

University of Groningen

## Advancing personalized medicine in type 2 diabetes through better prediction of drug efficacy

Tye, Sok Cin

DOI:  
[10.33612/diss.609897284](https://doi.org/10.33612/diss.609897284)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Tye, S. C. (2023). *Advancing personalized medicine in type 2 diabetes through better prediction of drug efficacy*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.  
<https://doi.org/10.33612/diss.609897284>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# APPENDIX I

## **Nederlandse samenvatting**

## NEDERLANSE SAMENVATTING

De huidige behandeling van patiënten met diabetes baseert zich op klinische richtlijnen die gebaseerd zijn op bewijs afkomstig van klinische studies en cohortonderzoeken. Verbeterde glycemische controle wordt belangrijk geacht omdat is aangetoond dat het bijvoorbeeld de ontwikkeling van albuminurie, micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2 vertraagt.<sup>1-4</sup> Daarnaast is adequate controle van andere risicofactoren, waaronder hypertensie, hypercholesterolemie en obesitas ook belangrijk om nier- en cardiovasculaire uitkomsten op de lange termijn te voorkomen.<sup>5-7</sup> De richtlijnen houden echter onvoldoende rekening met de individuele variabiliteit of heterogeniteit in hoe patiënten op geneesmiddelen reageren die worden gebruikt om deze risicofactoren aan te pakken. Dit is problematisch omdat een aanzienlijk deel van de patiënten niet adequaat reageert op geneesmiddelen die worden gebruikt om nier- en cardiovasculaire complicaties te behandelen.<sup>8,9</sup> Deze patiënten blijven daardoor een hoog risico lopen op deze complicaties, en worden ook onnodig blootgesteld aan geneesmiddelen met mogelijke bijwerkingen. Het is daarom belangrijk om tools of algoritmen te ontwikkelen die het risico van een individuele patiënt of de respons op een interventie kunnen voorspellen.

Het doel van dit proefschrift was het verder ontwikkelen en verfijnen van risico-algoritmen om het langetermijnrisico op nier- en cardiovasculaire uitkomsten en de klinische nier- en cardiovasculaire voordelen op lange termijn te bepalen van geneesmiddelen die worden gebruikt bij patiënten met type 2 diabetes. Hiertoe hebben we een bestaande score verder gevalideerd, namelijk de multiple Parameter Response Efficacy (PRE)-score. Deze score vertaalt de kortetermijnrespons op geneesmiddelen in meerdere nier- en cardiovasculaire risicomarkers naar een voorspeld langetermijneffect in de diabetes type 2-zorg. Deze score zou gebruikt en geïmplementeerd kunnen worden om het langetermijneffect van geneesmiddelen op klinische uitkomsten op populatieniveau te voorspellen. Indien verder gevalideerd, zou de score ook gebruikt kunnen worden om het effect van een geneesmiddel voor individuele patiënten te voorspellen, wat zou kunnen leiden tot een meer gepersonaliseerde behandeling en betere resultaten op individueel niveau.

Na een algemeen overzicht van verschillende kansen en uitdagingen om precisiegeneeskunde te implementeren, met name bij patiënten met diabetische nefropathie in de inleiding, hebben we in **hoofdstuk 2** de geneesmiddelen besproken die veel worden gebruikt bij patiënten met type 2-diabetes, waaronder glucose-, bloeddruk (BP)-, en cholesterolverlagende therapieën. Ook hebben we het belang van een polyfarmacologische behandelingsbenadering om nier- en cardiovasculaire risico's bij patiënten met type 2 diabetes te verminderen benadrukt. Daarnaast hebben

we ook een gedetailleerde beschrijving gegeven van de klinische of fenotypische kenmerken die de behandelingseffecten van deze geneesmiddelen beïnvloeden, en zijn wij uitgebreid ingegaan op de bekende farmacogenetica of genetische variaties die de respons op geneesmiddelen kunnen beïnvloeden. Hieruit wordt duidelijk dat zowel farmacogenetica als eiwitmarkers gepersonaliseerde geneeskunde benaderingen voor de behandeling van diabetes kunnen sturen.

