



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of glucocorticoid receptor signaling in metabolic disease: a matter of time and sex

Li, S.

Citation

Li, S. (2025, April 23). *The role of glucocorticoid receptor signaling in metabolic disease: a matter of time and sex*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4212748>

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/1887/4212748>

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

SAMENVATTING

Glucocorticoïden zijn essentiële modulatoren van de stressrespons en metabole homeostase. Langdurige verhoging van glucocorticoïdconcentratie kan echter leiden tot veel nadelige effecten, waaronder spieratrofie, (pre)diabetes en obesitas. Dit proefschrift behandelt verschillende aspecten van glucocorticoïdsignalering in metabole ziekten, met een focus op hoe sekseverschillen en het circadiane ritme de effecten van glucocorticoïden beïnvloeden.

In **hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding gegeven over het fysiologische belang van glucocorticoïdsignalering en over de pathologische gevolgen van ontregeling van glucocorticoïdsignalering. Synthetische glucocorticoïden worden veel gebruikt voor de behandeling van ontstekings- en auto-immuunziekten. Het is echter zo dat het langdurige gebruik van glucocorticoïden veel metabole bijwerkingen kan geven, waaronder spieratrofie, insulineresistentie en het metabool syndroom.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we sekseverschillen in door glucocorticoïden veroorzaakte spieratrofie met behulp van een muismodel. Spieratrofie komt veel voor bij langdurig gebruik van synthetische glucocorticoïden, en in patiënten met het syndroom van Cushing. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat vrouwelijke muizen een groter verlies in spierfunctie vertonen na chronische blootstelling aan corticosteron, terwijl beide geslachten een vergelijkbaar verlies van spiermassa vertonen. Analyses van genexpressie laten zien dat mannelijk spierweefsel na blootstelling aan glucocorticoïden meer uitgesproken transcriptieverschillen vertoont in vergelijking met vrouwelijk spierweefsel. Dit suggereert dat geslachtshormonen zoals androgenen mogelijk een beschermende rol spelen in dit proces. Deze bevindingen onderstrepen het belang van sekse-specifieke behandelingen bij spieratrofie veroorzaakt door glucocorticoïden.

Het circadiane ritme verwijst naar de biologische processen die plaatsvinden binnen een cyclus van 24 uur. Bij mensen pieken de glucocorticoïdspiegels in de vroege ochtend, en het tijdstip van toediening heeft aanzienlijke biologische gevolgen. **Hoofdstuk 3** belicht bevindingen over hoe het circadiane ritme de resultaten van glucocorticoïdbehandelingen beïnvloedt. We ontdekten dat de toediening van synthetische glucocorticoïden op verschillende tijdstippen van de dag het glucosemetabolisme verstoort, wat leidde tot insulineresistentie, voornamelijk wanneer de behandeling werd gegeven tijdens de inactieve periode. Daarentegen resulteerde toediening van glucocorticoïden afgestemd op het endogene circadiane ritme in minder metabole bijwerkingen. Deze bevindingen suggereren dat chronotherapie de metabole complicaties van glucocorticoïdbehandeling kan minimaliseren.

Polycysteus ovarium syndroom of PCOS is een veelvoorkomende endocriene aandoening bij vrouwen, die functioneel wordt gekenmerkt door een verhoogde androgeen productie en door insulineresistentie en obesitas. In **hoofdstuk 4** wordt de rol van glucocorticoïden onderzocht in de metabole symptomen van PCOS. We ontdekten dat chronische blootstelling aan androgenen resulteerde in verhoogde expressie van de glucocorticoïd receptor, en andere factoren betrokken in glucocorticoïd signalering. Remming van glucocorticoïd signalering in een muismodel gaf een verbetering op een aantal metabole symptomen van PCOS, met name glucosemetabolisme. Deze studie ondersteunt recente bevindingen die wijzen op overlap tussen de signaleringsroutes van androgenen en glucocorticoïden in verschillende metabole weefsels. Daarnaast bieden deze bevindingen een nieuw perspectief op hoe glucocorticoïden betrokken kunnen zijn bij de metabole symptomen bij vrouwen met PCOS.

Hoofdstuk 5 is de algemene discussie, waarin de bevindingen uit de voorgaande hoofdstukken worden samengevat en hun implicaties voor verder onderzoek en therapieën worden besproken. Dit hoofdstuk benadrukt het belang van het in overweging nemen van sekse en timing bij glucocorticoïdtherapieën, met name om bijwerkingen te minimaliseren en de therapeutische effectiviteit te maximaliseren. Verdere studies naar de moleculaire mechanismen die sekseverschillen in glucocorticoïdgevoeligheid in metabole weefsels bepalen zullen noodzakelijk zijn. Dit proefschrift draagt dus bij aan ons begrip van de complexe interacties tussen glucocorticoïdsignalering, geslachtshormonen en het circadiaan ritme.