



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Interventions targeting hepatic and cardiovascular complications of metabolic syndrome

Inia, J.A.

Citation

Inia, J. A. (2026, April 23). *Interventions targeting hepatic and cardiovascular complications of metabolic syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4302628>

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/1887/4302628>

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

Samenvatting

Het metabool syndroom treft naar schatting 1,5 miljard mensen, ongeveer één op de vijf volwassenen. Het metabool syndroom wordt gekenmerkt door onderling verbonden aandoeningen zoals obesitas, hypertensie, dyslipidemie en hyperglycemie. Deze aandoeningen worden vaak veroorzaakt door een ongezond dieet, te weinig beweging en onderliggende ziekten zoals type 2 diabetes. Leefstijlinterventies vormen de eerste stap om de metabole gezondheid te verbeteren, maar zijn moeilijk vol te houden. Wanneer leefstijlveranderingen onvoldoende effect hebben, kunnen farmacologische interventies helpen om het lichaamsgewicht te reguleren en het risico op ernstige complicaties te verlagen. In dit proefschrift zijn verschillende strategieën onderzocht om het risico op metabole complicaties beter te begrijpen en te verminderen. Daarbij richtten we ons op: (I) het effect van herhaald gewichtsverlies en -toename, (II) of we de effectiviteit van nieuwe behandelingen voor metabole leverziekten kunnen voorspellen; en (III) hoe zowel bestaande als experimentele medicijnen metabole complicaties kunnen verbeteren. Deze studies werden uitgevoerd in muismodellen die belangrijke aspecten van de menselijke stofwisseling nauwkeurig nabootsen en gedetailleerd onderzoek naar biologische processen in een gecontroleerde omgeving mogelijk maken.

Hoofdstuk 1 dient als algemene inleiding op dit proefschrift, waarin de mechanismen worden beschreven die ten grondslag liggen aan metabole aandoeningen. In dit hoofdstuk is aandacht voor lipiden, lipoproteïnen, leverziekteprocessen, hart- en vaatziekteprocessen en een selectie van relevante geneesmiddelen. In het laatste deel van deze algemene inleiding werd dieper ingegaan op de metabole verschillen tussen muizen en mensen en hoe bepaalde genetisch gemodificeerde muismodellen kunnen helpen bij het bestuderen en behandelen van het metabool syndroom als systemische aandoening.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de effecten van herhaald gewichtsverlies en -toename, ook wel bekend als het jojo-effect. Hoewel dit vaak als schadelijk wordt gezien, bleek in obese muizen dat herhaald jojoën de gezondheid niet verslechterde ten opzichte van een continu vet- en suikerrijk dieet. Integendeel, leverontsteking nam juist af in jojoënde muizen. Dit toont aan dat zelfs kortdurende periodes van gezond eten blijvende metabole voordelen kunnen opleveren.

Hoofdstuk 3 richtte zich op leverfibrose, een gevorderd stadium van leverschade. We onderzochten of vroege veranderingen in fibrose-gerelateerde genexpressie kunnen voorspellen of een behandeling op lange termijn effectief zal zijn. De vroege veranderingen in genactiviteit bleken goede voorspellers van het uiteindelijke

behandelresultaat. Deze methode zou de ontwikkeling van nieuwe behandelingen kunnen versnellen door snel de meest veelbelovende opties te identificeren.

In **Hoofdstuk 4** testten we bFKBI, een nieuw experimenteel antilichaam dat het hormoon FGF21 nabootst. Obese muizen die met bFKBI werden behandeld aten meer maar vielen toch af, hadden gezonder vetweefsel, verbeterde bloedsuikerregulatie, minder leververvetting en ontsteking én een betere vasculaire gezondheid dan onbehandelde obese muizen. Deze bevindingen wijzen erop dat het activeren van FGF21 een veelbelovende behandelingsstrategie kan zijn die meerdere obesitas-gerelateerde gezondheidsproblemen tegelijkertijd aanpakt.

