



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neuroendocrine perturbations in human obesity

Kok, P.

Citation

Kok, P. (2006, April 3). *Neuroendocrine perturbations in human obesity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4353>

Version: Corrected 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/1887/4353>

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

Samenvatting

Overgewicht en obesitas vormen een toenemend gezondheidsprobleem. Wereldwijd hebben nu meer dan 1 miljard volwassenen overgewicht en 300 miljoen mensen hiervan hebben obesitas. Obesitas wordt gedefinieerd als een toestand van excessieve vetophoping in het lichaam, waarbij gezondheid en welzijn negatief worden beïnvloed. De Body Mass Index (BMI) is heden ten dage de meest gebruikte index voor de classificatie en het in kaart brengen van overgewicht en obesitas. De BMI, ook wel Quetelet index genoemd, is lichaamsgewicht gecorrigeerd voor lengte en wordt berekend door het lichaamsgewicht (kg) te delen door lichaamslengte in het kwadraat (m²). Tabel 1 geeft een overzicht van de classificatie van overgewicht en obesitas.

Tabel 1.

Classificatie	BMI (kg/m ²)	Risico op co-morbiditeit	Actie Niveau & Consequentie
<i>Normaal</i>	18.5-24.9	Gemiddeld	
Overgewicht	25-29.9	Licht verhoogd	1: Preventieve benadering; Voorkomen Gewichtstoename
Obesitas	≥ 30		2: Gewichtsreductie (10-15%) en stabilisatie van het lichaamsgewicht met professionele hulp
<i>Niveau I</i>	30-34.9	Matig verhoogd	
<i>Niveau II</i>	35-39.9	Ernstig verhoogd	
<i>Niveau III</i>	≥ 40	Zeer ernstig verhoogd	

Bron: Meinders AE, Fogteloo J. Ned Tijdschr Geneeskd. 2003 Sep 20;147(38):1847-51 en Richtlijnen WHO Tech Rep Ser 894, 2000

In Nederland heeft 28% van de volwassen vrouwen overgewicht en 10% obesitas, voor volwassen mannen zijn deze aantallen respectievelijk 43 en 10%. Ook de snelle toename van overgewicht bij kinderen en adolescenten is zorgwekkend. Wereldwijd zijn 30-45 miljoen kinderen obees.

Obesitas is niet goed voor de gezondheid. Het komt vaak voor in combinatie met insuline ongevoeligheid, hyperinsulinemie, dyslipidemie (hoog LDL cholesterol, hoge triglyceriden en laag HDL cholesterol) en hypertensie. Dit cluster aan symptomen heet Syndroom X of het metabool Syndroom en is gerelateerd aan hart- en vaatziekten. Obesitas op zich is een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten en suikerziekte en het speelt een rol bij het ontstaan van veel andere gezondheidsproblemen, zoals bijvoorbeeld ademhalingsproblemen, gewrichtsklachten, galsteenlijden, huidproblemen, infertiliteit en kanker.

Met name de aanwezigheid van overtollig vet in de buikholte verhoogt het risico op het ontstaan van de gezondheidsproblemen geassocieerd met obesitas. Uit onderzoek blijkt, dat mensen met veel visceraal vet (vet in de buikholte) een hoge bloeddruk hebben en hogere spiegels van schadelijke vetten in het bloed hebben en hun lichaam minder gevoelig is voor het hormoon insuline, dat belangrijk is voor de suiker- en vetstofwisseling. Waarom visceraal vet de stofwisseling en de bloeddruk nadelig beïnvloedt, is nog niet bekend, maar de vetzuren in het bloed lijken hierbij een belangrijke rol te spelen. Vetzuren worden

opgeslagen in vetweefsel, maar kunnen ook weer aan het bloed worden afgegeven. Visceraal vet is anders dan vet elders in het lichaam, omdat het vetzuren afgeeft aan het grote bloedvat dat direct naar de lever stroomt (de vena portae), terwijl vet elders in het lichaam zijn vetzuren afgeeft verspreid over de bloedbaan in het hele lichaam. Zo veroorzaakt overmatig visceraal vet een toename van de stroom vetzuren naar de lever. Bij proefdieren bleek het toedienen van vetzuren in de vena portae te leiden tot verhoogde bloeddruk en verminderde gevoeligheid voor insuline. Na toediening van vrije vetzuren in de vena portae bleken ook delen van de hersenen geactiveerd te worden die hormoonspiegels regelen die weer invloed hebben op de bloeddruk en de insulinegevoeligheid. Het negatieve effect van visceraal vet bij de mens op de stofwisseling en de bloeddruk kan dus veroorzaakt worden door de grote stroom vetzuren uit visceraal vet naar de lever, en de daardoor veranderde hersenactiviteit.

