



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Adult weight change and cardiometabolic disease: studies into underlying pathways

Verkouter, I.

Citation

Verkouter, I. (2022, May 17). *Adult weight change and cardiometabolic disease: studies into underlying pathways*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3304093>

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/1887/3304093>

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

APPENDICES

Dutch summary

Acknowledgements

Curriculum vitae

Portfolio

List of publications

DUTCH SUMMARY

Overgewicht en obesitas worden door de World Health Organisation gedefinieerd als overtollig lichaamsvet dat een risico voor de gezondheid vormt. In 1990 had nog één op de drie Nederlandse volwassenen overgewicht of obesitas, maar in 2019 was dit al gestegen tot de helft van de Nederlandse volwassenen. Deze stijgende trend is wereldwijd zichtbaar. Overgewicht en obesitas zijn eveneens een probleem bij kinderen en adolescenten: in deze groep steeg de prevalentie van obesitas van 4% in 1975 naar 18% in 2016. Kinderen en adolescenten met overgewicht of obesitas blijven vaak een te hoog gewicht houden als volwassenen.

De “body mass index” (BMI) wordt veel gebruikt om overgewicht en obesitas aan te duiden, maar BMI maakt geen onderscheid tussen vet- en spiermassa. Daarnaast geeft de BMI niet aan waar het vet is opgeslagen: in de buik of in de benen en heupen. Het meeste lichaamsvet (80-90%) wordt onderhuids opgeslagen. Buikvet kan zowel subcutaan (onder de huid) als visceraal (tussen de organen) worden opgeslagen. Volgens de ‘lipid overflow’ hypothese leidt gewichtstoename tot het groeien van vetcellen in het subcutane vetweefsel. Als de maximale opslagcapaciteit van de subcutane vetcellen is bereikt, gaat het lichaam over tot de opslag van overtollig vet in het viscerale vetweefsel of wordt het als vetdruppeltjes opgeslagen in organen die normaal geen vet opslaan zoals het hart en de lever (ectopische vetopslag). Vetcellen in het viscerale vet hebben een snellere afgifte van vrije vetzuren en ontstekingsstoffen dan subcutane vetcellen. Bij overtollig visceraal vet kan hierdoor een laaggradige ontsteking door het hele lichaam ontstaan en uiteindelijk insulineresistentie wat kan leiden tot type 2 diabetes mellitus. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het aantal vetcellen na jongvolwassenheid gelijk blijft, wat suggereert dat gewichtstoename in volwassenen eerder samengaat met het groter worden van vetcellen (hypertrofie) dan met het vermeerderen van vetcellen (hyperplasie), en daarmee de opslag van overtollig vet in het visceraal vetweefsel of ectopisch. Het is nog niet duidelijk waar het overtollige vet voornamelijk wordt opgeslagen wanneer mensen vooral in gewicht toenemen tijdens hun volwassen leven.

Eerdere studies hebben de gevolgen van gewichtstoename tijdens het (jong)volwassen leven onderzocht, maar veel is ook nog niet bekend. Ook zijn de moleculaire en metabole processen die de link vormen tussen gewichtstoename en cardiometabole aandoeningen nog niet in kaart gebracht. Het doel van mijn onderzoek was de cardiometabole gevolgen van obesitas en gewichtstoename tijdens de levensloop na te gaan.

Mendeliaanse randomisatiestudies vormen een alternatief voor gerandomiseerde klinische studies, aangezien deze niet altijd mogelijk, extreem duur, of niet ethisch zijn. In Mendeliaanse randomisatiestudies worden genetische varianten die samengaan met een bepaalde blootstelling gebruikt als instrumentele variabele. Omdat de genetische varianten tijdens conceptie willekeurig toebedeeld worden aan het nageslacht, wordt een gerandomiseerde klinische studie nagebootst en worden de resultaten van Mendeliaanse randomisatiestudies niet beïnvloed door versturende factoren zoals in observationeel onderzoek, als aan een aantal aannames wordt voldaan.

