

<http://hdl.handle.net/1765/109787>



# Summary

# Samenvatting





## SUMMARY

Glucocorticoids are a class of hormones which affect virtually every aspect of physiology, including metabolism, behavior and immunity. The most important glucocorticoid in humans is cortisol. In this thesis, the associations between the exposure to glucocorticoid hormones, obesity and obesity-related problems were studied. We investigated three aspects of glucocorticoids: the glucocorticoids produced endogenously, glucocorticoid-containing medications, and the genetics of sensitivity to glucocorticoids at the cellular level.

**Chapter 1** provides a general introduction about obesity and glucocorticoids. The consequences and etiologies of obesity are reviewed. Chapter 1 introduces the mechanisms behind the production of glucocorticoid hormones, and highlights the clinical syndrome of an extreme excess in glucocorticoid exposure (i.e., Cushing's syndrome), which results in obesity, dyslipidemia, insulin resistance and hypertension. This observation provides the background for our hypotheses that a mildly increased production of glucocorticoids, exposure to local glucocorticoid-containing medications and increased sensitivity to glucocorticoids may also contribute to obesity, and related cardiometabolic disturbances. Furthermore, we explain how the measurement of glucocorticoid hormones in scalp hair may be used to study the long-term exposure to glucocorticoids, up to months back in time. Chapter 1 ends with an outline of the aims of this thesis.

In **chapter 2**, we aimed to study the difference in long-term cortisol exposure between obese and non-obese individuals. We measured hair cortisol levels in 47 obese patients, 41 overweight and 87 normal-weight subjects. In this study, obese patients had higher hair cortisol levels than overweight and normal weight subjects. This result suggests a higher long-term cortisol exposure in obese patients, which may contribute to the onset and maintenance of obesity and the associated adverse cardiovascular risk profile.

In **chapter 3**, we aimed to study which psychological and physical factors influence long-term cortisol exposure in patients with structural heart disease, and whether cortisol exposure can be influenced by a mindfulness training. Therefore, we studied hair cortisol levels in 151 patients with structural heart disease from a randomized controlled trial of mindfulness training. We investigated the association between hair cortisol at baseline and several physiological and psychological parameters. Additionally, we investigated potential predictors for longitudinal change in hair cortisol. At baseline, hair cortisol was positively associated with body mass index, respiratory rate, and lower subjective physical health. Overall, participants of the study appeared to show a decline in hair cortisol levels, which was not significantly influenced by the mindfulness treatment. The decrease in hair cortisol was stronger in patients with a better mental health

summary score and higher diastolic blood pressure. The results of this study indicate that both the physical and mental stress associated with structural health disease may influence long-term cortisol exposure.

Patients with sarcoidosis often experience psychosocial distress and fatigue. We hypothesized that long-term cortisol, and testosterone in men, may be implicated in causing these symptoms in patients with sarcoidosis. In **chapter 4**, we analyzed hair cortisol and testosterone levels in 32 patients with sarcoidosis. We then studied the associations between these hair steroid levels and measures of psychosocial stress, depression, anxiety and fatigue. Hair cortisol was positively associated with symptoms of depression as well as anxiety, as measured with the Hospital Anxiety and Depression Scale. Cortisol was not associated with fatigue, and hair testosterone was not associated with measures of psychosocial distress. The results of this study indicate that long-term cortisol exposure may increase psychosocial distress in patients with sarcoidosis.

In **chapter 5**, we aimed to evaluate the accuracy of hair cortisol as a diagnostic test for endogenous Cushing's syndrome. We collected hair samples from 43 patients with Cushing's syndrome, 35 patients in whom the diagnosis of Cushing's was rejected during diagnostic work-up and follow-up (patient controls), and from 174 healthy controls. Measurements of hair cortisol yielded a sensitivity of 93% for the diagnosis of Cushing's syndrome, with a specificity of 90% when healthy controls were used as a reference, and 91% when patient controls were used as reference. This diagnostic accuracy is similar to currently used first line tests. However, current tests require strict patient adherence to sampling instructions (for 24 hour urinary free cortisol or late-night salivary cortisol) or medication intake (for dexamethasone suppression testing), and usually need repeated measurements. On the other hand, sampling for hair cortisol can easily be performed in any setting, which minimizes the burden to patients. Additionally, we created hair cortisol timelines in two patients with ectopic Cushing's syndrome. These revealed that cortisol was increased 3 and 6 months before Cushing's syndrome became clinically apparent, indicating that hair cortisol timelines can be used to study the natural history and duration of Cushing's syndrome.