Aangezien de meeste patiënten met diabetes type 2 verschillende bijkomende risicofactoren hebben, vereist een alomvattend risicobeheer monitoring en management van meerdere risicofactoren om complicaties op de lange termijn te voorkomen.<sup>7</sup> In **hoofdstuk 3** werd een post-hocanalyse van de CANVAS- en CANVAS-R-onderzoeken gepresenteerd waaruit het belang van het aanpakken van meerdere risicomarkers bij patiënten met type 2-diabetes blijkt. Deze studie toonde aan dat verbetering van meerdere risicomarkers (bijv. HbA1c, systolische bloeddruk, urine-albumine-creatinineverhouding (UACR), urinezuur, lichaamsgewicht en hemoglobine) bij het starten van een SGLT2-remmer geassocieerd was met een grotere afname van het relatieve risico op cardiovasculaire en nieruitkomsten in vergelijking met verbeteringen in een enkele cardiovasculaire risicomarker. Deze bevindingen komen overeen met verschillende observationele onderzoeken (bijv. de Zweedse cohort en de database voor eerstelijnszorg uit het VK) en klinische onderzoeken zoals de Steno-2 (Intensified Multifactorial Intervention in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminurie) en de NID-2 (Nephropathy in Diabetes Type 2) studie, die aantoonde dat een geïntensiverde multifactoriële interventie het risico op ernstige cardiovasculaire of nieraandoeningen bij patiënten met type 2 diabetes aanzienlijk vermindert.<sup>10-13</sup> Veranderingen in albuminurie en urinezuur lieten de sterkste associaties zien met alle onderzochte uitkomsten in dit onderzoek. Dit suggereert dat het belangrijk is om veranderingen in UACR en urinezuur in de klinische praktijk te monitoren als zijnde markers van cardiovasculaire en nierevents, bovenop HbA1c-, BP- of cholesterolparameters. Deze bevindingen tonen de noodzaak om meerdere risicofactoren aan te pakken of veranderingen in meerdere cardiovasculaire risicomarkers te integreren in één risicoscore, om daarmee het risico en de risicoverandering van een individu voor zowel nier- als cardiovasculaire complicaties te voorspellen. Een dergelijke benadering zou de behandeling van patiënten met het hoogste risico of van degenen die het meest waarschijnlijk baat hebben bij een bepaalde behandeling kunnen sturen.<sup>14</sup>

Er zijn eerder verschillende risico-algoritmen ontwikkeld om het risico op nier events of de prognose bij patiënten met diabetes type 2 te voorspellen.<sup>15</sup> De meeste algoritmen, zoals de ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) of de KFRE (Kidney Failure Risk Equation) risicovergelijkingen, gebruiken klinische kenmerken om ziekte-uitkomsten te

voorspellen.<sup>16,17</sup> Risicoscores die vroege veranderingen in biomarkers integreren bij het starten van een geneesmiddel zijn echter ongebruikelijk. De PRE-score is een algoritme dat meerdere door geneesmiddelen geïnduceerde kortetermijnveranderingen van biomarkers integreert om de langetermijnprognose van een individu en het effect van een geneesmiddel op klinische uitkomsten te voorspellen.<sup>18-23</sup> In **hoofdstuk 4** vergeleken we de bestaande ADVANCE-risico score en de KFRE-risicovergelijking met de PRE-score op het voorspellen van het risico op nier events en het nierbeschermende effect van een angiotensinereceptorblokker (losartan) bij patiënten met type 2 diabetes en nefropathie met behulp van de RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM) met de Angiotensin II Antagonist Losartan) studie dataset. Voor de voorspelling van het risico op nier events, lieten alle drie de risicoalgoritmen goede prestaties zien. De PRE-score presteerde echter beter dan de ADVANCE-risicovergelijking en de KFRE-score bij het voorspellen van de werkzaamheid van een geneesmiddel op lange termijn om het risico op nieruitkomsten te verminderen. Dit pleit voor het gebruik van de PRE-score om de werkzaamheid van geneesmiddelen op lange termijn te voorspellen.

