

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138855> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Janssen, L.G.M.

Title: Cardiometabolic disease in South Asians: Risk factors and therapeutic strategies

Issue date: 2021-01-13

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De behandeling van cardiometabole ziekten zoals type 2 diabetes (suikerziekte) en hart- en vaatziekten vormt wereldwijd een zware belasting voor zorgstelsels. Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd verantwoordelijk voor de meeste sterfgevallen. Vergeleken met mensen van West-Europese afkomst hebben mensen van Zuid-Aziatische afkomst een hoog risico om type 2 diabetes en hart- en vaatziekten te ontwikkelen. Dit wordt voor een deel veroorzaakt doordat zij een ongunstige lichaamssamenstelling hebben, met relatief veel buikvet en vetopslag in organen die normaal gesproken geen vet opslaan, zoals bijvoorbeeld de lever. Deze overmatige hoeveelheden (wit) vetweefsel dragen bij aan de ontwikkeling van insulineongevoeligheid en hebben een negatieve invloed op de stofwisseling in het hele lichaam. Het verminderen van ernstig overgewicht (obesitas) en de daarmee gepaard gaande cardiometabole ziekten, zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, kan gerealiseerd worden door het bewerkstelligen van een zogenaamde negatieve energiebalans, waarbij het lichaam meer calorieën verbrandt dan opneemt. Het verminderen van voedselinname kan hier voor een belangrijk deel aan bijdragen. In de praktijk is dit echter lastig vol te houden en op de lange termijn leidt diëten meestal weer tot gewichtstoename: het jojo-effect. Naast het verminderen van de voedselinname kan ook het verhogen van het energieverbruik bijdragen aan gewichtsverlies. Een veelbelovende nieuwe aanpak om het energieverbruik te verhogen, is het stimuleren van de vet- en suikerverbranding door bruin vetweefsel. Dit kan met name interessant zijn voor de Zuid-Aziatische bevolking. Hierom hebben wij in dit proefschrift mechanismen onderzocht die aan de verminderde cardiometabole gezondheid van Zuid-Aziaten ten grondslag liggen. Daarna hebben wij de effectiviteit onderzocht van geneesmiddelen om de activiteit van bruin vetweefsel te verhogen en de cardiometabole gezondheid te verbeteren, waarbij deze effecten vergeleken werden tussen Zuid-Aziaten en West-Europeanen.

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift vormt een algemene introductie in het migratiepatroon van Zuid-Aziaten (specifiek Hindostanen) vanuit India via Suriname naar Nederland. Hier beschrijf ik de metabole kenmerken van deze specifieke groep Zuid-Aziaten en licht ik onderliggende mechanismen toe die zouden kunnen bijdragen aan hun hogere risico op type 2 diabetes en hart- en vaatziekten vergeleken met West-Europeanen. Hierna beschrijf ik de rol van bruin vetweefsel in de energiebalans in het lichaam. Als laatste laat ik voorbeelden zien van leefstijlveranderingen en geneesmiddelen die de cardiometabole gezondheid kunnen verbeteren door de activiteit van bruin vetweefsel te stimuleren.

Bruin vetweefsel produceert warmte door het verbranden van vetzuren die opgeslagen liggen in vetdruppels in zijn vetcellen. Om deze vetdruppels weer van nieuwe vetzuren te voorzien, worden vetzuren opgenomen vanuit het bloed. Hiervoor verant-