Hair glucocorticoid measurements are subject to 'wash-out', which means that glucocorticoids are lower more distally in the hair. We hypothesized that exposure to UV radiation in sunlight causes part of the wash-out phenomenon. Therefore, in **chapter 6** we aimed to answer the question whether UV radiation in sunlight decreases hair glucocorticoids. In order to examine this, we exposed hair samples from nine healthy volunteers to three experimental conditions: repeated exposure to natural sunlight for 40 hours (natural UV), exposure to a high amount of artificial UV radiation, and storage in the dark (con-

trol). In all participants, hair cortisol was decreased after natural sunlight exposure and artificial UV radiation. In 8 out of 9 participants, hair cortisone decreased after natural sunlight and artificial UV. These results show that UV radiation in natural sunlight is an important confounder that should be considered in studies involving the measurement of hair glucocorticoids.

In **chapter 7**, we investigated the associations between genetically determined sensitivity of the glucocorticoid receptor (GR) and the metabolic syndrome. In 12,552 adult participants from the Lifelines cohort study, we determined the presence of metabolic syndrome and carriage of functional single-nucleotide polymorphisms in the GR gene. A GR haplotype which contains the N363S polymorphism and is associated with increased sensitivity to glucocorticoids influenced the risk of metabolic syndrome in interaction with age, sex and education status. Stratified analysis revealed that this haplotype increased metabolic syndrome presence in men at or below the median age of 47, and in people of low education status. The results of this study suggest gene-environment interactions of glucocorticoid sensitivity with age, sex, and socioeconomic background, which appears to influence the genesis of metabolic syndrome.

Many risk factors, both genetic and environmental, are known and suspected to contribute in the genesis of obesity. In **chapter 8**, we present the results of an explorative study, in which we systematically phenotyped and genotyped a cohort of 404 obese outpatients for potential weight-inducing factors. The most common potential contributor was the use of a potentially weight-inducing drug, occurring in 48% of patients. The most common group of drugs used were glucocorticoids. Other potential weight-inducing factors commonly encountered included hormonal abnormalities such as hypothyroidism and polycystic ovary syndrome, obstructive sleep apnea syndrome and high birth weight. In 160 patients, genetic screening was performed using targeted sequencing of 52 obesity-related genes. In 3 patients (1.9%) a definitive diagnosis was established of known pathogenic mutation associated with obesity, and in 10 patients (6.3%) a variant likely contributing to obesity was found. The results of chapter 8 indicate that a thorough screening of obese outpatient yields a high prevalence of potentially weight-inducing factors, which could potentially guide and improve outcomes of obesity treatment.

The use of systemic glucocorticoids such as prednisolone is known to induce substantial weight gain. It is currently unknown to what extent local glucocorticoids such as inhaled and topical glucocorticoids also induce weight gain and contribute to obesity. As a first step to explore this, in **chapter 9** we aimed to compare the use of glucocorticoid-containing medications between obese patients and non-obese individuals. We systematically

studied the use of glucocorticoid-containing medications in 247 obese outpatients, and 526 non-obese controls from two different Dutch cohort studies. Recent glucocorticoid use was nearly twice as high for obese subjects (27%) than for non-obese controls (12 and 15%). The largest differences between obese and non-obese subjects were found for use of local glucocorticoids, in particular inhaled forms, and simultaneous use of multiple types. One in ten obese glucocorticoid users reported a marked weight gain just after starting these medications. These results call for caution regarding the increasing use of glucocorticoids in the general population and its associations with weight gain.

In **chapter 10**, we aimed to examine the influence of major stressful life events and the use of local glucocorticoids such as inhaled glucocorticoids on long-term glucocorticoids in the general population. Therefore, we determined hair glucocorticoids (cortisone and cortisol) using liquid chromatography - tandem mass spectrometry in 295 adult participants of the population-based Lifelines cohort study. We studied the associations of hair glucocorticoids with anthropometry and fasting metabolic laboratory values, questionnaires on hair characteristics such as hair color and hair treatment, recent use of corticosteroids, and recent major stressful life events such as a death in the family. Hair glucocorticoids increased with age, male sex, black or brown hair color, and frequency of sweating on the scalp, and decreased with higher hair washing frequency. Recent stressful life events were positively associated with hair cortisol, showing that hair cortisol can reflect a severe stressor. Hair cortisone was decreased in participants who used systemic corticosteroids, but also in participants who only used local agents such as inhaled, topical and nasal corticosteroids, which suggests that these medications may cause a mild adrenal suppression, indicative of systemic effects.

