potentiële (causale) risicofactoren en de interactie tussen genetische en omgevingsfactoren bij cardiometabole ziekten te onderzoeken met behulp van geavanceerde statistische en epidemiologische methoden.

In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht gepresenteerd van de achtergrond van cardiometabole ziekten, de relevante biologische concepten uitgelegd, en de gebruikte methodologie en de studiepopulaties beschreven die in dit proefschrift zijn gebruikt.

In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we ons gericht op de insulinegevoeligheid van metaboliëten in het bloed. Hoewel veel bekend is over de associaties van insuline niveaus met metaboliëten in met name individuen met insuline resistentie, is er relatief weinig bekend over de response van metaboliëten op insuline in niet-diabetische individuen. Deze response hebben we onderzocht door de niveaus van metaboliëten te vergelijken onder verschillende hyperinsulinemische niveaus, waarbij euglycemische omstandigheden werden gehandhaafd in niet-diabetische individuen van middelbare leeftijd. In deze studie vergeleken we de veranderingen in de concentraties van 151 metaboliëten metingen na infusie met lage en hoge dosis insuline ten opzichte van het startpunt van de studie, met behulp van regressie modellen voor herhaalde metingen. De resultaten lieten zien dat, vergeleken met het startpunt van de studie, de concentratie van 90 van de 151 metaboliëten veranderden na infusie met lage dosis insuline en de concentraties van 121 metaboliëten veranderden na infusie met hoge dosis insuline. Daarnaast vergeleken we de veranderingen in concentraties van metaboliëten na infusie met hoge dosis insuline met die na infusie met lage dosis insuline. We vonden dat sommige metaboliëten al bij lage dosis insuline-infusie hun maximale respons leken te bereiken, terwijl 99 van de 151 metaboliëten een aanvullende respons vertoonden bij hoge dosis insuline-infusie. In het bijzonder de aminozuren leucine, isoleucine, valine, glutamine en tyrosine vertoonden ten opzichte van de basislijn een sterke afname in concentratie na infusie met hoge dosis insuline vergeleken met de infusie met lage dosis insuline. Hieruit kunnen we concluderen dat

de insuline gevoeligheid van metaboliëten verschilt en dus dat deze metaboliëten verschillend worden beïnvloed bij de ontwikkeling van insulineresistentie. Deze bevindingen suggereren ook dat de respons op verschillende insulineniveaus waarschijnlijk orgaanspecifiek is, wat blijkt uit de veranderingen in metaboliëten na infusie met lage dosis insuline (primair van invloed op metaboliëten in de lever) en hoge dosis insuline (primair van invloed op metaboliëten in perifere weefsels). Voor patiënten kan dit aanvullende inzichten bieden in de fase van, of het type insulineresistentie en aldus kansen bieden voor een gepersonaliseerde interventie.

In **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift hebben we de relatie tussen mitochondriën in het bloed en type 2 diabetes (T2D) onderzocht. Mitochondriën zijn cruciaal voor de energieproductie van de cel en verstoring van deze functie kan zowel oorzaak als gevolg zijn van T2D. Als maat voor mitochondriële functie hebben we het aantal mitochondriële DNA kopieën (mtDNA-CN) in het bloed genomen en geassocieerd met T2D. Dit is gedaan met behulp van Cox proportionele regressiemodellen, waarbij we gecorrigeerd hebben voor confounders. We hebben gevonden dat een hoger bloed mtDNA-CN was geassocieerd met een lager risico op het ontwikkelen van T2D. Om te beoordelen of deze associatie causaal is, hebben we bidirectionele Mendeliaanse Randomisatie (MR) analyses uitgevoerd. De resultaten lieten echter geen bewijs zien voor een causale associatie tussen bloed mtDNA-CN en type 2 diabetes in welke richting dan ook. Om deze relatie verder te onderzoeken, hebben we ook de mogelijke causale associatie tussen bloed mtDNA-CN en body mass index (BMI) met behulp van bidirectionele MR geanalyseerd. Maar ook hierbij hebben we geen aanwijzingen gevonden voor causale associaties tussen deze twee kenmerken in welke richting dan ook. Onze hypothese dat bloed mtDNA-CN het risico op T2D en obesitas aandrijft is gebaseerd op de veronderstelling dat bloed mtDNA-CN een weerspiegeling is van de algehele mitochondriële functie. Dit inclusief de mitochondriële functie van weefsels zoals de lever en spier die een cruciale rol spelen in T2D. Met aanvullende analyses hebben we gevonden dat hoger bloed mtDNA-CN niet geassocieerd was met minder spiermassa, noch met AST, ALT en ALP als maten voor leverfunctie. Een iets lagere GGT werd waargenomen bij een verhoging van bloed mtDNA-CN. Al met al suggereren deze resultaten dat de waargenomen associatie tussen laag bloed mtDNA-CN en een hoger risico op type 2 diabetes waarschijnlijk niet causaal is. Dit wordt mogelijk verklaard door onze bevindingen dat bloed mtDNA-CN niet geassocieerd is met spiermassa en slechts zwak geassocieerd is met leverfunctie. Derhalve is bloed mtDNA-CN mogelijk

geen marker van mitochondriale functie in spierweefsel en slechts een zwakke marker voor mitochondriale functie in de lever.