In de afgelopen jaren zijn GLP-1 agonisten zoals semaglutide, oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van diabetes, bekend geworden vanwege hun effectiviteit bij gewichtsverlies. De effecten van semaglutide op de lever waren echter nog niet in detail onderzocht. In **Hoofdstuk 5** behandelden we obese muizen met semaglutide. Semaglutide verminderde leververvetting en ontsteking maar had geen effect op histologisch gemeten fibrose. Wel verbeterde de semaglutide de architectuur van het collageennetwerk in de lever, wat kan wijzen op een gunstig effect op de structuur van het littekenweefsel in de lever. Deze resultaten suggereren dat semaglutide een veelbelovende behandeling kan zijn om de levergezondheid te verbeteren bij mensen met obesitas-gerelateerde leverziekte. Hoewel semaglutide veel voordelen biedt, zijn er zorgen over de langetermijneffecten, en dan met name met betrekking tot het verlies van spiermassa terwijl het behoud van spiermassa tijdens gewichtsverlies essentieel is. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we of het combineren van semaglutide met lichaamsbeweging het verlies van spiermassa en spierkracht kon tegengaan. Dit bleek inderdaad het geval te zijn: de combinatieinterventie verminderde het verlies van spiermassa en -functie aanzienlijk vergeleken met semaglutide alleen. Bovendien had de combinatie bredere gunstige effecten op metabole parameters en op meerdere organen, waaronder lever, hart, bloedvaten en vetweefsel. Deze effecten waren duidelijk sterker in de groep die zowel semaglutide als lichaamsbeweging kreeg dan in de groepen die slechts één van beide interventies ondergingen. Hierdoor laat dit hoofdstuk zien dat de combinatie van semaglutide met beweging niet alleen de kwaliteit van gewichtsverlies verbetert, maar ook leidt tot een meer geïntegreerde verbetering van de algehele metabole gezondheid.

Statines worden al decennialang voorgeschreven voor de preventie en behandeling van verhoogde cholesterolwaarden en hart- en vaatziekten. In **Hoofdstuk 7** onderzochten we de effecten van atorvastatine op metabole leverziekte en ontdekten we dat het veel meer doet dan alleen het cholesterol verlagen. Naast verbeterde cholesterolwaarden verminderde atorvastatine leververvetting, ontsteking en

fibrose. Deze effecten waren gekoppeld aan het voorkomen van de vorming van schadelijke cholesterolkristallen en het onderdrukken van ontstekingsroutes. Dit laat zien dat statines niet alleen de cardiovasculaire gezondheid verbeteren, maar ook de levergezondheid.

In **Hoofdstuk 8** testten we een nieuw peptide dat PCSK9 remt, zowel alleen als in combinatie met de ANGPTL3-remmer evinacumab. Het peptide verlaagde het cholesterolgehalte wat leidde tot kleinere en stabielere plaques in de bloedvaten. De combinatie met evinacumab versterkte deze effecten verder, wat resulteerde in minder ontsteking en stabielere plaques. Dit ondersteunt het potentieel van gecombineerde lipidenverlagende interventies.

In **Hoofdstuk 9** onderzochten we het werkingsmechanisme van de CETP-remmer obicetrapib, in combinatie met ezetimibe. Deze combinatie verhoogde het aantal LDL receptoren in de lever, verbeterde de klaring van cholesterol uit de bloedbaan en voorkwam daarmee de vorming van atherosclerotische plaques. Het combineren van obicetrapib en ezetimibe met atorvastatine zorgde er zelfs voor dat bestaande plaques verkleinden wanneer agressieve lipidverlaging werd toegepast.

Samenvattend verkent dit proefschrift meerdere veelbelovende strategieën om metabole complicaties te verminderen, met speciale aandacht voor hart- en levergezondheid. De bevindingen benadrukken dat het gelijktijdig aanpakken van meerdere organen en processen effectiever is dan het afzonderlijk behandelen van geïsoleerde symptomen. Gezamenlijk vormen deze resultaten een stevig fundament voor toekomstig onderzoek naar therapieën die meerdere metabole processen tegelijk aanpakken, passend bij de systemische aard van metabole ontregeling.