In **chapter 11**, we aimed to study the associations the use of both local and systemic glucocorticoid use with metabolic syndrome and adiposity in the general population. We analyzed data from 140,879 adult participants of the Lifelines cohort study. In women, use of glucocorticoids as well as use of only local glucocorticoids was associated with a higher prevalence of metabolic syndrome. In both men and women the use of local glucocorticoids was associated with increased waist circumference. The use of inhaled glucocorticoids was particularly associated with adverse cardiometabolic traits. Although this study does not prove causality, the results indicate that commonly prescribed local glucocorticoids, in particular inhaled forms, may contribute to an adverse cardiometabolic risk profile in the general population.

In **chapter 12**, the results of the studies described in this thesis are discussed in a wider context of published literature. We discuss how the studies in this thesis provide evi-

dence that variations in long-term endogenous glucocorticoid exposure, and the use of local glucocorticoid medications may contribute to obesity and an adverse cardiovascular risk profile, possibly in interaction with glucocorticoid sensitivity. Furthermore, we discuss the available evidence that hair glucocorticoid measurements truly represent the long-term exposure to glucocorticoid hormones in individuals, and we review the potential confounders of hair glucocorticoid measurements. Finally, we give recommendations for future research, which include prospective studies to establish the causal relationship between glucocorticoid exposure, obesity and cardiovascular disease risk. Possibly, this could lead to novel treatment modalities to combat obesity and related health problems.

## SAMENVATTING

Glucocorticoïden zijn een klasse van hormonen met effecten op vrijwel alle aspecten van de fysiologie, waaronder de stofwisseling, het gedrag en de afweer. Het belangrijkste glucocorticoïd bij de mens is cortisol. In dit proefschrift onderzochten we de samenhang tussen de blootstelling aan glucocorticoïden, obesitas en aan obesitas gerelateerde problemen. We onderzochten drie verschillende aspecten van glucocorticoïden: de blootstelling aan lichaamseigen glucocorticoïden, glucocorticoïdbevattende medicatie, en de genetica van glucocorticoïdgevoeligheid op celniveau.

**Hoofdstuk 1** vormt een algemene inleiding op obesitas en glucocorticoïden. De gevolgen en oorzaken van obesitas worden beschreven. Hoofdstuk 1 geeft een inleiding over de mechanismen die de productie van glucocorticoïden aansturen, en beschrijft de gevolgen van een extreme overmaat aan glucocorticoïdblootstelling (het syndroom van Cushing), welke onder andere resulteert in obesitas, dyslipidemie, insulineresistentie en hoge bloeddruk. Deze observatie vormt de basis voor onze hypothesen dat een licht verhoogde productie van glucocorticoïden, blootstelling aan lokale glucocorticoïdbevattende medicatie en een verhoogde gevoeligheid voor glucocorticoïden ook zouden kunnen leiden tot obesitas, en aan obesitas gerelateerde gezondheidsproblemen. Daarnaast wordt uitgelegd hoe het meten van glucocorticoïden in hoofdhaar kan worden gebruikt om de lange termijn blootstelling aan glucocorticoïden te bestuderen, tot maanden terug in de tijd. Hoofdstuk 1 eindigt met een opsomming van de doelstellingen van dit proefschrift.

**Hoofdstuk 2** heeft als doel om het verschil in lange termijn cortisolblootstelling tussen mensen met en zonder obesitas te bestuderen. We hebben cortisol gemeten in hoofdhaar van 47 patiënten met obesitas, 41 mensen met overgewicht en 87 mensen met een normaal gewicht. In deze studie hadden obese patiënten een hoger cortisol in hoofdhaar dan zowel mensen met een normaal gewicht, als mensen met overgewicht. Dit resultaat suggereert dat de lange termijn blootstelling aan cortisol verhoogd is bij obese patiënten, wat zou kunnen bijdragen aan het ontstaan en het in stand houden van obesitas, en het daarmee geassocieerde cardiovasculaire risicoprofiel.