De PRE-score integreert vroege geneesmiddeleffecten op meerdere cardiovasculaire risicomarkers en lost daarmee een fundamenteel probleem op waar we mee geconfronteerd worden bij het voorspellen van het behandelingseffect tijdens het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen en tijdens klinische onderzoeken. Tijdens de ontwikkeling van geneesmiddelen focust men zich rondom de beoordeling van het geneesmiddel meestal op één enkele risicomarker. Een verbetering in HbA1c is bijvoorbeeld van oudsher de surrogaatmarker voor het beoordelen van het effect van bloedglucoseverlagende geneesmiddelen. Veel geneesmiddelen oefenen echter effecten uit op meerdere risicomarkers die verder gaan dan de beoogde (zogenaamde on-target) risicomarker. Deze effecten op de off-target risicofactor kunnen ook de uiteindelijke klinische uitkomst beïnvloeden en mogen daarom niet worden genegeerd. De integratie van meerdere door geneesmiddelen geïnduceerde korte-termijn veranderingen in biomarkers kan daarom resulteren in een betere voorspelling van het uiteindelijke langetermijneffect van een geneesmiddel op klinisch relevante uitkomsten.<sup>24</sup> In **hoofdstuk 5** hebben we de PRE-score toegepast in de EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial bij type 2 diabetes mellitus-patiënten) studie dataset om de rol van meerdere kortdurende en door geneesmiddelen geïnduceerde biomarkerveranderingen in het voorspellen van behandelingseffecten vast te stellen. De EMPA-REG OUTCOME-studie is de eerste studie naar cardiovasculaire uitkomsten van SGLT2-remmers bestaande uit 7020 deelnemers met type 2-diabetes met een hoog risico op cardiovasculaire events. We zagen dat empagliflozine verschillende risicomarkers, waaronder HbA1c, systolische bloeddruk, bloeddruk, UACR, lichaamsgewicht en urinezuur, verlaagt. Door geneesmiddelen veroorzaakte veranderingen op korte

termijn in nier- of cardiovasculaire risicomarkers werden vervolgens gemodelleerd om de werkzaamheid van het geneesmiddel op lange termijn te voorspellen. In de totale populatie onderschatte de PRE-score het behandelingseffect van empagliflozine op zowel cardiovasculaire als nieruitkomsten. Een voor de hand liggende verklaring voor deze onderschatting is het ontbreken van biomarkers die de cardiovasculaire of niermechanismen van SGLT2-remmers beter zouden kunnen weerspiegelen, zoals markers van autofagie, mitofagie, ontsteking en fibrose. Bovendien was de EMPA-REG OUTCOME-studie niet ontworpen om het effect van empagliflozine op de nieruitkomsten te beoordelen. Slechts enkele deelnemers hadden chronische nierziekte (CKD) bij aanvang en de nierfunctie was relatief stabiel bij veel deelnemers. Het zou goed kunnen dat bij deelnemers met een vastgestelde nierziekte de PRE-score het nierbeschermende effect van empagliflozine beter voorspelt. Dit idee wordt gesteund door een subgroepanalyse die we hebben uitgevoerd onder de deelnemers met verhoogde albuminuriewaarden van meer dan 30 mg/g. In deze subgroep voorspelde de PRE-score het behandelingseffect van empagliflozine op de nieruitkomst beter en was de voorspelde afname in het relatieve risico vergelijkbaar met de waargenomen afname hierin. Dit suggereert dat het nierbeschermende mechanisme van empagliflozine mogelijk afhangt van de mate van albuminurie bij aanvang. De studie EMPA-NIIEER (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin) is onlangs afgerond, maar de resultaten zijn nog niet beschikbaar. De studie was opgezet om de nierbeschermende effecten van empagliflozine te beoordelen bij een brede cohort van patiënten met CKD met en zonder diabetes type 2.<sup>25</sup> Door een subgroep van patiënten uit de EMPA-REG OUTCOME-studie te selecteren die voldeden aan de inclusiecriteria van de EMPA-KIDNEY-studie, zagen we dat de voorspelde risicoreductie voor de samengestelde nier- en cardiovasculaire sterfte vooral afhing van veranderingen in UACR bij deze patiënten.

