



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Metabolic hormones and ethnic aspects in obesity

Hoekx, C.A.

Citation

Hoekx, C. A. (2025, June 25). *Metabolic hormones and ethnic aspects in obesity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4250627>

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/1887/4250627>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Obesitas is een chronische ziekte die gekenmerkt wordt door een teveel aan lichaamsvet. Obesitas ontstaat door een positieve energiebalans, oftewel een disbalans tussen de energie-inname en -verbruik. Obesitas is een wereldwijd probleem en de prevalentie ervan is sinds het begin van de jaren 80 verdrievoudigd. De verwachting is dat dit alleen maar zal blijven stijgen. Obesitas vormt een aanzienlijke belasting voor individuen, niet alleen door fysieke beperkingen maar bijvoorbeeld ook het stigma waar mensen met obesitas vaak dagelijks mee te maken hebben. Daarnaast kan obesitas leiden tot een scala aan gerelateerde ziekten zoals hart- en vaatziekten, type 2 diabetes mellitus (T2DM) en 13 soorten kanker. Sommige etniciteiten zijn gevoeliger voor het ontwikkelen van obesitas en gerelateerde ziekten, waaronder Zuid-Aziaten, die een viervoudig hoger risico hebben om T2DM te ontwikkelen ten opzichte van Europeanen bij dezelfde *body mass index* (BMI). Het doel van dit proefschrift is om i) de onderliggende oorzaken van het ongunstige metabole profiel van Zuid-Aziaten te ontrafelen en ii) meer inzicht te krijgen in de werking van de stofwisseling en verschillende hormoonsystemen in obesitas-gerelateerde ziektes en de effecten van (non-)farmacologische interventies hierop.

In **Hoofdstuk 1** werden de epidemiologie en de onderliggende en onderhoudende factoren van obesitas besproken. Verder werd uitgebreid ingegaan op de werking van vetweefsel en de vetstofwisseling. Daarnaast werd een overzicht gegeven van mogelijke onderliggende mechanismen voor het verhoogde risico op obesitas en cardiometabole ziekten in de Zuid-Aziatische populatie. Ten slotte werden de huidige aangrijpingspunten voor het voorkómen en behandelen van obesitas en gerelateerde ziekten besproken.

In **Hoofdstuk 2** werden de verschillen in circulerende niveaus van ontstekings eiwitten bij Zuid-Aziaten en Europeanen met T2DM onderzocht in plasma. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een panel met daarin 73 ontstekings eiwitten van Olink Proteomics. We vonden dat de relatieve concentraties van zes eiwitten hoger waren en zes lager bij Zuid-Aziaten ten opzichte van Europeanen. Een opvallend verschil was die van *fibroblast growth factor 21* (FGF21), waarvan de niveaus duidelijk lager waren bij Zuid-Aziaten, voornamelijk bij vrouwen, ten opzichte van Europeanen. Om deze bevindingen te valideren, hebben we circulerende FGF21-concentraties gemeten in het serum van hetzelfde cohort en vonden een lagere concentratie van circulerend FGF21 bij zowel Zuid-Aziatische mannen als vrouwen vergeleken met Europeanen. Omdat FGF21 ontstekingsremmende effecten kan hebben zouden deze juist lagere FGF21 concentraties bij Zuid-Aziaten kunnen passen bij het feit dat zij vaker hogere ontstekingswaarden hebben. Toekomstige studies zijn nodig om te bepalen of de

verlaagde FGF21- concentraties de oorzaak of het gevolg zijn van het verhoogde risico op T2DM bij Zuid-Aziaten.

Naast meer ontsteking dragen ook verschillen in hormonen bij aan het ongunstige metabole profiel van Zuid-Aziaten. Daarom werden in **Hoofdstuk 3** circulerende hormonen en na een gemengde maaltijd tolerantie test ('*mixed meal tolerance test*', MMTT) vergeleken tussen jonge en slanke Zuid-Aziatische en Europese mannen en vrouwen. Na een nacht vasten vergeleken we incretinehormonen (*glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP)), glucagon, glucose, insuline en lipiden voor en na een vloeibare maaltijd op zeven tijdstippen. We zagen een opvallend verschil in het verloop van het bloedsuiker in de Zuid-Aziaten vergeleken met de Europeanen, waarbij bloedsuiker in de Zuid-Aziaten twee pieken lieten zien en bij de Europeanen maar één. Verder zagen we dat de Zuid-Aziatische vrouwen hogere niveaus van actief GLP-1 en GIP hadden dan de Europese vrouwen tijdens het tweede gedeelte van de MMTT. Dit ging ook samen met een dubbele insulinepiek, wat zorgde voor een hogere oppervlakte onder de curve van insuline in Zuid-Aziatische mannen. Waarschijnlijk zijn deze verschillen het gevolg van een bifasische maaglediging bij Zuid-Aziaten, al is het nog onduidelijk hoe dit precies bijdraagt aan hun ongunstige metabole fenotype. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we andere hormoonverschillen tussen Zuid-Aziaten en Europeanen door veranderingen in de honger- en verzadigingshormonen peptide YY (PYY), ghreline en leptine te meten gedurende een MMTT bij dezelfde deelnemers als in **Hoofdstuk 3**. PYY-niveaus verschilden niet tussen de etniciteiten maar de Zuid-Aziatische mannen hadden een lager ghrelineniveau voor en gedurende de MMTT. Daarnaast hadden zowel mannen als vrouwen hogere leptinewaarden voor en gedurende de MMTT. De nuchtere leptinewaarden correleerden positief met vetmassa en vetpercentage in de Zuid-Aziatische deelnemers. Dit suggereert dat leptine mogelijk een indicatie kan geven over de metabole gezondheid in Zuid-Aziaten.

