

PhD Student Hermina Jakupovic

Place of enrolment: University of Copenhagen, Faculty of Health and Medical Science

Principal supervisor: Huomas Oskari Kilpeläinen, The Novo Nordisk Foundation, Center for Basic Metabolic Research, Section for Metabolic Genetics, University of Copenhagen

Title of project: Uncovering genetic and prenatal factors that modify the impact of weight gain and obesity on diabetic and cardiovascular risk in adulthood

ABSTRACT

BACKGROUND:

The majority of obesity-related mortality and health care costs are caused by common cardiovascular and metabolic comorbidities, such as insulin resistance and dyslipidemia, which in turn increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. While most obese individuals have such comorbidities, a considerable fraction of obese individuals seem more protected, often referred to as the “*metabolically healthy obese*”. The mechanisms underlying these differences are not fully understood.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVE:

We hypothesize that individual predisposition to the development of metabolic complications when gaining body weight is, in part, programmed already in utero and early infancy. Therefore, genetic and prenatal factors may represent a key difference between individuals, and modify the impact of weight gain and obesity on later diabetic and cardiovascular risk. However, previous studies have not addressed this possibly critical link systematically. The present project aims to demask the underlying genetic and prenatal factors that modify the impact of weight gain and obesity on cardio-metabolic risk in adulthood.

WORK PLAN:

We will use longitudinal cohort data from Denmark and the United Kingdom, to assess whether genetic and prenatal factors, such as fetal growth and fetal exposure to maternal smoking, obesity, gestational diabetes or existing diabetes determine the impact of weight gain and obesity on cardio-metabolic risk profile and the incidence of type 2 diabetes and cardiovascular disease among offspring in adulthood.

SIGNIFICANCE AND PERSPECTIVES:

This approach to search for early predictors of metabolic disorders is timely, given that obesity and related cardio-metabolic diseases are among the most challenging conditions to treat and still growing in global prevalence. Overall, we expect that the findings will open new avenues for future studies of the underlying causal mechanisms and increase possibilities for early prevention and novel treatment methods, especially in high-risk groups.

ABSTRAKT

BAGGRUND:

Fedme og fedme-relaterede dødsfald har store økonomiske konsekvenser for sundhedssystemet. Dette skyldes i særlig grad hyppigt forekommende fedme-relaterede komorbiditeter som kardiovaskulære og metaboliske komplikationer, herunder insulin resistens og dylipidæmi, hvilket kan påvirke risikoen for udvikling af type 2 diabetes og kardiovaskulære sygdomme. De fleste

individer med fedme har sådanne komorbiditeter, men en fraktion af individer ser ud til at være beskyttet, og kaldes for "metabolisk sunde fede". De tilgrundliggende mekanismer bag disse forskelle er ikke fuldt klarlagt.

HYPOTESER OG FORMÅL:

Vores hypotese er at individuel disponering for udvikling af metaboliske komplikationer under vægtøgning delvist er programmeret tidligt i livmoderen og i tidlig barndom. Derfor kan genetiske og prænatale faktorer spille en afgørende forskel blandt individer og kan modificere effekten af vægtøgning og fedme på senere risiko for udvikling af type 2 diabetes og kardiovaskulære sygdomme. Formålet med dette projekt er at klarlægge de underliggende genetiske og prænatale faktorer som kan modificere effekten af vægtøgning og fedme på risikoen for udvikling af kardiometaboliske sygdomme i voksenlivet.

ARBEJDSPLAN:

Vi vil bruge longitudinelle kohortedata fra Danmark og England for at undersøge om genetiske og prænatale faktorer, såsom fostervækst og prænatal eksponering for maternel rygning, fedme, gestationel diabetes eller type 2 diabetes kan påvirke effekten af vægtøgning og fedme på den kardiometaboliske risikoprofil og forekomst af type 2 diabetes og kardiovaskulære sygdomme i voksenlivet.

BETYDNING OG PERSPEKTIVER:

Dette projekt, som undersøger tidlige prædiktorer af metaboliske sygdomme, er af afgørende betydning idet fedme og fedme-relaterede kardiometaboliske sygdomme har en stigende global prævalens og er blandt de mest udfordrende tilstande at behandle. Overordnet set, forventer vi at dette studie vil åbne nye veje for forståelsen af de underliggende mekanismer som kan øge mulighederne for tidlig forebyggelse og udvikling af nye behandlingstiltag, specielt blandt højrisiko grupper.