



Universiteit
Leiden
The Netherlands

High fat diet induced disturbances of energy metabolism

Berg, S.A.A. van den

Citation

Berg, S. A. A. van den. (2010, October 6). *High fat diet induced disturbances of energy metabolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16010>

Version: Corrected 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/1887/16010>

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

Nederlandse samenvatting

De incidentie van obesitas en type 2 diabetes neemt epidemische proporties aan. Naast de bekende risico factoren (genetische achtergrond, leeftijd en geslacht) is bekend dat het dieet op twee manieren de ontwikkeling van obesitas en type 2 diabetes beïnvloed. Te veel eten, maar ook de samenstelling van het dieet is van grote invloed op de ontwikkeling van beide ziektebeelden. In het eerste gedeelte van **Hoofdstuk 1** bevat een introductie over de determinanten van de ontwikkeling van obesitas en insuline resistentie. Daarnaast worden een aantal biologische modellen besproken die vaak worden gebruikt in het onderzoek naar obesitas en insuline resistentie. In het tweede gedeelte van **Hoofdstuk 1** zijn de twee technieken opgenomen die het meest zijn gebruikt tijdens de studies die worden beschreven in dit proefschrift in meer detail besproken. Dit zijn de hyperinsulinemische-euglycemische clamp, welke gebruikt wordt om de mate van insuline resistentie van te stellen, en indirecte calorimetrie, een techniek waarmee onderzoek gedaan kan worden naar de oxidatieve verbranding van metabole substraten.

In **Hoofdstuk 2** wordt een studie besproken waarbij is gekeken naar tijdsafhankelijke en dieetafhankelijke veranderingen in de lever lipiden samenstelling en markers van systemische ontsteking in hoog vet gevoede muizen. Opvallend was dat de veranderingen die in de tijd optraden veel overeenkomsten vertoonden tussen de muizen die een plantaardig vet dieet werden gevoed en de muizen die een dierlijk vet dieet werden gevoed. Tijdens een 16 weken durende hoog vet dieet interventie konden we in beide groepen drie opeenvolgende fasen van veranderingen onderscheiden in zowel de lever lipiden samenstelling en systemische ontsteking. Een tweede interessante observatie was dat er toch grote verschillen waren in de inductie van insuline resistentie tussen de twee dieet groepen, en dat een plantaardig hoog vet dieet een hogere mate van insuline resistentie induceerde.

In **Hoofdstuk 3** en **Hoofdstuk 4** is in meer detail gekeken in welke mate de vetsamenstelling van het dieet een effect heeft op het oxidatieve metabolisme en de ontwikkeling van obesitas and insuline resistentie. Van de zogenaamde long chain saturated fatty acids (LCSFA; vetzuren met een lange ketenlengte en een hoge verzadiginggraad) is bekend dat ze een slechte invloed hebben op het metabolisme. Voorbeelden van veel voorkomende LCSFA zijn palmitaat (C16:0) en stearaat (C18:0). In **Hoofdstuk 3** hebben we vooral gekeken naar de effecten van ketenlengte. Zoals verwacht werden de dieren die gevoed waren met LCSFA dikker dan de controle dieren, en waren ze meer insuline resistent in de lever. Een vergelijkbaar fenotype wordt beschreven in **Hoofdstuk 4**. Daar hebben we gekeken naar de schadelijke invloeden van een hoog gehalte aan stearaat in het dieet. De eindconclusie van **Hoofdstuk 3 en 4** was dat een dieet dat rijk is aan LCSFA resulteert in obesitas, en dat LCSFA specifiek hepatische insuline resistentie induceren.

In **Hoofdstuk 5** worden de effecten van de imminosuiker AMP-DNM op het energie metabolisme beschreven. Voor deze studie werd gebruik gemaakt van leptine deficiënte ObOb muizen. Deze muizen worden obese als gevolg van een ongeremd eetgedrag. Behandeling van ObOb muizen met AMP-DNM resulteerde in een lagere voedselinname, en daardoor in een lager lichaamsgewicht. Daarnaast was de opslag van vet in de lever verlaagd, en waren de dieren minder hyperglycemisch dan de controle dieren. Op dit moment wordt onderzocht of AMP-DNM nog additionele effecten heeft naast de verlaging van de voedselinname.

In **Hoofdstuk 6** wordt de variatie in voedselinname en oxidatief metabolisme in muizen onderzocht. Daarbij hebben we de factoren gelijk gehouden waarvan bekend is dat ze het metabolisme beïnvloeden, namelijk: groepsgrootte, geslacht, leeftijd, dieet, genetische opmaak en de omgeving. Met indirecte calorimetrie werd aangetoond dat dieren met een hoge voedselinname meer energie verbrandden in de vorm van vet dan dat verwacht zou worden op basis van hun voedselinname. Op mitochondrieel niveau konden we aantonen dat deze dieren een hogere ontkoppeling hadden van vetzuur oxidatie. Dit zou kunnen betekenen dat deze dieren veel energie ontkoppelen als poging om het lichaam te beschermen tegen dieet geïnduceerde obesitas.

Hoofdstuk 7 start met de discussie van de resultaten die gevonden zijn in de **Hoofdstukken 2, 3, 4, 5, and 6** in de context van de aanwezige literatuur. De resultaten worden bediscussieerd per hoofdstuk, en in relatie met elkaar. In **Hoofdstuk 8** worden suggesties en perspectieven aangeboden die behulpzaam zouden kunnen zijn bij vervolgonderzoek.