In **hoofdstuk 3** hadden we als doel te bestuderen welke psychologische en fysieke factoren invloed hebben op de lange termijn cortisolblootstelling bij patiënten met een structurele hartziekte, en of deze blootstelling kan worden beïnvloed door een mindfulnessstraining. Daarom onderzochten we cortisolgehalten in hoofdhaar bij 151 patiënten met een structurele hartziekte die deelnamen aan een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep naar mindfulnessstraining. We onderzochten de verbanden tussen haar



cortisol aan het begin van de studie, en verschillende fysiologische en psychologische parameters. Daarnaast onderzochten we de mogelijke voorspellers voor verandering in haar cortisol in de loop van de tijd. Het haar cortisol was aan het begin van de studie positief geassocieerd met body mass index, de ademhalingsfrequentie, en een lagere subjectieve fysieke gezondheidstoestand. Gemiddeld genomen daalden deelnemers aan de studie met betrekking tot cortisolgehaltes in hoofdhaar, wat echter niet significant werd beïnvloed door de mindfulnessstraining. De afname in haar cortisolgehalte was sterker bij patiënten met een betere mentale gezondheid somscore, en een hogere diastolische bloeddruk. De resultaten van deze studie geven aan dat zowel de fysieke als mentale stress geassocieerd met structurele hartziekten de blootstelling aan cortisol op lange termijn kan beïnvloeden.

Patiënten met sarcoïdose ondervinden vaak psychosociale problemen en klachten van vermoeidheid. Wij hadden de hypothese dat lange termijn cortisol, en testosteron bij mannen, een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van deze symptomen bij sarcoïdepatiënten. In **hoofdstuk 4** bepaalden we cortisol en testosteron in hoofdhaar van 32 patiënten met sarcoïdose. We bestudeerden de associaties van deze haarsteroiden met psychosociale stress, depressie, angst en vermoeidheid. Haar cortisol was positief geassocieerd met symptomen van depressie en angst, gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale. Cortisol was niet geassocieerd met vermoeidheid, en haar testosteron was niet geassocieerd met psychosociale uitkomsten. De resultaten van deze studie laten zien dat lange termijn cortisol blootstelling mogelijk psychosociale symptomen bij patiënten met sarcoïdose verergert.

**Hoofdstuk 5** had als doel om de nauwkeurigheid van haar cortisol als diagnosticum voor een endogeen syndroom van Cushing te evalueren. We verzamelden hoofdhaar bij 43 patiënten met het syndroom van Cushing, 35 patiënten verdacht van het syndroom van Cushing maar waarbij deze diagnose kon worden verworpen tijdens het diagnostisch traject en opvolging (controlepatiënten), en bij 174 gezonde controles. Met een meting van haar cortisol werd een sensitiviteit van 93% voor de diagnose syndroom van Cushing bereikt, met een specificiteit van 90% wanneer werd vergeleken met gezonde controles, en 91% wanneer werd vergeleken met controlepatiënten. Deze diagnostische nauwkeurigheid is vergelijkbaar met de huidige eerstelijnstesten. Huidige testen zijn echter sterk afhankelijk van het strikt volgen van de verzamelinstructies door patiënten (voor 24 uren vrij cortisol in urine, en speekselcortisol laat in de avond), of medicatieinname (voor de dexamethasonsuppressietest), en vaak zijn herhaalde metingen nodig. Het verzamelen van monsters voor haar cortisol kan echter gemakkelijk worden uitgevoerd in iedere omgeving, waardoor de belasting voor de patiënt aanzienlijk afneemt. Daarnaast hebben we tijdlijnen van haar cortisol gecreëerd bij twee patiënten met een

ectopisch syndroom van Cushing. Deze lieten zien dat het cortisol al was gestegen in de 3 tot 6 maanden voordat een syndroom van Cushing zich klinisch openbaarde. Dit laat zien dat haar cortisol tijdlijnen kunnen worden gebruikt om het natuurlijk beloop en de duur van het syndroom van Cushing te bestuderen.