woordelijk is het enzym lipoproteïnelypase (LPL), dat vetzuren vrijmaakt uit vetrijke deeltjes die in de bloedbaan circuleren; de zogenaamde triglyceridenrijke lipoproteïnen. De activiteit van LPL kan geremd worden door een familie van eiwitten die angiopoïetin-like proteins (ANGPTLs) worden genoemd. Interessant is dat onderzoekers hebben aangetoond dat koudeblootstelling de expressie van ANGPTL4 kan beïnvloeden, wat leidt tot een weefselspecifieke modulatie van LPL. Later werd ontdekt dat ANGPTL4 samenwerkt met ANGPTL3 en ANGPTL8 om onder verschillende omstandigheden (zoals tijdens vasten en bewegen) vetten te verdelen tussen de organen die vet verbranden dan wel opslaan. In **hoofdstuk 2** onderzochten wij hierom het effect van koudeblootstelling op de bloedconcentraties van ANGPTL3 en ANGPTL8, naast ANGPTL4, in Zuid-Aziaten en West-Europeanen. Wij bevestigden dat koudeblootstelling de concentratie van ANGPTL4 in het bloed verhoogt in zowel jonge gezonde mannen als oudere mannen met overgewicht en prediabetes, een voorstadium van suikerziekte. Wij toonden nu ook aan dat koudeblootstelling de concentraties van ANGPTL3 en ANGPTL8 in het bloed verhoogt, maar alleen in jonge gezonde mannen. Eerder rapporteerden wij al dat ANGPTL4 er tijdens koudeblootstelling voor kan zorgen dat triglyceridenrijke lipoproteïnen hun vetzuren niet afstaan aan wit vetweefsel maar aan bruin vetweefsel en skeletspieren, zodat deze kunnen worden verbrand voor het produceren van warmte. Op basis van onze nieuwe onderzoeksgegevens stellen wij nu voor dat als een tegenrespons, de verhoging in ANGPTL3 en ANGPTL8 de interactie van triglyceridenrijke lipoproteïnen met bruin vetweefsel en skeletspier kan verminderen, om een overmatig verbruik door en/of ophoping van vet in deze weefsels te voorkomen. Mogelijk is deze tegenrespons afwezig in oudere mannen met overgewicht en prediabetes omdat hun bruin vetweefsel minder gevoelig is voor de insulineafhankelijke opname van suiker, en daardoor meer afhankelijk is van de opname van vetten uit het bloed.

De Wnt signaalroute is betrokken bij de embryonale ontwikkeling en tumorvorming. Daarnaast is verminderde Wnt signaaltransductie geassocieerd met overgewicht en type 2 diabetes, en hebben in vitro studies bevestigd dat Wnt signaaltransductie en insuline signaaltransductie met elkaar communiceren. Aangezien Zuid-Aziaten in de regel meer lichaamsvet hebben en minder insulinegevoelig zijn dan West-Europeanen, hebben wij in **hoofdstuk 3** onderzocht of de Wnt signaaltransductie verminderd is in biopoten van onderhuids wit vetweefsel en skeletspieren van Zuid-Aziatische mannen met overgewicht en prediabetes in vergelijking met West-Europese mannen. Wij vonden in het bloed opvallend hogere niveaus van de Wnt-remmer sclerostin in Zuid-Aziaten in vergelijking met West-Europeanen. Daarnaast was de expressie van diverse genen die betrokken zijn bij Wnt signaaltransductie en insuline signaaltransductie lager in wit vetweefsel van Zuid-Aziaten, en was er in wit vetweefsel sprake van een sterke samenhang tussen expressie van genen betrokken bij Wnt signaaltransductie en insuline signaaltransductie. In de skeletspier was alleen de expressie van het Wnt signaaltransductiegen

WNT10B lager in Zuid-Aziaten in vergelijking met West-Europeanen, en was de samenhang tussen expressie van genen betrokken bij Wnt signaaltransductie en insuline signaaltransductie minder uitgesproken. Wij concludeerden dat Wnt signaaltransductie verlaagd kan zijn in wit vetweefsel in Zuid-Aziaten in vergelijking met West-Europeanen. Dit kan mogelijk bijdragen aan verminderde insuline signaaltransductie en daardoor de ontwikkeling van type 2 diabetes in deze bevolkingsgroep.