De middelomvang weerspiegelt bij de mens goed de hoeveelheid visceraal vet en is een goede voorspeller voor ziekte en sterfte geassocieerd met excessieve toename van zowel het totale lichaamsvet als de hoeveelheid visceraal vet. Daarom zijn er op basis van populatiestudies actie-niveaus vastgesteld voor middelomvang met als doel groepen en individuen met verhoogd gezondheidsrisico ten gevolge van stapeling van het visceraal vet te kunnen identificeren, hun lichaamsgewicht te optimaliseren en gezondheidsrisico's te reduceren (tabel 2).

Tabel 2.

Middelomvang (cm)		Gezondheidsrisico	Actie-niveau
Vrouw	Man		
68-80	79-94	Normaal	
80-88	94-102	Verhoogd	1: Voorkomen gewichtstoename
> 88	> 102	Substantieel verhoogd	2: Gewichtsreductie met professionele hulp

Bron: Lean et al. Br Med J 1995;311:158 en Lean et al. Lancet 1998;351:853-856

Er zijn waarschijnlijk zowel genetische factoren, sociale factoren, gedragsfactoren als biologische factoren betrokken bij het ontstaan van obesitas. Dit proefschrift richt zich op één van de biologische factoren die mogelijk betrokken zijn bij de ontwikkeling of het in stand houden van obesitas en wel het hormonale milieu. Verschillende hormonen spelen een rol bij de energiehuishouding en de stofwisseling. In hoofdstuk 1 (**General Introduction**) wordt de invloed van diverse hormoonsystemen op de stofwisseling (het metabolisme) en de energiebalans nader toegelicht. Onderzoek naar hormoonveranderingen bij mensen met obesitas werd tot nu toe meestal verricht met slechts enkele metingen van hormoonconcentraties. Hormonen worden echter in pulsen uitgescheiden in het bloed en variatie van hormoonconcentraties gedurende de dag speelt een rol bij de biologische functie. Daarom zijn bij de studies in dit proefschrift 24 uren hormoonritmes onderzocht. Circulerende hormoonconcentraties in de bloedbaan zijn het netto resultaat van continue uitscheiding, verdeling en klaring van het betreffende hormoon. Voor het berekenen van een aantal van deze parameters en het analyseren van hormoonritmes zijn speciale wiskundige computerprogramma's ontwikkeld. In **Appendix B** staat een overzicht van de methodes die gebruikt zijn bij de analyse van de hormoonritmes in dit proefschrift.

Het doel van dit proefschrift is om inzicht te krijgen in de veranderingen in de regeling van de hormoonhuishouding bij mensen met obesitas. Daartoe werden eerst de spontane 24 uren ritmes van verschillende hormoonassen bestudeerd bij mensen met en zonder obesitas (zie paragraaf 1). Daarnaast werd het effect van gewichtsreductie op een aantal van deze hormoonsystemen onderzocht (zie paragraaf 2). Tenslotte werd bestudeerd wat er gebeurt als deze hormoonsystemen van buitenaf beïnvloed worden met medicijnen. (zie paragraaf 3 en 4).

§1. De hormoonhuishouding bij premenopausale vrouwen met en zonder obesitas.