Glucocorticoïden in hoofdhaar zijn gevoelig voor 'wash-out', wat betekent dat de glucocorticoïdgehaltes steeds lager worden naarmate meer distaal in het haar wordt gemeten. Wij hadden als hypothese dat blootstelling aan UV straling in zonlicht een deel van dit wash-out fenomeen kan verklaren. In **hoofdstuk 6** zochten we daarom uit of de UV straling die aanwezig is in zonlicht zorgt voor een verlaging van de glucocorticoïden in haar. Om dit te onderzoeken stelden we haarmonsters van negen gezonde vrijwilligers bloot aan drie experimentele condities: herhaalde blootstelling aan natuurlijk zonlicht gedurende 40 uur (natuurlijke UV), blootstelling aan een hoge dosis kunstmatige UV-straling (kunstmatige UV) en opslag in het donker (controleconditie). Het haar cortisol werd verlaagd door zowel natuurlijke als kunstmatige UV bij alle deelnemers. Het haar cortisol werd verlaagd in 8 van de 9 deelnemers door natuurlijke als kunstmatige UV. Deze resultaten laten zien dat de UV-straling die aanwezig is in zonlicht een belangrijke beïnvloedende factor is, die in oogschouw moet worden genomen in onderzoeken waarin glucocorticoïden in haar worden gemeten.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we de relatie tussen het metabool syndroom en genetisch bepaalde gevoeligheid van de glucocorticoïdreceptor (GR). We bestudeerden het voorkomen van metabool syndroom en dragerschap van functionele enkel-nucleotide polymorfismen in het GR gen, in 12.552 volwassen deelnemers aan de Lifelines cohortstudie. Een GR haplotype, welke het N363S polymorfisme bevat en is geassocieerd met verhoogde glucocorticoïdgevoeligheid, beïnvloedde de kans op metabool syndroom in interactie met leeftijd, geslacht, en opleidingsniveau. Gestratificeerde analyse liet zien dat dit haplotype de kans op metabool syndroom vergrootte bij mannen van 47 jaar of jonger, en in mensen met een laag opleidingsniveau. De resultaten van deze studie wijzen op een gen-omgevingsinteractie van glucocorticoïdgevoeligheid met leeftijd, geslacht, en sociaaleconomische status, welke een invloed lijkt te hebben op het ontstaan van metabool syndroom.

Van vele risicofactoren, zowel genetische- als omgevingsfactoren, is bekend dat ze kunnen bijdragen aan het ontstaan van obesitas. In **hoofdstuk 8** beschrijven we de resultaten van een exploratieve studie, waarin we systematisch een cohort van 404 obese patiënten hebben gefenotypeerd en genotypeerd voor potentiële factoren die kunnen bijdragen aan gewichtstoename. De meest voorkomende mogelijke bijdragende factor was het gebruik van medicatie met gewichtstoename als bijwerking. Dit kwam voor bij

48% van de patiënten. De meest gebruikte groep medicatie betrof glucocorticoïden. Andere veelvoorkomende factoren die mogelijk bijdragen aan gewichtstoename waren hormonale afwijkingen zoals hypothyreoidisme en het polycysteus ovariumsyndroom, obstructief slaapapneu syndroom, en een hoog geboortegewicht. In 160 patiënten werd genetische screening verricht middels een gerichte sequencing van 52 aan obesitas gerelateerde genen. In 3 patiënten (1,9%) werd een pathologische mutatie gevonden waarvan een verband met obesitas bekend is, en in 10 patiënten (6,3%) werd een genetische variant gevonden die waarschijnlijk bijdraagt aan obesitas. De resultaten van hoofdstuk 8 laten zien dat een grondige screening van obese patiënten een hoge prevalentie toont van factoren die mogelijk bijdragen aan gewichtstoename. Een beter inzicht in deze factoren kan mogelijk de behandeling van obesitas sturen, en de uitkomsten van deze behandelingen verbeteren.

Het gebruik van systemische glucocorticoïden zoals prednisolon gaat vaak gepaard met substantiële gewichtstoename. Het is echter onbekend in welke mate lokale glucocorticoïden zoals topicale en inhalatieglucocorticoïden ook aanleiding geven tot gewichtstoename, en bijdragen aan het ontstaan van obesitas. Als eerste stap om dit te onderzoeken, vergeleken we daarom in **hoofdstuk 9** het gebruik van glucocorticoïdbevattende medicatie tussen obese patiënten en niet-obese personen. Om dit te onderzoeken, onderzochten we op systematische wijze het gebruik van glucocorticoïden bij 247 poliklinische patiënten met obesitas, en bij 526 niet-obese controles afkomstig van twee verschillende Nederlandse cohortstudies. Recent gebruik van glucocorticoïden was tweemaal zo hoog bij obese patiënten (27%) als bij niet-obese personen (12 en 15%). Het grootste verschil tussen obese en niet-obese mensen werd gevonden voor het gebruik van lokale glucocorticoïden, in het bijzonder inhalatieglucocorticoïden en het gelijktijdig gebruik van verschillende vormen. Eén op de tien obese patiënten die glucocorticoïden gebruikten, merkte een gewichtstoename net na start van deze medicatie op. Deze resultaten geven aan dat voorzichtigheid is geboden omtrent het toenemende gebruik van glucocorticoïden in de algemene bevolking, en de gewichtstoename die hier mogelijk mee gepaard gaat.