Om de PRE-score breed te implementeren, moet de score het effect van meerdere geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen voorspellen. Daarom hebben we in **hoofdstuk 6** de werkzaamheid van de PRE-score voor glucagon-achtige peptide-1-receptoragonisten (GLP-1 RA) beoordeeld. Hiertoe hebben we de PRE-score toegepast op gegevens uit de LEADER-studie (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) om het effect te voorspellen van een GLP-1 RA, liraglutide, op nier- en cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met diabetes type 2 en een hoog cardiovasculair risico. We ontdekten dat de PRE-score de nieruitkomst kon voorspellen, vergelijkbaar met de waargenomen risicoreductie door de gunstige effecten van liraglutide op HbA1c, systolische BP, UACR, lichaamsgewicht, HDL- en LDL-cholesterol, en kalium. Daarnaast hebben we het effect van een GLP-1 RA op de samengestelde nier- en cardiovasculaire sterfte geschat bij een subgroep van patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria van de lopende FLOW (A Research

Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Nierziekte) studie. De FLOW-studie evalueert de werkzaamheid van eenmaal per week semaglutide bij het vertragen van de progressie van eindstadium nierfalen, of overlijden als gevolg van nier- of cardiovasculaire oorzaken bij patiënten met type 2-diabetes. We vonden opnieuw dat verlaging van UACR naar verwachting de belangrijkste factor zou zijn in het verminderen van het risico op de samengestelde nier- en cardiovasculaire sterfte in deze populatie.

De onderzoeken die in de vorige hoofdstukken zijn gepresenteerd, waren gericht op het voorspellen van het effect van geneesmiddelen op populatieniveau. In **hoofdstuk 7** hebben we een multivariabele benadering gebruikt om het effect van canagliflozine op het samengestelde nier- en hartfalenrisico voor individuele patiënten met type 2 diabetes te schatten. We hebben een post-hocanalyse van de CANVAS-studie (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) uitgevoerd om het 5-jaarsrisico van elk individu op het ontwikkelen van nier- of hartfalen te schatten. We berekenden het absolute behandel-effect van canagliflozine voor individuele patiënten die in het onderzoek waren opgenomen. Vervolgens toonden we aan dat een multivariabele benadering, gebaseerd op risico en klinische of een combinatie van klinische en nieuwe biomarkers, beter presteerde dan een behandelstrategie gebaseerd op enkelvoudige surrogaatmarkers, zoals HbA1c of UACR, om de start van SGLT2-remmers bij patiënten met type 2 diabetes te begeleiden. We toonden ook aan dat er een grote variatie was in het voorspelde risico voor de samengestelde nier of de samengestelde hartfalen uitkomsten en het behandel-effect (d.w.z. de absolute risicoreducties) in de CANVAS-populatie. We hebben aangetoond dat een multivariabele, op risico gebaseerde behandel-aanpak waarschijnlijk meer nier- of hartfalen voorkomt bij patiënten met type 2 diabetes, en het aantal te behandelen patiënten kan verlagen dan een behandelstrategie die gebaseerd is op HbA1c- of UACR.

# APPENDIX II

## **Acknowledgements**



## ACKNOWLEDGEMENTS

Time, thou art a treasure, most precious and fair,  
 And I am blessed to have spent it in thy care,  
 Under the guidance of my noble guide,  
 My thesis journey hath been dignified.