Het eerste doel van dit onderzoek was om te zoeken naar verschillen in de spontane hormoonproductie bij mensen met en zonder overgewicht. Tijdens deze studies onderzocht de spontane 24 uren hormoonproductie van obese (BMI > 30-35 kg/m²) en normaal gewichtige (BMI < 25 kg/m²) premenopausale vrouwen van gelijke leeftijd. De proefpersonen werden hiervoor opgenomen in het onderzoekscentrum van het LUMC. Na opname werd een infuus met een veneuze catheter in

de onderarm aangebracht. Hieruit werd gedurende 24 uur elke 10 minuten bloed afgenomen voor de bepaling van de hormonen. Tijdens deze meting lagen de vrijwilligers op bed. Overdag mochten de vrijwilligers niet slapen, maar konden ze lezen of video kijken. Er werd op vaste tijden gegeten. Om 23:00u gingen de vrijwilligers slapen, terwijl de bloedafnames doorgingen. Na de bepaling van de hormoonconcentraties werden de 24 uren ritmes geanalyseerd met behulp van specifieke wiskundige technieken (Appendix B). De precieze hoeveelheid lichaamsvet werd door middel van een DEXA scan gemeten en de hoeveelheid visceraal vet met behulp van magnetische resonantie (MRI-scan).

Prolactine bij premenopausale vrouwen met en zonder obesitas (Hoofdstuk 2)

Prolactine wordt geseceneerd in de hypofyse voorkwab (pijnappelklier) en is een hormoon dat zeer veel verschillende functies heeft. Studies met dieren laten zien dat het de vorming van vetweefsel stimuleert. Bij genetisch gemanipuleerde muizen die geen functionele prolactine receptor hebben, is de hoeveelheid visceraal vet afgenomen. Verschillende resultaten zijn gevonden in studies naar prolactine secretie of basale prolactine concentraties in mensen met obesitas. Prolactine secretie wordt geremd door dopamine via de activatie van de dopamine 2 receptor op de celmembranen van de prolactine producerende cellen. De dopamine 2 receptor expressie is verlaagd bij mensen met obesitas. Daarom was de hypothese van het onderzoek beschreven in hoofdstuk 2, dat prolactine hoger is bij mensen met overgewicht. Resultaten van deze studie laten inderdaad zien dat de PRL secretie is verhoogd bij vrouwen met overgewicht vergeleken met controle personen met een normaal gewicht. Verder hangt de 24 uren prolactine secretie samen met de hoeveelheid visceraal vet. Deze resultaten impliceren dat prolactine een van de endocriene signalen is die de verlaagde dopaminerge tonus in het brein bij obesitas weerspiegelt, wat leidt tot een stimulatie van vetstapeling in de buik.

Hypofyse schildklier as bij premenopausale vrouwen met en zonder obesitas (Hoofdstuk 4)

TSH wordt geproduceerd in de hypofyse voorkwab en stimuleert de schildklier tot productie van schildklierhormonen, waaronder thyroxine. De hypofyse schildklier as reguleert de stofwisseling. Een langzaam werkende schildklier (hypothyreoidie) gaat gepaard met gewichtstoename en verminderde eetlust, terwijl er bij een snel werkende schildklier (hyperthyreoidie) sprake is van gewichtsverlies en normale of verhoogde voedselinname. Een groot aantal studies heeft de hypofyse schildklier as onderzocht bij mensen met obesitas, maar er is geen eenduidige verandering beschreven van deze hormoonas bij obesitas. Resultaten van het onderzoek dat staat beschreven in hoofdstuk 4 van dit proefschrift, laten zien dat de productie van schildklier stimulerend hormoon (TSH) is verhoogd, terwijl het vrij thyroxine (fT₄) hetzelfde is in vrouwen met obesitas vergeleken met controle personen met een normaal gewicht. Verder wordt er in deze studie gevonden dat de TSH secretie positief correleert met het hormoon leptine. Leptine is een hormoon dat uitgescheiden wordt door de vetcel en een signaal doorgeeft aan de hersenen over de hoeveelheid vetreserve in het lichaam. Mensen met obesitas hebben zeer hoge leptine concentraties in het bloed. Studies in dieren laten zien dat leptine de TSH productie stimuleert. Dit zou kunnen betekenen dat leptine een van de factoren is die betrokken is bij de veranderde TSH productie bij obesitas. De bevinding van de verhoogde TSH productie bij onveranderde vrij thyroxine (fT₄) waarden zou verklaard kunnen worden door een verlaagde biologische activiteit van TSH of door ongevoeligheid van de schildklier voor TSH.