In **Hoofdstuk 4** van dit proefschrift hebben we de associatie tussen bloed IGF-1-niveaus en T2D onderzocht. Hoewel het biologisch plausibel is dat IGF-1 een rol speelt in T2D, hebben eerdere studies over deze associatie inconsistente bevindingen gerapporteerd. We hebben eerst confounder-correcteerde Cox proportionele regressiemodellen uitgevoerd op bloed IGF-1-niveaus en T2D. Vervolgens hebben we een mogelijke J-vormige associatie tussen IGF-1 concentratie en T2D onderzocht, waarbij specifiek lagere IGF-1 niveaus werden geassocieerd met een hoger risico op het ontwikkelen van T2D. Vervolgens hebben we MR-analyses uitgevoerd in dezelfde studipopulatie. Hierbij vonden we dat een hoger genetisch beïnvloed IGF-1 geassocieerd was met een hoger risico op T2D. Echter, de geschatte causale effecten van de individuele genetische instrumenten voor IGF-1 in de MR analyses lieten een grote heterogeniteit zien. Om dit nader te onderzoeken hebben we een nieuwe methode gebruikt, geclusterde MR, om de associatie tussen genetisch beïnvloed IGF-1 niveaus en T2D te onderzoeken. Op basis van genetische instrumenten met vergelijkbare geschatte causale effecten vonden we zes clusters van genetisch beïnvloed IGF-1, die geassocieerd waren met T2D. Hiervan waren drie clusters gerelateerd aan een hoger risico op T2D, terwijl de overige drie clusters gerelateerd waren aan een lager risico op T2D. De belangrijkste clusters waarin een hoger IGF-1 geassocieerd was met een lager risico op type 2 diabetes bestonden uit instrumenten die betrekking hadden op genen in het groeihormoon-signaleringspad. De belangrijkste clusters waarin een hoger IGF-1 werd geassocieerd met een hoger risico op type 2 diabetes bevatten instrumenten die betrekking hadden op genen in paden gerelateerd aan aminozuurmetabolisme en genoom-integriteit. Deze resultaten geven aan dat het effect van IGF-1 op T2D afhankelijk is van de onderliggende metabole/biomoleculaire mechanismen.

In **Hoofdstuk 5** van dit proefschrift hebben we de interacties onderzocht tussen slaap en lipiden die een rol spelen bij het risico op hart- en vaatziekten. Dat er een verband is tussen slaap en hart- en vaatziekten is duidelijk, maar niet of lipiden daar mogelijk een rol bij spelen. We hebben het effect onderzocht van genetische factoren en blootstelling aan zowel lange als korte gebruikelijke slaapduur op dyslipidemie zoals high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) en triglyceriden (TG). In deze studie waren 732.564 individuen uit meerdere bevolkingsgroepen van 55 verschillende cohorten betrokken. Door middel

van een genomewijde interactieanalyse tussen varianten en slaapduur hebben we 9 leidende varianten geïdentificeerd waarvan varianten die betrekking hebben op de AMPD3 (LDL-c, LTST), ASPH (TG, LTST) en DLEU1 (TG, STST; HDL-c, STST) genen het meest significant waren. Zeven aanvullende leidende varianten werden geïdentificeerd door een gezamenlijke analyse met 2 vrijheidsgraden, waaronder een variant gelinkt aan SLC8A1 (TG, STST) die eerder is geïdentificeerd als een therapeutisch doelwit voor de vermindering van ischemische schade na een acuut myocardinfarct. Deze resultaten bieden inzicht in de biologische paden die ten grondslag liggen aan de associaties tussen verstoringen in de gebruikelijke slaapduur en lipiden niveaus die een rol spelen bij hart- en vaatziekten.

Bij interventie studies met medicijnen is het belangrijk om te weten bij welke concentratie van werkzame stof in het bloed mogelijke bijwerkingen optreden. Echter deze concentraties worden zelden gemeten en zeker niet op grote schaal. Om optimaal gebruik te maken van de grote hoeveelheden beschikbare observationele gegevens en te begrijpen hoe de medicijnconcentratie kan worden geassocieerd met de uitkomst van een interventiestudie, hebben we een nieuw methodologisch raamwerk geïntroduceerd in **hoofdstuk 6** van dit proefschrift, PHARMACOM-EPI, dat medicijnconcentraties in bloed kan voorspellen bij het optreden van een klinische uitkomst. In 2021 werd een waarschuwing uitgegeven door de U.S. Food and Drug Administration over het anti-epileptisch medicijn lamotrigine, waarin werd aangegeven dat lamotrigine het risico op hartritmestoornissen en gerelateerde plotse hartdood zou kunnen verhogen. We hebben de hypothese getest dat het verhoogde risico op hartritmestoornissen en gerelateerde plotse hartdood voortkomt uit medicijntoxiteit. Door gebruik te maken van het PHARMACOM-EPI raamwerk, werden lamotrigine-concentraties voor oudere patiënten met epileptische aanvallen voorspeld op het moment van overlijden. Dit hebben we gedaan met behulp van gepubliceerde populatie-farmacokinetische modellen die geselecteerd waren op basis van demografische informatie en modeltoegankelijkheid. Patiënten werden vervolgens gecategoriseerd in toxische en niet-toxische groepen op basis van het therapeutische bereik van lamotrigine, waarna de associatie van deze twee groepen met de totale sterfte werd geanalyseerd. Deze studie vond dat een toxische plasmaconcentratie van lamotrigine geassocieerd is met een verhoogd risico op totale sterfte bij oudere lamotrigine-gebruikers. Toepassing van dit nieuwe PHARMACOM-EPI raamwerk leverde bewijs ter ondersteuning van onze hypothese dat het verhoogde risico op totale en cardiovasculaire sterfte geassocieerd is met een

Appendices

toxisch plasmaconcentratieniveau van lamotrigine onder oudere lamotrigine-gebruikers. Deze methodologie maakt het mogelijk om observationele gegevens effectiever te benutten.

In **Hoofdstuk 7** heb ik de bevindingen uit Hoofdstuk 2 tot en met Hoofdstuk 6 besproken in de context van eerder onderzoek, de mogelijke toepassingen van de bevindingen, en de toekomstige richtingen van onderzoek.