Vervolgens probeerden we te begrijpen hoe (non-)farmacologische interventies de concentraties van verschillende hormonen en de vetstofwisseling kunnen beïnvloeden bij mensen met verschillende comorbiditeiten. Daarom onderzochten we in **Hoofdstuk 5** eerst mogelijk gunstige effecten van blootstelling aan kou. De mogelijke gunstige effecten van koudeblootstelling op de vetstofwisseling worden waarschijnlijk veroorzaakt door de activatie van bruin vetweefsel ('*brown adipose tissue*', BAT), gedeeltelijk door de uitscheiding van hormonen zoals FGF21 en *growth differentiation factor 15* (GDF15). Daarom onderzochten we het effect van koudeblootstelling op FGF21 en GDF15 bij gezonde, slanke personen. Ook onderzochten we of de veranderingen van FGF21 en GDF15 na koudeblootstelling voor, tijdens en na 90 minuten van stabiele kou verschilden tussen de ochtend en de avond. We vonden dat koudeblootstelling de

FGF21-niveaus alleen in de avond deed stijgen, zonder de GDF15-niveaus te beïnvloeden. De veranderingen in FGF21 hingen niet samen met de veranderingen in energieverbruik na koudeblootstelling, wat aangeeft dat het tijdstip van koudeblootstelling de FGF21-niveaus onafhankelijk beïnvloedt van de veranderingen in vetstofwisseling. Deze bevindingen kunnen relevant zijn voor het bevorderen van metabole gezondheid door koudeblootstelling.

Koudeblootstelling is mogelijk niet voor iedereen geschikt en daarom kan activatie van BAT door middel van medicatie die deze route nabootst interessant zijn. Bij muizen wordt BAT geactiveerd via de adrenerge beta-3 receptor (ADRB3), maar bij mensen was dit veel minder duidelijk. Vanuit experimenten in een kweekschaaltje wisten we dat mogelijk de ADRB2 verantwoordelijk was voor activatie van BAT in mensen. Daarom onderzochten we in **Hoofdstuk 6** of toediening van de ADRB2-agonist salbutamol via de bloedvaten humaan BAT activeert *in vivo*. In een gerandomiseerd dubbelblind crossover onderzoek met gezonde jonge mannen vergeleken we de opname van glucose in BAT na intraveneuze toediening van salbutamol met en zonder propranolol, een medicijn dat zowel de ADRB1 als de ADRB2 blokkeert. We maten de activatie van BAT door de toename van glucose-opname in BAT met behulp van een positron emission tomography/computed tomography (PET/CT scan) met een radioactief gemerkt suiker (FDG). We vonden dat intraveneuze toediening van salbutamol de glucose-opname in BAT verhoogde en dat dit effect werd verminderd door combinatie met propranolol. De toename van glucose-opname hing samen met de toename in stofwisseling. Onze bevindingen laten zien dat ADRB2 humaan BAT activeert, maar de lange termijn effecten van deze mogelijke therapie vereisen meer onderzoek.

Vervolgens combineerden we de Zuid-Aziatische populatie en interventieopties in **Hoofdstuk 7**. Hier onderzochten we het onderliggende mechanisme waarmee de GLP-1 receptoragonist liraglutide verzadiging tot stand brengt in patiënten met T2DM. We richtten ons specifiek op of dit ging via verhoging van het verzadigingshormoon GDF15 -niveaus en onderzochten ook of niveaus van dit hormoon verschillen tussen Zuid-Aziaten en Europeanen. In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek hebben we de GDF15-niveaus gemeten voor en na 26 weken behandeling met dagelijkse liraglutide in vergelijking met placebo bij Zuid-Aziaten en Europeanen met T2DM. Op baseline vonden we geen verschillen in GDF15-niveaus tussen beide etniciteiten. Onze bevindingen laten zien dat de GLP-1 receptoragonist liraglutide onafhankelijk werkt van GDF15, wat suggereert dat andere mechanismen het gewichtsverlies verklaren geïnduceerd door liraglutide.

Ten slotte bespraken we in **Hoofdstuk 8** de bevindingen die we in deze thesis beschrijven in relatie tot de laatste wetenschappelijke literatuur. We onderzochten de mogelijke implicaties van onze bevindingen voor de kliniek en benoemden de overgebleven toekomstige uitdagingen. Daarnaast gingen we dieper in op de rol van ontsteking en disbalans van hormonen als onderliggende factor in het metabole profiel van Zuid-Aziaten, met specifieke focus op GLP-1, het stresssysteem en geslachtshormonen. We stelden nieuwe criteria voor om het matchen van cohorten met Zuid-Aziaten te verbeteren. Verder bespraken we de implicaties van onze bevindingen voor het verbeteren van interventies door rekening te houden met het tijdstip van de dag voor de activatie van BAT en overwogen de mogelijke combinaties van andere honger- en verzadigingshormonen zoals FGF21 en GDF15 met de huidige GLP-1 receptor agonisten. Deze bevindingen kunnen mogelijk leiden tot nieuwe therapeutische opties voor het behandelen van obesitas en obesitas gerelateerde ziekten. Toekomstig onderzoek is essentieel om deze bevindingen te vertalen naar toepassingen voor praktische klinische zorg.