Hypofyse bijnier as bij premenopausale vrouwen met en zonder obesitas (Hoofdstuk 7)

In de hypofysevoorkwab wordt ook het hormoon ACTH geproduceerd, dat de afgifte van cortisol in de bijnierschors stimuleert. De hypofyse bijnier as heeft invloed op het vetmetabolisme en de lichaamsvetverdeling. Mensen met te veel circulerend cortisol (het syndroom van Cushing) hebben veel visceraal vet. Verder hebben verschillende studies in dieren en mensen laten zien dat de hypofyse bijnier as overactief is bij obesitas. De studie die staat beschreven in hoofdstuk 7 van dit proefschrift, laat zien dat de ACTH productie is verhoogd, terwijl de cortisol productie onveranderd is bij vrouwen met obesitas vergeleken met controle personen met een normaal gewicht. Verschillende verklaringen kunnen worden gevonden voor dit endocriene fenomeen, zoals bijvoorbeeld een verhoogde klaring in de urine, ongevoeligheid van de bijnieren voor ACTH of een verandering van het cortisol metabolisme op weefselniveau.

§2. De invloed van gewichtsverlies op de hormoonhuishouding bij premenopausale vrouwen met obesitas.

Gewichtsverlies verbetert de stofwisseling en de energiebalans bij obesitas. Verschillende studies laten zien dat gewichtsverlies gepaard gaat met hormonale veranderingen. De groeihormoonspiegels gaan bijvoorbeeld omhoog en leptine gaat naar beneden na gewichtsreductie bij mensen met obesitas. Studies waarin het effect van gewichtsreductie op de hypofyse schildklier as of prolactine wordt onderzocht laten echter wisselende resultaten zien. Het **tweede doel** van dit onderzoek was om te kijken wat het effect is van gewichtsreductie op de hormoonhuishouding van de hypofyse schildklier as en prolactine bij vrouwen met obesitas. Tijdens deze studies werd de spontane 24 uren hormoonproductie bij obese premenopausale vrouwen (BMI > 30-35 kg/m²) tweemaal onderzocht. Na de eerste 24 uren meting startten de vrijwilligers met een afvalprogramma met als doel de reductie van 50% van hun overgewicht. Het gewichtsreducerend programma bestond uit een zeer laag calorisch dieet (500kCal/2010 kJ per dag) en medische begeleiding in het onderzoekscentrum. Daarna werd er nogmaals een 24 uren meting gedaan. Om invloeden van het zeer laag calorisch dieet zelf op de hormoonmetingen te beperken kregen de deelnemers drie dagen voorafgaand aan de onderzoeksdag een eucalorisch dieet (tot het eind van de studie). Tijdens het tweede studiedeel ging alles precies hetzelfde als tijdens de eerste studiedag; het enige verschil was dat de proefpersonen de helft van hun overgewicht waren kwijt geraakt.

Prolactine voor en na gewichtsreductie bij obese premenopausale vrouwen (Hoofdstuk 3)

Prolactine secretie wordt geremd door dopamine en gewichtsverlies is geassocieerd met een verhoging van de dopaminergische activiteit. Resultaten van dit onderzoek laten zien dat de prolactine productie inderdaad lager is na gewichtsreductie in vrouwen met obesitas. De daling in prolactine was gecorroleerd met de daling in leptine wat zou kunnen betekenen dat leptine betrokken is bij de verandering van de prolactine secretie na gewichtsreductie. Gezien de effecten van prolactine op de suikerstofwisseling zou de daling van prolactine na gewichtsreductie een rol kunnen spelen bij de verbetering van het metaboolprofiel na gewichtsverlies bij obesitas.

Hypofyse schildklier as voor en na gewichtsreductie bij obese premenopausale vrouwen (Hoofdstuk 5)

Resultaten van deze studie laten zien dat gewichtsreductie leidt tot een daling van de TSH secretie bij vrouwen met overgewicht. De daling van de TSH productie correleerde met de daling van leptine. Dus leptine is mogelijk een van de betrokken factoren bij deze neuro-endocriene verandering bij afname van overgewicht. Omdat de schildklier as het energieverbruik en de basale stofwisseling reguleert, kan deze neuro-endocriene verandering mensen met obesitas hinderen bij het behoud van hun verloren lichaamsgewicht.