Genetische varianten gerelateerd aan een verhoogd BMI kunnen gebruikt worden als instrumentele variabele in Mendeliaanse randomisatiestudies naar het verband tussen BMI en verschillende ziekte-uitkomsten, zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Individuele genetische varianten kunnen een specifiek causaal effect hebben op een ziekte-uitkomst door een verhoogd BMI. Een deel van de heterogeniteit in de causale effecten van genetische varianten op ziekte-uitkomsten kan wellicht worden verklaard doordat genen die samengaan met een verhoogd BMI tot expressie komen in verschillende celtypen en weefsels, en daardoor andere bio-moleculaire functies hebben. Diepgaand onderzoek naar de verschillende oorzaken van complexe aandoeningen zoals obesitas kunnen leiden tot een completer beeld van de mogelijke aanknopingspunten voor (gepersonaliseerde) interventies.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we het verband tussen BMI en cardiometabole aandoeningen met Mendeliaanse randomisatie. Het doel van deze studie was te onderzoeken of onderliggende genetische oorzaken van een hoog BMI, zoals genexpressie in hersengebieden die een rol spelen in de verzadiging, samengaan met het risico op type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. We onderscheidde 17 groepen van genen die samengaan met BMI en tot veranderde expressie komen in bepaalde weefsels, zoals in verschillende hersengebieden. We gebruikten de 17 groepen van genen als blootstelling in Mendeliaanse randomisatieanalyses met als uitkomst cardiometabole aandoeningen. De 17 verschillende groepen gebaseerd op expressieprofielen in weefsels, gingen allen samen met een min of meer gelijk risico op type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Dit betekent dat het groeperen van genetische varianten op basis van weefselexpressie niet leidt tot een verschillend risicoprofiel voor cardiometabole ziekten, en dus lijkt het onderliggend mechanisme waardoor iemand in gewicht aankomt geen rol te spelen in het risico op cardiometabole ziekten.

Metabole markers zijn kleine moleculen, tussen- of eindproducten van de stofwisseling. Voorbeelden van metabole markers zijn lipoproteïnen, aminozuren en vetzuren. Metabole markers vormen een belangrijke schakel tussen risicofactoren, zoals obesitas en leefstijlfactoren, en cardiometabole aandoeningen. Eerdere studies naar het metabool profiel hebben verschillende metabole markers aangewezen die een rol spelen in de ontwikkeling van cardiometabole aandoeningen als gevolg van een hoog BMI. BMI gaat sterk samen met hoge concentraties van *very low-density* lipoproteïnen (VLDL) en *low-density* lipoproteïnen (LDL). Ook hangt BMI sterk samen met hoge concentraties van verzadigde vetzuren en vertakte-keten-aminozuren. VLDL, LDL, verzadigde vetzuren en vertakte aminozuren zijn in eerder onderzoek in verband gebracht met een verhoogd risico op cardiometabole aandoeningen. Hoewel deze metabole markers mogelijk de link vormen tussen gewichtstoename en het ontstaan van cardiometabole aandoeningen, is het metabool profiel dat samengaat met gewichtstoename tijdens verschillende levensfasen nog niet vastgesteld. Daarnaast zouden longitudinale studies kunnen helpen bij het identificeren van vroege veranderingen in het metabool profiel die zouden kunnen duiden op de ontwikkeling van cardiometabole afwijkingen in jongvolwassenen.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de gevolgen van het totale vetpercentage en vetopslag rond de buik op veranderingen in metabolieten in jongvolwassenen in de Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). We toonden aan dat vetopslag rond de buik samengaat met vroege veranderingen in het metabool profiel die een indicatie geven van

hart- en vaatproblemen, zoals hogere concentraties van VLDL en Apolipoproteïne B en lagere concentraties van *high density* lipoproteïnen (HDL). Dit was voornamelijk zichtbaar bij jonge mannen. Onze resultaten laten zien dat adolescentie een belangrijke periode is voor het voorkómen van nadelige veranderingen in het metabool profiel gerelateerd aan het lichaamsgewicht en vetverdeling, zeker voor mannen.