To my thesis supervisors, **Hiddo** and **Petra**, I feel honored and privileged for your mentorship and support throughout the four years of my Ph.D. journey. Your expertise and profound dedication have been instrumental in helping me to achieve my goal and to reach this important milestone. I am extremely grateful for your support and patience in reading, reviewing, and providing feedback on my work. Your encouragement and constructive feedback have always pushed me to strive for excellence and challenge myself to think outside the box for innovative solutions in my research projects. Your wisdom and guidance will always be an asset to me, both professionally and personally.

Our Prominent manager and my daily supervisor, **Sieta**, you have been a ray of sunshine to me and all Prominent fellows. You are the epitome of efficiency, handling your busy schedule easily and gracefully. Your work ethic is admirable, and I am fortunate to have someone as dedicated as you. I appreciate all our brainstorming sessions, where I gained valuable insights from your comments and the meticulous editing which helped me to refine and perfect my research work. **Jeroen**, thank you always for the extra mile support and all the friendly conversations. I am deeply grateful for the coding challenges during the early stages of my Ph.D. that pushed me to develop better coding skills each day. **Priya** and **Niels**, it was a great pleasure working with you on my project. You always help to clarify my thoughts or provide me with unique perspectives and innovative solutions whenever I face an issue.

“Why did the three musketeers cross the roads? To get to the Prominent room, of course!” To my Prominent room colleagues and friends, **Sonia**, **Sajad**, **Martina**, and **Lysbeth**. It feels like yesterday that we arrived and started our journey in the Prominent room. These past few years have been filled with laughter, joy, and bittersweet memories, and it has been an incredible journey for all of us. Dear sweet musketeers, thank you for being good colleagues and friends I can always count on. Your unwavering support and understanding have provided comfort and strength during the good and challenging times. All banquet has an end, but it marks the beginning of our next journey with all the beautiful memories remaining imprinted on our hearts. Special thanks to all Prominent fellows; **Zaid**, **Faizan**, **MingJie**, **Vicente**, **Anna**, **Angelina**, **Sara Russo**, **Sara Sokooti**, **Vika**, **Idil**, **Karla** and **Noura**. It has been an amazing learning journey with all of you. Especially **MingJie**, thank you for being an exceptional and gifted neighbour of great kindness.

I like to further extend my gratitude to current and ex-colleagues in the Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology (**Peter Mol, Job, Jasper, Michelle, Sunil, Victor, Nienke, Marjolein, Stijn, Skander, Esther, Viktoriia, Taco, Dominique, Abdul, Heleen, Taha, Sjoukje, Tanja, Maria, Peter Van Der Meer, Bettine, Marjolijn**). Dear **Job** and **Jasper**, thank you for chairing the Gang meeting and for all the valuable inputs and comments to me and all the PhDs always. **Claire**, thank you for being an amazing friend, and our moments running over the hills in Sydney will always be cherished. **Monik**, thank you for always being around and for all the lovely chats and nice snacks you bring me. **Akihiko**, thank you for your patience and guidance in the lab; it was great learning from each other and preparing for conference presentations and the mini-journal club. **David**, I enjoy all the stimulating subject discussions with you, always with creative ideas, and I look forward to working together in the coming days. **Peter (Peter Stuijt)**, you have been one great, warm, very helpful friend, and I will always remember your helping hands. Thank you for always dropping by with rest and inviting us for coffee or a quick walk.

To our visiting postdocs in the department, your dedication and commitment to research are something I have learned. Dearest **Di**, you are like a gifted sister to me who always encourage me, and I will not forget those time when you even stood up late in the office for moral support till I finished my work or prepared me a warm meal over the weekend to ensure that I am eating well while reaching deadlines. I am indebted to your kindness. **Michele**, you are the most jovial and cheerful person I have ever met who has transformed our Prominent room with a warm atmosphere full of laughter. **Chris** and **Meir**, I will always appreciate our insightful discussions and miss our interactions. I am glad to have had the opportunity to work with you.