§3. De invloed van Acipimox (vetzuur verlagend geneesmiddel) op de hormoonhuishouding bij premenopausale vrouwen met obesitas.

Vrije vetzuren worden uitgescheiden door de vetcel in het bloed. Mensen met obesitas hebben een verhoogde concentratie circulerende vrije vetzuren in het bloed. Het **derde doel** van dit promotieonderzoek was om na te gaan wat het effect is van het verlagen van de afgifte van vetzuren door het geneesmiddel Acipimox op de hormoonhuishouding bij vrouwen met obesitas. Tijdens deze klinische studies met een prospectief, dubbel blind, gerandomiseerd, cross-over design, werd de 24 uren hormoonproductie tijdens placebo en Acipimox behandeling (250 mg 4 d.d. gedurende 2.5 dagen) bij gezonde obese premenopausale vrouwen (BMI > 30 kg/m²) onderzocht. Tussen de twee studiedagen zat een tijdsperiode van 8 weken. Tijdens het tweede studiedeel ging alles precies hetzelfde als tijdens de eerste opname; het enige verschil is dat de proefpersonen placebo i.p.v. Acipimox (of vice versa) gebruikten.

Het effect van Acipimox op Groeihormoon bij obese premenopausale vrouwen (Hoofdstuk 6)

Groeihormoon (GH) stimuleert de lipolyse (vrijkomen van vetzuren uit de vetcel) en remt de opslag van vet (lipogenese). De groeihormoonconcentraties in het bloed zijn lager dan normaal bij mensen met obesitas. Hoe dit komt, is niet bekend.

Vrije vetzuren verlagen de groeihormoonproductie. Daarom is de hypothese dat groeihormoonproductie omhoog gaat bij het verlagen van vrije vetzuren in het bloed bij mensen met obesitas. Resultaten van dit onderzoek laten zien dat de groeihormoonproductie inderdaad hoger is na vetzuurverlaging met Acipimox. Omdat dit effect vooral komt door een toegenomen pulsatieve productie van groeihormoon en andere studies laten zien dat de exogeen GHRH gestimuleerde groei hormoon response piek ook hoger is na toediening van acipimox, wordt er geconcludeerd dat er een verhoogde sensitiviteit is voor GHRH na Acipimox.

Het effect van Acipimox op de Hypofyse bijnier as bij obese premenopausale vrouwen (Hoofdstuk 7)

Studies bij dieren laten zien dat toediening van vrije vetzuren leidt tot een verhoogde activiteit van de hypofyse bijnier as. Mensen met obesitas hebben een verhoogde hoeveelheid circulerende vrije vetzuren en een hogere activiteit van de hypofyse bijnier as. Daarom is de hypothese dat verlaging van vrije vetzuren met Acipimox leidt tot een daling van de circulerende hormonen van de hypofyse bijnier as bij mensen met obesitas. Resultaten van dit onderzoek wijzen inderdaad uit dat de ACTH secretie daalt na Acipimox, terwijl de cortisol productie onveranderd is. Deze bevindingen impliceren dat de vrije vetzuren inderdaad betrokken zijn bij de veranderingen van de circulerende hormonen van de hypofyse voorkebij bij obesitas en dat aanpassing van de bijnierschorsfunctie plaats vindt.

§4. De invloed van Bromocriptine (geneesmiddel dat de dopamine receptor activeert) op de hormoonhuishouding bij premenopausale vrouwen met obesitas.