Het sterk verhoogde risico op hart- en vaatziekten van Zuid-Aziaten kan niet geheel worden verklaard door de aanwezigheid van klassieke risicofactoren zoals een hoog LDL-cholesterol ('slecht cholesterol') niveau in het bloed. Recentelijk is aangetoond dat de gevoeligheid van LDL deeltjes om samen te klonteren *in vitro* samenhangt met hun vetsamenstelling. Daarnaast is de aanwezigheid van zulke LDL deeltjes die geneigd zijn om samen te klonteren geassocieerd met sterfte in patiënten met hart- en vaatziekten. In **hoofdstuk 4** hebben wij hierom LDL deeltjes geïsoleerd uit het bloed van gezonde Zuid-Aziatische en West-Europese mannen en hebben wij hun gevoeligheid tot samenklonteren en vetsamenstelling vergeleken. LDL deeltjes van Zuid-Aziaten waren inderdaad aanzienlijk meer geneigd om samen te klonteren. De neiging van LDL deeltjes om samen te klonteren hing daarnaast samen met het lichaamsvetpercentage, wat hoger is in Zuid-Aziaten. Het lichaamsvetpercentage hing vooral samen met de sphingomyelinen in de LDL deeltjes, in het bijzonder met sphingomyeline 24:0 welke hoger was in Zuid-Aziaten in vergelijking met West-Europeanen. Wij concludeerden dat LDL deeltjes meer geneigd zijn om samen te klonteren in Zuid-Aziaten dan in West-Europeanen. Dit kan mogelijk voor een deel verklaard worden door het hogere lichaamsvetpercentage in Zuid-Aziaten, wat leidt tot verrijking van LDL deeltjes met sphingomyelinen. De aanwezigheid van zulke LDL deeltjes die makkelijk samenklonteren kan bijdragen aan het hogere risico op hart- en vaatziekten in Zuid-Aziaten in hun latere leven door het proces van slagaderverkalking te versnellen.

Hierna verlegden wij onze focus naar het effect van twee verschillende geneesmiddelen op de verbranding door bruin vetweefsel in zowel Zuid-Aziaten als West-Europeanen. Als eerste voerden wij hierom in **hoofdstuk 5** een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie uit waarin wij de effecten onderzochten van koudeblootstelling en een eenmalige dosis van 200 mg mirabegron, dat aan ontvangers genaamd beta-adrenerge receptoren bindt die zich onder andere op bruine vetcellen bevinden, op maten voor de activiteit van bruin vetweefsel en de stofwisseling in gezonde slanke Zuid-Aziatische en West-Europese mannen. Koudeblootstelling verhoogde de temperatuur boven het sleutelbeen, een indirecte maat voor de warmteproductie door bruin vetweefsel, en verlaagde de hoeveelheid vet op die plek. Daarnaast verhoogde koudeblootstelling de bloedconcentratie van vrije vetzuren, en verhoogde het de ruststofwisseling door toename van de vetverbranding. Interessant was dat mirabegron ook de huidtemperatuur boven het sleutelbeen verhoogde, en ook de hoeveelheid vet

op die plek verlaagde nadat we de onderzoeksgegevens van alle studiedeelnemers samenvoegden. Daarnaast verhoogde mirabegron ook de vrije vetzuurniveaus in het bloed en de stofwisseling in rust na het samenvoegen van onderzoeksgegevens van alle studiedeelnemers. Recentelijk is het aangetoond dat de gunstige metabole effecten van mirabegron met name plaatsvinden door signaaltransductie via de beta-2-adrenerge receptor. Het is daarom interessant om de potentie van een selectieve beta-2-adrenerge receptoragonist om bruin vetweefsel te activeren te onderzoeken, vooral in mensen van Zuid-Aziatische afkomst.