Het doel van **hoofdstuk 10** was het onderzoeken van de invloed van stressvolle levensgebeurtenissen en het gebruik van lokale glucocorticoïden op langetermijn glucocorticoïden in de algemene bevolking. We bepaalden haarglucocorticoïden (cortison en cortisol) met behulp van vloeistofchromatografie en tandemmassaspectrometrie (LC-MS/MS) bij 295 volwassen deelnemers aan de Lifelines cohortstudie. Daarna onderzochten we de associatie van haarglucocorticoïden met antropometrie, nuchtere laboratoriumbepalingen van het metabolisme, hoofdhaar karakteristieken zoals haarkleur en haarbehandelingen, recent gebruik van glucocorticoïdbevattende medicatie, en

recente ingrijpende levensgebeurtenissen zoals een overlijden in de familie. Haarglucocorticoïden bleken hoger op hogere leeftijd, bij mannen, bij zwart of bruin haar en bij regelmatig zweten op de hoofdhuid, maar namen af bij een hogere frequentie van haar wassen. Recente ingrijpende levensgebeurtenissen waren geassocieerd met een hoger haar cortisol, hetgeen laat zien dat haar cortisol inderdaad een ernstige mate van stress weer kan geven. Het haar cortisol was lager bij deelnemers die systemische glucocorticoïdbevattende medicatie gebruikten, maar ook bij deelnemers die alleen lokale middelen gebruikten, zoals geïnhaleerde, topicale en nasale glucocorticoïden. Dit suggereert dat deze middelen een lichte bijnierschorsonderdrukking kunnen induceren, wat wijst op systemische effecten.

**Hoofdstuk 11** heeft als doel de verbanden tussen het gebruik van lokale en systemische glucocorticoïden met metabool syndroom en adipositas in de algemene bevolking te onderzoeken. We analyseerden data van 140.879 volwassen deelnemers aan de Lifelines cohortstudie. Bij vrouwen was het gebruik van glucocorticoïden en het gebruik van enkel lokale glucocorticoïden geassocieerd met vaker voorkomen van het metabool syndroom. Bij zowel mannen als vrouwen was het gebruik van lokale glucocorticoïden geassocieerd met een grotere buikomvang. Met name het gebruik van geïnhaleerde glucocorticoïden was geassocieerd met een ongunstig cardiometabool profiel. Hoewel in deze studie geen oorzakelijk verband kan worden aangetoond, laat deze studie zien dat het gebruik van lokale glucocorticoïden, in het bijzonder geïnhaleerde vormen, mogelijk kan bijdragen aan een ongunstig cardiometabool risicoprofiel in de algemene bevolking.

In **hoofdstuk 12** worden de resultaten van de in dit proefschrift beschreven onderzoeken bediscussieerd in een brede context van de wetenschappelijke literatuur. We bespreken hoe de onderzoeken in dit proefschrift erop wijzen dat variaties in lange termijn blootstelling aan lichaamseigen glucocorticoïden en glucocorticoïdbevattende medicatie kunnen bijdragen aan obesitas en een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel, mogelijk in interactie met glucocorticoïdgevoeligheid. Daarnaast bespreken we het bewijs dat glucocorticoïdmetingen in haar daadwerkelijk een afspiegeling zijn van de lange termijn blootstelling aan glucocorticoïden, en bespreken we mogelijke storende factoren van haarglucocorticoïdmetingen. Tenslotte geven we aanbevelingen voor toekomstig onderzoek, waaronder prospectief onderzoek om de oorzakelijke verbanden tussen glucocorticoïdblootstelling, obesitas en het risico op hart- en vaatziekten vast te stellen. Dat zou kunnen leiden tot nieuwe behandelmogelijkheden in de strijd tegen obesitas en daar aan gerelateerde gezondheidsproblemen.