Dopamine is een neurotransmitter die betrokken is bij de regulatie van het voedselmetabolisme en de hormoonhuishouding. Het effect van dopamine op de doelwitcel vindt plaats door de activatie van de dopamine 2 receptor (D2R) op de celmembraan van de doelwitcel. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat de dopamine 2 receptor verminderd tot expressie komt in het brein van mensen met overgewicht. Verder laat een groot aantal studies bij dieren en mensen zien dat blokkade van de dopamine 2 receptor leidt tot de ontwikkeling van obesitas en het metabool syndroom. Het **vierde doel** van dit onderzoek was om na te gaan wat het effect is van dopamine 2 receptor activatie door het geneesmiddel Bromocriptine op de hormoonhuishouding en de energiebalans bij vrouwen met obesitas. Tijdens deze studies met een prospectief, single blind, parallel design, werden 24 uren metingen van metabole parameters en leptine verricht tijdens placebo en Bromocriptine behandeling (5.0 mg d.d. gedurende 8 dagen) bij 18 gezonde obese premenopausale vrouwen (BMI>30-35 kg/m²). Op de eerste dag van de menstruatie begonnen de vrijwilligsters met het nemen van Bromocriptine of placebo. Op dag zeven werd naast het medicament, een dieet bestaande uit drinkmaaltijden gebruikt waarbij alleen water werd gedronken. Dit dieet was een vervanging van het normale dieet en bestaat uit pakjes nutridrink. Het drinkmaaltijdendieet werd gegeven om invloeden van voedselinname op de hormoonmetingen en metabole parameters uit te sluiten en het duurde twee dagen (tot het eind van de studiedag). Bij opname in het onderzoekscentrum werd eerst het energieverbruik in rust gemeten door middel van indirecte calorimetrie (ventilated hood). Daarna werd gedurende 24 uur elke 10 minuten bloed afgenomen voor de bepaling van de hormonen. Urine werd verzameld om onder andere de hormoonafgifte in de urine te meten. Na afloop van de eerste meting stopten de vrijwilligsters met de inname van de medicatie. Na ongeveer twee tot drie weken startten de vrijwilligsters met de tweede behandeling (Bromocriptine). Op dag 7 startte weer het drinkmaaltijdendieet en op dag 8 vond het tweede studiedeel plaats. Tijdens het tweede studiedeel was het onderzoeksprotocol hetzelfde als tijdens de eerste studiedag, het enige verschil is dat nu bromocriptine i.p.v. placebo werd gebruikt.

Het effect van Bromocriptine op het metabool profiel en het energiegebruik bij premenopausale vrouwen met obesitas (Hoofdstuk 8)

Verlaagde dopaminerge activiteit leidt tot obesitas en insulineongevoeligheid bij obese knaagdieren. Verder is behandeling van mensen met dopamine 2 receptor blockers geassocieerd met toename in lichaamsgewicht en insulineresistentie. Mensen met obesitas hebben een verlaagde dopamine 2 receptor expressie in het brein. Daarom is de hypothese dat activatie van de dopamine 2 receptor leidt tot een verbetering van het metabool profiel bij mensen met obesitas. Resultaten van deze studie laten zien dat de 24 uren bloedglucose en insulineconcentraties daalden tijdens bromocriptine behandeling,

terwijl de vrije vetzuren stegen. Verder was er een stijging van het energiegebruik in rust en een daling van de systolische bloeddruk. Deze resultaten impliceren dat de suikerstofwisseling verbetert bij stimulatie van de dopamine 2 receptor, onafhankelijk van voedselinname of daling van lichaamsvet. Verder zou de stijging van de vetzuren de lipolytische (“vet afbrekende”) effecten van Bromocriptine kunnen weerspiegelen, wat leidt tot een verschuiving van de energiebalans naar vetafbraak. Deze studie impliceert dus dat verlaagde dopamine 2 receptor expressie in het brein bijdraagt aan de minder gunstige energiehuishouding en het veranderde voedselmetabolisme bij obesitas.

