

Unravelling the triangular relationship between polycystic ovary syndrome, cardiometabolic disease and de novo lipogenesis

Citation for published version (APA):

Simons, P. I. H. G. (2022). *Unravelling the triangular relationship between polycystic ovary syndrome, cardiometabolic disease and de novo lipogenesis: It's all in the genes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220615ps>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220615ps](https://doi.org/10.26481/dis.20220615ps)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Ontrafelen van de driehoeksrelatie tussen het polycysteus ovarium syndroom, cardio-metabole aandoeningen en de novo lipogenese

Het antwoord bevindt zich in de genen

Introductie

Polycysteus ovarium syndroom (PCOS) is een van de meest voorkomende hormonale aandoeningen onder vrouwen in de vruchtbare levensfase. Het is een aandoening die wordt gekenmerkt door een onregelmatige menstruatiecyclus, hoge waarden van mannelijke hormonen (androgenen) en blaasjes in de eierstokken (een polycysteus ovarium). Vrouwen met PCOS ontwikkelen op latere leeftijd vaker cardio-metabole ziekten (waaronder type 2 diabetes – ook wel bekend als ouderdomssuikerziekte – en hart- en vaatziekten) dan vrouwen zonder PCOS. Het is onduidelijk waarom vrouwen met PCOS meer risico hebben op het ontwikkelen van cardio-metabole ziekten. Enerzijds kan dit het gevolg zijn van PCOS zelf (een oorzakelijk verband), anderzijds kan het ook het gevolg zijn van een andere onderliggende factor die zowel leidt tot het ontwikkelen van PCOS als het ontwikkelen van cardio-metabole ziekten.

Eén van de factoren die zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van zowel PCOS als cardio-metabole ziekten is de novo lipogenese. De novo lipogenese is een proces waarbij suikers worden omgezet in vetten, en dit vindt voornamelijk plaats in de lever. De novo lipogenese heeft een belangrijke bijdrage in het ontwikkelen van leververvetting, maar het kan eveneens ook allerlei andere negatieve gezondheidsgevolgen hebben.

In dit proefschrift hebben we geprobeerd om de relatie tussen PCOS en cardio-metabole ziekten te ontrafelen. Tevens hebben we geprobeerd om de invloed van de novo lipogenese op zowel PCOS als cardio-metabole ziekten te onderzoeken en de processen die hieraan ten grondslag liggen te bestuderen.

Onderzoeksmethoden

De relaties die we in dit proefschrift beoogde te onderzoeken kunnen op verschillende manieren bestudeerd worden. In dit proefschrift hebben we gebruik gemaakt van observationeel onderzoek en Mendeliaanse randomisatie studies om (oorzakelijke) verbanden te onderzoeken.

Bij observationeel onderzoek worden de deelnemers van het onderzoek geobserveerd, maar wordt er geen interventie uitgevoerd. Observationeel onderzoek levert een waardevolle bijdrage aan de wetenschap, maar op basis van observationeel onderzoek kunnen geen uitspraken worden gedaan over oorzakelijke verbanden.

Om te onderzoeken of een verband oorzakelijk is, hebben we in dit proefschrift de Mendeliaanse randomisatie onderzoekstechniek toegepast. Mendeliaanse randomisatie is gebaseerd op het idee dat er binnen een populatie een grote overeenkomst is in het genetisch profiel van mensen, maar ook een klein deel dat varieert. Als gevolg van deze variatie hebben sommige mensen genen die leiden tot een hoger risico op het ontwikkelen van een bepaalde ziekte (zoals bijvoorbeeld PCOS) terwijl andere mensen genen hebben die beschermen tegen het ontwikkelen van PCOS. Door deze genetische variatie te bestuderen in relatie tot PCOS en hart- en vaatziekten is het mogelijk om te onderzoeken of het hebben van PCOS leidt tot het ontwikkelen van hart- en vaatziekten (een oorzakelijk verband).