I would like to thank all guest speakers of Prominent training schools for their knowledge and expertise sharing, and I would also like to acknowledge the valuable contributions of all other members involved in the Prominent Project and the funding body (European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Skłodowska-Curie Grant agreement No. 754425), the Beat-DKD consortium (Funded by Innovative Medicines Initiative (IMI) 2 Joint Undertaking under Grant Agreement 115974), and DC-ren (Grant No 848011, 2020). Your generosity and support have made my Ph.D. endeavor possible, and I am truly grateful for the opportunities and resources you have provided.

My sincerest gratitude to my dear friend I met in Groningen, **Swuan**. Our chance meeting was a blessing, and it was delightful to discover that we hailed from the same hometown. Your unwavering presence and compassionate care, treating me like your daughter, are greatly appreciated and will always hold a special place in my heart. A parent's love is the wind beneath their child's wings, empowering them to soar to new heights and to

chase their dreams. My deepest love and gratitude to my beloved parents, siblings **Yien Yin, Yik Mei, Chee Ling**, and all family members. I am forever grateful and blessed for your unconditional, unequivocal, and loving support always. Thank you for always being there for me, listening with open hearts, and sacrificing your needs for my dreams. To my soulmate, **Bala**, no words could describe my gratitude for every effort you have made to keep me motivated, positive, and cheerful every day despite your tremendously busy schedule and being a thousand miles away. Thank you for always feeding my soul with inner peace, mindfulness, and happiness. Keep smiling, keep going, and thank you for being my backbone through it all.

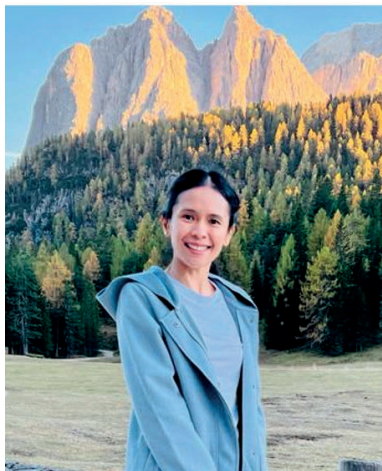
Finally, all friends and acquaintances, near or far, whether for a minute or years, I thank you for crossing my life, and I have learned a great amount of knowledge from you. I am deeply grateful for the kindness and support each of you has shown me. I pray that you will have a blessed and joyful every day filled with love, laughter, and happiness in life. Thank you again from the bottom of my heart.

Sincerely,  
Sok Cin

# APPENDIX III

## About the author

## ABOUT THE AUTHOR



Sok Cin Tye was born on July 20th, 1986, in Malacca, Malaysia. She received her primary education at Sin Wah Chinese Primary School and later attended St. David High School for her secondary education. In 2005, she began her undergraduate studies in AIMST University, Malaysia for bachelor of Pharmacy degree. After completing her provisional pharmacy training in 2010, she worked as a hospital pharmacist for the Ministry of Health, Malaysia, for several years.

Sok Cin Tye received a Master of Clinical Pharmacy from Universiti Sains Malaysia in 2014. Subsequently, she was appointed as junior faculty at academic institutions, where she made contributions to the teaching of undergraduate pharmacy program. In recognition of her research aptitude, she was awarded the Young Asian Researcher Award in 2017. She was given the opportunity to participate in a three-month research fellowship at the National Institute of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition in Tokyo, Japan, under the supervision of Professor Nobuo Nishi.

In 2018, Sok Cin Tye was selected as one of the doctoral fellows for the PROMINENT project. The project was funded by the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement number 754425, with the aim to promote personalized medicine in diabetes. Sok Cin's PhD dissertation focused on "Advancing personalized medicine in type 2 diabetes through better prediction of drug efficacy" under the supervision of Professor Dr Hiddo Lambers Heerspink and Professor Dr Petra Denig. Her research was presented at various local and international conferences, where it received recognition, including a Best Oral Presentation award at the European Diabetic Nephropathy Study group meeting.

Upon successful completion of her PhD studies, Sok Cin Tye will pursue a career as a research fellow in the team led by Professor Andrzej Krolewski at the Joslin Diabetes Center, a teaching and research affiliate of Harvard Medical School.