Het effect van Bromocriptine op leptine bij premenopausale vrouwen met obesitas (Hoofdstuk 9)

Leptine stimuleert het energieverbruik en remt het de voedselinname. Leptine deficiënte dieren en mensen zijn obees en hebben een toegenomen voedselinname. Mensen met obesitas hebben zeer hoge leptine concentraties in het bloed. Daarom wordt er verondersteld dat obese mensen leptine ongevoelig (resistent) zijn. Er is erg weinig bekend over de regulatie van leptine secretie in vivo. Dopamine is een van de neurotransmitters die betrokken is bij de regulatie van de energiebalans, het voedselmetabolisme en de hormoonhuishouding. Enkele studies leveren (indirect) bewijs voor een remmend effect van dopamine op plasma leptine concentraties. Verder zijn veranderingen van metabole parameters geassocieerd met veranderingen in leptine secretie en heeft modulatie van de dopaminerge tonus invloed op het metabole profiel. Daarom is de hypothese dat behandeling met de D2R agonist bromocriptine, de leptine concentraties reduceert. Resultaten van deze studie laten zien dat de leptine concentraties daalden na behandeling met bromocriptine. De daling van leptine concentraties was positief gecorreleerd met de stijging van de plasma vrije vetzuren bij behandeling met bromocriptine. De flux van vrije vetzuren uit de adipocyt leidt tot een daling van de leptine productie. Deze bevinding zou dus kunnen betekenen dat bromocriptine leptine inhibeert door een daling van de vrije vetzuur flux uit adipocyten.

§5. Algemene Conclusies

Tezamen leveren deze studies nieuwe inzichten in hormonale veranderingen bij obesitas. Een aantal van deze studies levert (indirect) bewijs dat veranderingen van het dopaminerge systeem een belangrijke rol spelen bij de hormonale en metabole veranderingen bij vrouwen met obesitas. Uit verder onderzoek zou moeten blijken wat de rol is van de hormonen zelf (mn. Prolactine) op de suiker- en vetstofwisseling op weefselniveau bij obese mensen. Verder is het waarschijnlijk dat het dopaminerge systeem betrokken is bij het effect van gewichtsreductie op het hormonale milieu. De directe invloed van gewichtsreductie op het dopaminerge systeem zou nog verder kunnen worden uitgezocht.

Daarnaast wordt er in dit proefschrift gepostuleerd dat de gevoeligheid van de schildklier en bijnier voor hun stimulerende hormonen, lijkt te zijn afgenomen. Dit zou verklaard kunnen worden door een verhoogde activiteit van het sympatische zenuwstelsel bij obesitas.

Het verlagen van vrije vetzuren met behulp van Acipimox heeft een gunstige invloed op de onderzochte hormoonveranderingen bij vrouwen met obesitas. Waarschijnlijk komt dit effect van vertzuurverlaging of Acipimox zelf door een veranderde aansturing op het niveau van de hypothalamus.

Het brein lijkt dus een majeure rol te spelen bij het veranderde endocriene milieu van obese individuen. De vraag of verandering van centrale dopaminerge neurotransmissie een potentieel effectief en veilig therapeutisch doel is bij de behandeling van obesitas is nog niet beantwoord en verdient nader onderzoek.

Curriculum Vitae

Petra Kok werd geboren op 8 september 1979 te Laren, Noord- Holland. Na het behalen van haar VWO diploma aan het Sondervick College te Veldhoven, studeerde ze een jaar Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit van Gent. In september 1998 begon ze met de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Leiden. Tijdens haar studie deed ze onderzoek naar eiwitexpressie in goed- en kwaadaardige kraakbeentumoren bij de afdeling Pathologie van het LUMC onder begeleiding van Prof. Dr. P.C.W. Hoogendoorn. Daarnaast assisteerde ze 's nachts bij 24 uurs ritme studies in het onderzoekscentrum van de afdeling Algemene Interne Geneeskunde bij het promotieonderzoek van Dr. S.W. Kok en Dr. M.M. Buijs. Hierdoor ontstond haar interesse in het klinisch onderzoek en het vakgebied endocrinologie. Om ervaring op te doen met de diverse mathematische technieken voor de analyse van 24 uurs hormoonritmes volgde ze een extracurriculaire wetenschapsstage van 6 maanden in het General Clinical Research Center van de University of Virginia (Charlottesville, USA) bij de onderzoeksgroep van Prof. Dr. J.D. Veldhuis. Op 17 december 2002 behaalde ze haar doctoraal Geneeskunde. Daarna startte ze op de afdeling Algemene Interne Geneeskunde van het LUMC onder begeleiding van Prof. Dr. A.E. Meinders en Dr. H. Pijl met het promotieonderzoek dat staat beschreven in dit proefschrift.