Belangrijkste bevindingen

Deel 1: De relatie tussen PCOS en (risicofactoren) van hart- en vaatziekten

In het eerste deel van dit proefschrift beoogde we te onderzoeken of PCOS leidt tot het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.

In **hoofdstuk twee** van dit proefschrift zagen we dat genen die het risico op PCOS verhogen niet samengaan met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Daarmee lijkt PCOS op zichzelf niet te leiden tot het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Desalniettemin hebben eerdere studies aangetoond dat vrouwen met PCOS toch vaker hart- en vaatziekten hebben dan vrouwen zonder PCOS. Er dient dus een andere verklarende factor te zijn voor dit verband. Vrouwen met PCOS worden vaak gekenmerkt door overgewicht of obesitas, en obesitas zou een mogelijk verklarende factor kunnen zijn die bijdraagt aan het ontstaan van zowel PCOS als hart- en vaatziekten. In hoofdstuk twee hebben we daarom ook onderzocht of genen die leiden tot obesitas ook samengaan met het ontwikkelen van PCOS en hart- en vaatziekten. De resultaten van deze analyses suggereren inderdaad dat obesitas een oorzakelijk verband heeft met zowel PCOS als hart- en vaatziekten.

Het mechanisme waarmee obesitas leidt tot het ontwikkelen van PCOS is waarschijnlijk het gevolg van diverse factoren. Te hoge waarden van mannelijke hormonen (androgenen) zou mogelijk een rol kunnen spelen. Daarom hebben we in **hoofdstuk**

drie de relatie tussen symptomen van PCOS en drie androgeen waarden onderzocht, specifiek de androgenen vrij testosteron, totaal testosteron en seks hormoon bindend globuline [SHBG] – het eiwit wat testosteron bindt en transporteert in het lichaam. In een grote groep vrouwen met PCOS zagen we dat lage SHBG waarden samengingen met een verstoorde vethuishouding, verstoorde suikerhuishouding en verhoogd lichaamsgewicht. Daarentegen gingen hoge totaal testosteron waarden vooral samen met gynaecologische kenmerken waaronder de hoeveelheid blaasjes in de eierstokken en anti-Müllerian hormoon (een weerspiegeling van de hoeveelheid eicellen). Dit suggereert dat de metabole problematiek die gezien wordt in PCOS vooral samengaat met lage SHBG waarden, en dat SHBG mogelijk een rol speelt in de relatie tussen obesitas en PCOS.

Deel 2: De relatie tussen de novo lipogenese en SHBG

Om nader te onderzoeken of SHBG inderdaad een rol speelt in de relatie tussen obesitas en PCOS, hebben we vervolgens onderzocht hoe obesitas leidt tot een verandering van SHBG waarden. Eerdere experimentele studies in muizen en cellen hebben laten zien dat de novo lipogenese één van de factoren is die bijdraagt aan de regulatie van de hoeveelheid SHBG dat wordt geproduceerd. Ook is bekend dat in mensen met obesitas het proces van de novo lipogenese verhoogd is. Daarmee zou ook in mensen de novo lipogenese wellicht één van de factoren kunnen zijn die bijdraagt aan de regulatie van SHBG en, daarmee, aan het risico op PCOS. Echter, tot nu toe was het effect van de novo lipogenese op SHBG enkel in muizen bestudeerd. Daarom hebben we in deel twee van dit proefschrift op diverse manieren bestudeerd of de novo lipogenese betrokken is bij de regulatie van SHBG in mensen.

In **hoofdstuk vier** hebben we in een groep mannen en vrouwen met obesitas en leververvetting gekeken of de hoeveelheid de novo lipogenese samengaat met SHBG waarden. In vrouwen zagen we inderdaad dat meer de novo lipogenese samengaat met lagere SHBG waarden. In mannen werd dit echter niet gezien. Dit kan een teken zijn dat dit proces in mannen minder of niet aanwezig is, of het kan een teken zijn dat de groep mannen die we hebben bestudeerd niet groot genoeg was om een verband te ontdekken.