Naast het stimuleren van beta-adrenerge receptoren op bruine vetcellen, is het nabootsen van de effecten van bepaalde darmhormonen die 'incretines' worden genoemd, een veelbelovende strategie om indirect via de hersenen de verbranding door bruin vetweefsel te stimuleren. Eerder hebben we namelijk aangetoond dat binding van het darmhormoon glucagon-like peptide-1 (GLP-1) aan een receptor in de hersenen het bruine vetweefsel in muizen activeert. Daarnaast is vastgesteld dat middelen die aan de GLP-1 receptor binden, zogenaamde 'GLP-1 receptor agonisten', in patiënten met type 2 diabetes zorgen voor gewichtsverlies en het verbeteren van de suiker- en vetniveaus in het bloed. In **hoofdstuk 6** onderzochten wij daarom het effect van 12 weken toediening van de GLP-1 receptoragonist exenatide op bruin vetweefsel en de stofwisseling in gezonde jonge Zuid-Aziatische en West-Europese mannen. Exenatide verlaagde het lichaamsgewicht, zonder significante veranderingen in de stofwisseling, en verlaagde de niveaus van vetten (triglyceriden en totaal cholesterol) en suiker in het bloed. Opvallend was dat exenatide de hoeveelheid suikeropname door bruin vetweefsel verhoogde, zoals gemeten met een zogenaamde [^{18}F]FDG PET-CT scan. Daarentegen bleef het vetpercentage van het vetdepot boven het sleutelbeen, gemeten met MRI, onveranderd. Het effect van exenatide op deze metabole uitkomsten was grotendeels vergelijkbaar tussen Zuid-Aziaten en West-Europeanen. Deze resultaten tonen aan dat GLP-1 receptoragonisme ook in mensen gunstige effecten heeft op het lichaamsgewicht en de vetten en suikers in het bloed, waaraan een toegenomen suikeropname en -verbranding door bruin vetweefsel mogelijk gedeeltelijk bijdraagt.

Als laatste hebben wij in **hoofdstuk 7** de resultaten van de uitgevoerde studies die in dit proefschrift beschreven zijn in het perspectief van de beschikbare wetenschappelijke literatuur geplaatst. Wij onderzochten onderliggende mechanismen die bijdragen aan de ontwikkeling en verergering van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, met name in mensen van Zuid-Aziatische (specifiek Hindostaanse) afkomst. Daarna richtten wij ons op de rol van bruin vetweefsel in deze ziektebeelden en beschreven wij mechanismen die betrokken zijn bij de opname van vet door bruin vetweefsel voor verbranding tot warmte. Hierna weidden wij uit over de mogelijkheid om met geneesmiddelen de cardiometabole gezondheid te verbeteren, mogelijk gedeeltelijk via het stimuleren van de verbranding door bruin vetweefsel. Als laatste beschreven wij beknopt de uitdagin-

gen in het vaststellen van de activiteit van bruin vetweefsel met de huidige beschikbare methoden, en bediscussieerden wij methoden die momenteel ontwikkeld worden om de verbranding door bruin vetweefsel nog beter in kaart te kunnen brengen. Wij concludeerden dat het verder blijven onderzoeken van onderliggende mechanismen die bijdragen aan het hoge risico op type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, vooral in Zuid-Aziaten, belangrijk blijft in de zoektocht naar nieuwe behandelstrategieën in de aanpak van deze ziekten. Of het succesvol stimuleren van de verbranding door bruin vetweefsel kan bijdragen aan de behandeling van cardiometabole ziekten op de lange termijn, zal onderzoek in de komende jaren moeten gaan uitwijzen.

Samenvattend hebben de studies beschreven in dit proefschrift inzicht gegeven in 1) het effect van koudeblootstelling op de angiopoietin-like proteïns die betrokken zijn bij de verdeling van vetzuren uit het bloed over de diverse organen in het lichaam, 2) onderliggende mechanismen die bijdragen aan cardiometabole ziekten in Hindostanen, zoals de Wnt signaaltransductie in metabole weefsels en de vetsamenstelling van LDL en de neiging van LDL deeltjes om samen te klonteren, en 3) het effect van de twee veelbelovende farmacologische methoden beta-adrenerg receptoragonisme en GLP-1 receptoragonisme op de activiteit van bruin vetweefsel en de vet- en suikerstofwisseling. Als zodanig hebben onze studies bijgedragen aan een beter begrip van risicofactoren en de ontwikkeling van mogelijk nieuwe therapeutische handvatten die gebruikt kunnen worden om cardiometabole ziekten tegen te gaan, vooral in de kwetsbare Zuid-Aziatische bevolkingsgroep.