In **Hoofdstuk 4, 5 en 6** onderzochten we verschillende cardiometabole gevolgen van gewichtstoename tijdens de volwassen levensfase in de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie. Het is bekend dat gewichtstoename samengaat met een verhoogd risico op cardiometabole aandoeningen, mogelijk door het groeien van vetcellen. Het cardiometabole profiel dat samengaat met gewichtstoename in volwassenen is echter nog onbekend. In **Hoofdstuk 4** toonden we aan dat gewichtstoename specifiek samenging met de concentraties van zeven metabole markers in de NEO studie en Oxford Biobank. Deze metabole markers zijn omega-3, omega-6, meervoudige onverzadigde vetzuren, klein tot medium LDL en totaal *intermediate-density* lipoproteïne (IDL). Daarnaast was gewichtstoename gerelateerd aan de grootte van de vetcellen uit het buikvet op middelbare leeftijd, en gingen de lipoproteïnen die samengaan met gewichtstoename ook samen met de grootte van de vetcellen. Uit eerdere studies is bekend dat de metabole markers die gerelateerd zijn aan gewichtstoename ook het risico op cardiometabole aandoeningen verhogen, waardoor deze vroege markers mogelijk het begin kunnen aangeven van cardiometabole verstoringen als gevolg van gewichtstoename.

In **Hoofdstuk 5** hebben we de relatie tussen gewichtstoename vanaf 20 jaar en verschillende maten van buikvet (middelomtrek, subcutaan vet en visceraal vet) en levervet op middelbare leeftijd onderzocht. We toonden aan dat gewichtstoename samengaat met relatief meer visceraal vet en levervet op middelbare leeftijd binnen alle BMI categorieën. Uit eerder onderzoek weten we dat overmatig visceraal vet samengaat met verhoogde insulineresistentie en een hoger risico op type 2 diabetes. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we of de hoeveelheid visceraal vet en levervet de relatie tussen gewichtstoename en insulineresistentie medieert. In dit hoofdstuk zagen we dat zelfs een kleine toename in gewicht samengaat met verhoogde insulineresistentie op middelbare leeftijd. Daarnaast vonden we aan dat de relatie tussen gewichtstoename en insulineresistentie op middelbare leeftijd voor 32% gemedieerd wordt door visceraal vet en 22% door levervet. De resultaten uit **Hoofdstuk 5 en 6** tonen aan dat het belangrijk is om een stabiel gewicht te houden tijdens de volwassen leeftijd om een toename van visceraal vet en levervet te voorkomen, en daarmee het risico op insulineresistentie en type 2 diabetes op latere leeftijd te verkleinen.

Obesitas is een sterke risicofactor voor type 2 diabetes, hart- en vaatziekten en kanker, maar niet iedereen met overgewicht of obesitas wordt ziek en de gevolgen van obesitas verschillen tussen mensen met eenzelfde BMI. In **Hoofdstuk 7** onderzochten we welke factoren bijdragen aan het voorkomen van cardiometabole aandoeningen in mensen met obesitas. Zowel de hoeveelheid visceraal vet als metabole factoren, zoals glucose- en triglyceridegehalten in het bloed, hangen allen samen met een verhoogd risico op cardiometabole ziekten in een populatie met een BMI van 27 kg/m² of hoger. Daarnaast zagen we een interactie tussen verschillende risicofactoren en obesitas voor het risico op cardiometabole ziekten, waarbij het glucosegehalte in het bloed, roken en visceraal vet in combinatie met obesitas een extra verhoogd risico op cardiometabole ziekten lieten zien.

Tot slot vormt **Hoofdstuk 8** een discussie van de resultaten van de verschillende studies beschreven in dit proefschrift. In dit hoofdstuk beschrijven we ook de klinische implicaties en perspectieven voor vervolgonderzoek. Kort samengevat wijzen de resultaten beschreven in dit proefschrift erop dat de cardiometabole gevolgen van gewichtstoename tijdens (jong)volwassenheid worden gemedieerd door de hoeveelheid visceraal vet en levervet, en dat deze gevolgen weerspiegeld worden door een nadelig cardiometabool profiel en een verhoogd risico op cardiometabole ziekten. Zodra iemand overgewicht of obesitas heeft, zijn het behouden van een laag glucosegehalte, niet roken en het voorkomen van buikvet belangrijk om het risico op cardiometabole aandoeningen niet verder te verhogen. De resultaten uit dit proefschrift onderstrepen het belang van het behoud van een stabiel gewicht van jonge leeftijd tot middelbare leeftijd. Als aanvulling op alle aandacht die uitgaat naar een gezonde leefstijl, zoals bijvoorbeeld beschreven in het Nationaal Preventieakkoord, tonen de resultaten uit dit proefschrift aan dat er potentie zit in het voorkómen van cardiometabole aandoeningen door het aanmoedigen van een stabiel en gezond lichaamsgewicht gedurende de gehele levensloop.