Ondanks dat we zien dat de novo lipogenese samengaat met SHBG waarden in vrouwen, hoeft dit geen oorzakelijk verband aan te duiden. Daarom hebben we in **hoofdstuk vijf** onderzocht of de novo lipogenese een oorzakelijk effect heeft op SHBG. Dit hebben we onderzocht door patiënten met een zeldzame stofwisselingsziekte (glycogeen stapelingsziekte type 1a; GSD1a) te bestuderen. Deze patiënten hebben een genetische afwijking waardoor ze een verhoogde de novo lipogenese hebben, en daardoor zijn patiënten met GSD1a een goed model om het effect van de novo

lipogenese op SHBG te bestuderen. We zagen dat GSD1a patiënten lagere SHBG waarden hadden dan gezonde controles, wat suggereert dat het effect van de novo lipogenese op SHBG waarschijnlijk berust op een oorzakelijk verband.

In **hoofdstuk zes** hebben we de relatie tussen de novo lipogenese en SHBG bestudeerd middels genetica. Een eerder gepubliceerde grootschalige genetische studie heeft alle genen die betrokken zijn bij de regulatie van SHBG geïdentificeerd. In dit proefschrift hebben we al deze genen uitgebreid bestudeerd, waarbij het opviel dat er veel genen werden gevonden die betrokken zijn bij de regulatie van de novo lipogenese. Dat suggereert dat de novo lipogenese inderdaad een oorzakelijk verband lijkt te hebben met SHBG en betrokken is bij de regulatie van SHBG.

Deel 3: De relatie tussen de novo lipogenese, cardio-metabole ziekten en SHBG

Tot slot hebben we in het derde deel van dit proefschrift bestudeerd of de novo lipogenese betrokken is bij het ontwikkelen van diverse cardio-metabole ziekten waaronder PCOS, type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Tevens hebben we onderzocht of deze relaties via SHBG lopen.

In **hoofdstuk zes** hebben we onderzocht of Mendeliaanse randomisatie studies die eerder door andere onderzoekers zijn uitgevoerd ons informatie kunnen geven over de rol van SHBG in type 2 diabetes en PCOS. De bevindingen van deze eerdere studie suggereren dat SHBG een oorzakelijke relatie heeft met PCOS en type 2 diabetes. Bovendien zien we dat de relatie tussen SHBG en type 2 diabetes het gevolg is van SHBG zelf, terwijl de relatie tussen SHBG en PCOS via het effect van SHBG op vrij testosteron loopt.

In **hoofdstuk zeven** hebben we bestudeerd of het effect van leververvetting op type 2 diabetes via SHBG verloopt. Dit hebben we gedaan door een mediatie analyse uit te voeren. Daarmee bestuderen we of, en in hoeverre, het effect van leververvetting (wat het gevolg is van de novo lipogenese) op type 2 diabetes via SHBG loopt. In vrouwen blijkt ongeveer 51% van de relatie tussen leververvetting en type 2 diabetes verklaard te worden door SHBG. In mannen wordt 17% van de relatie tussen leververvetting en type 2 diabetes verklaard door SHBG. Het verschil in de bijdrage van SHBG in de relatie tussen leververvetting en type 2 diabetes in mannen en vrouwen is opvallend, maar de oorzaak voor dit verschil blijft helaas onduidelijk. In de toekomst zou verder onderzoek nodig zijn om deze geslachtsverschillen, die we ook in andere studies zagen (bijvoorbeeld hoofdstuk vier), nader te bestuderen.

Leververvetting is een belangrijke risico factor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Of de novo lipogenese – wat een van de belangrijkste processen is dat bijdraagt aan het ontstaan van leververvetting – ook een oorzakelijk effect heeft op hart- en vaatziekten hebben we in hoofdstuk acht en negen onderzocht. In **hoofdstuk acht** hebben we daarvoor gebruik gemaakt van een variant in het *GCKR* gen. Een eerdere studie heeft aangetoond dat deze variant in het *GCKR* gen samen gaat met meer de novo lipogenese. In hoofdstuk acht hebben we daarom alle studies die kijken naar de relatie tussen deze variatie in het *GCKR* gen en hart- en vaatziekten bij elkaar gevoegd (een meta-analyse; waarmee het netto effect van alle studies bij elkaar opgeteld onderzocht wordt). In deze meta-analyse bleken mensen met de variant in het *GCKR* gen – wat leidde tot meer de novo lipogenese – vaker hart- en vaatziekten te hebben dan mensen met de variant in het *GCKR* gen dat samen ging met minder de novo lipogenese. Dit suggereert dat de novo lipogenese inderdaad oorzakelijk betrokken is bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. *GCKR* is echter slechts één van de vele genen die bijdraagt aan de novo lipogenese. Daarom hebben we vervolgens in **hoofdstuk negen** op drie verschillende manieren diverse andere genen geïdentificeerd die ook effect hebben op de novo lipogenese. De gevonden genen – die naar alle waarschijnlijkheid leiden tot meer de novo lipogenese – gingen ook samen met meer hart- en vaatziekten. In conclusie suggereren de bevindingen in hoofdstuk acht en negen dat de novo lipogenese genen een oorzakelijk verband hebben met hart- en vaatziekten.

Conclusie

Concluderend hebben we in de studies die in dit proefschrift gebundeld zijn gevonden dat PCOS geen oorzakelijk verband lijkt te hebben met hart- en vaatziekten. Obesitas, en specifiek de novo lipogenese, lijkt een oorzakelijk verband te hebben met PCOS en andere cardio-metabole aandoeningen, waaronder hart- en vaatziekten en type 2 diabetes. SHBG is waarschijnlijk een van de eiwitten die voor een deel de relatie tussen de novo lipogenese en zowel PCOS als type 2 diabetes faciliteert.

Alhoewel dit proefschrift diverse (oorzakelijke) verbanden heeft onderzocht, dienen de resultaten nader bestudeerd te worden in vervolgonderzoek. Dit heeft meerdere redenen. Allereerst is PCOS een zeer divers ziektebeeld, waarbij patiënten worden gekenmerkt door een breed scala aan klachten. In dit proefschrift zien we geen oorzakelijk verband tussen PCOS en hart- en vaatziekten, echter zouden toekomstige studies nodig zijn om te onderzoeken of dit voor alle subtypes van PCOS patiënten geldt. Ten tweede hebben we in dit proefschrift gebruik gemaakt van genetica om oorzakelijke verbanden te bestuderen. De gouden standaard voor het bevestigen van een oorzakelijk verband is het uitvoeren van een interventie studie. Daarom zouden

idealiter deze relaties nader bestudeerd moeten worden in een interventie studie om nog meer bewijs voor een oorzakelijk verband tussen de novo lipogenese en cardio-metabole aandoeningen te vinden.

De bevindingen in dit proefschrift kunnen als startpunt dienen voor verder onderzoek en daardoor uiteindelijk een toevoeging zijn aan de huidige zorg richtlijnen. SHBG zou mogelijk, in de toekomst, een waardevolle toevoeging kunnen zijn op het protocol voor de screening voor cardio-metabole ziekten bij vrouwen met PCOS. De vroegtijdige opsporing van een verhoogd cardio-metabool risico kan een waardevolle bijdrage zijn voor deze patiëntengroep. Verder suggereren de bevindingen in dit proefschrift ook dat het de novo lipogenese een mogelijk aangrijpingspunt is voor het verbeteren van het cardio-metabole welzijn van mensen. Daarom zouden toekomstige studies kunnen onderzoeken of leefstijl interventies of medicamenten die de novo lipogenese verlagen op het lange termijn gunstig bijdragen aan het risico op de ontwikkelen van cardio-metabole aandoeningen.