

Cover Page



Universiteit Leiden



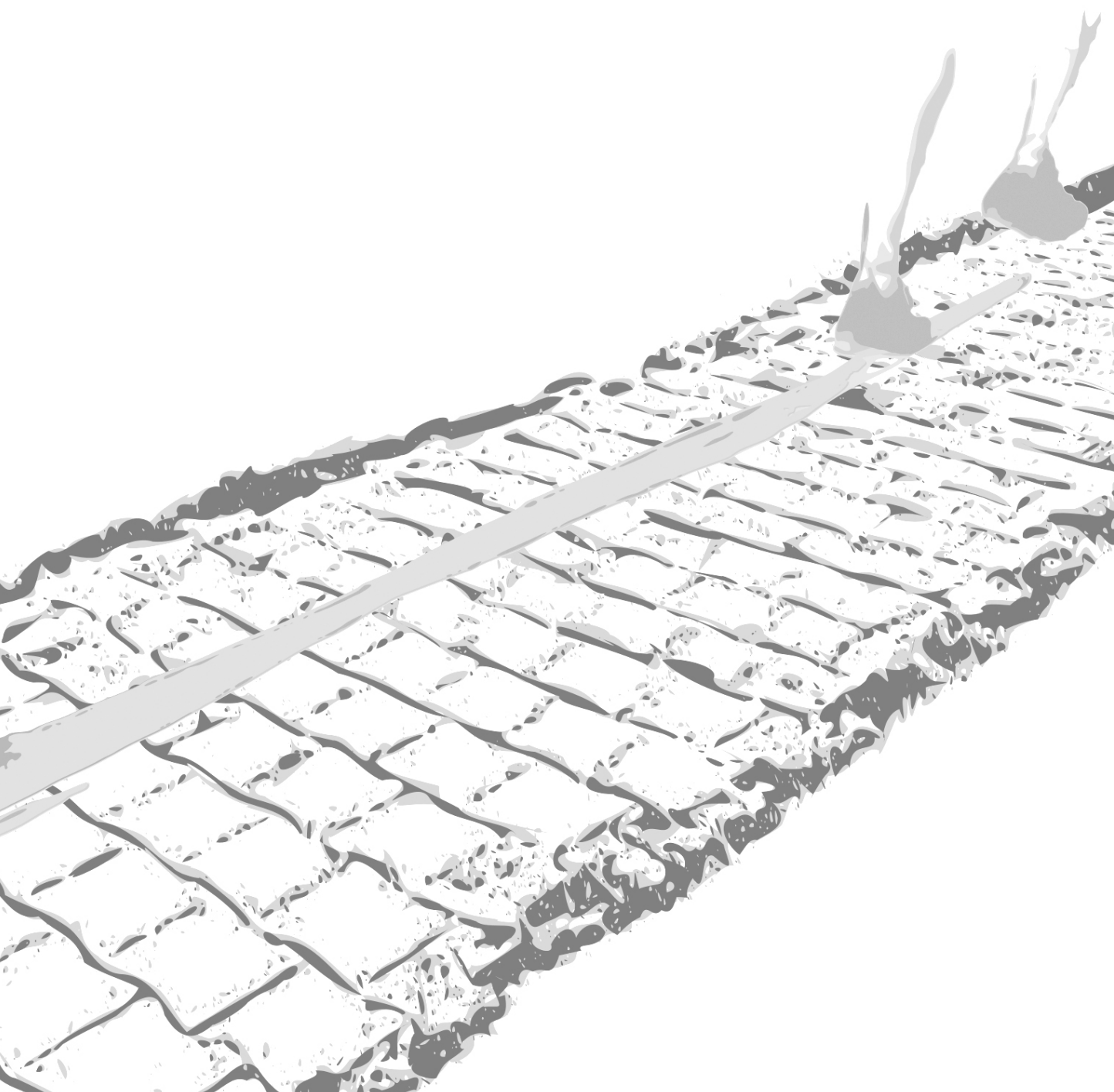
The handle <http://hdl.handle.net/1887/20887> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Vroegrijk, I.O.C.M.

Title: Fatty acid metabolism and metabolic inflammation : two important players in the development of insulin resistance

Issue Date: 2013-05-16

**NEDERLANDSE SAMENVATTING
VOOR NIET-INGEWIJDEN**



Het aantal mensen met het metabool syndroom neemt wereldwijd al enkele tientallen jaren toe. Metabool syndroom is de aanduiding voor een verzameling van een verschillend aantal verstoringen in de stofwisseling, zoals hypertriglyceridemie (een verhoogd gehalte aan vet in het bloed) en insulineresistentie (een verminderde gevoeligheid voor insuline). Deze verstoringen in de stofwisseling leiden tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en type 2 diabetes. Er is sprake van het metabool syndroom wanneer 3 of meer van de volgende risicofactoren tegelijkertijd aanwezig zijn: veel vet in de buikstreek, een hoge bloeddruk, een verhoogd nuchter bloedsuikergehalte, een verhoogd gehalte aan vet in het bloed of een verlaagd HDL-cholesterol gehalte in het bloed. Zwaarlijvigheid, oftewel obesitas, is een belangrijke component in het metabool syndroom. Het steeds vaker voorkomen van overgewicht en obesitas leidt dan ook tot een toename van het metabool syndroom.

Om te bepalen of er sprake is van overgewicht of obesitas, wordt er gebruik gemaakt van de Body Mass Index (BMI). Deze wordt als volgt berekend: het lichaamsgewicht in kilogram, gedeeld door de lichaamslengte in meter in het kwadraat (kg/m^2). Een BMI tussen 18,5 en 25 wordt beschouwd als gezond, een BMI van meer dan 25 wordt beschouwd als te zwaar (overgewicht) en een BMI van meer dan 30 wordt beschouwd als obesitas. Overmatige inname van calorieën ten opzicht van de hoeveelheid verbrandde calorieën is een van de belangrijkste oorzaken van obesitas, omdat deze extra calorieën voornamelijk als vet worden opgeslagen.

De belangrijkste vetten in ons dieet zijn triglyceriden (TG) en cholesterol. Omdat vetten slecht oplosbaar zijn in bloed, worden ze als lipoproteïnen vervoerd door het lichaam. Deze lipoproteïnen zijn wel oplosbaar in bloed en vervoeren het vet van en naar verschillende organen. Ons lichaam maakt verschillende lipoproteïnen die variëren in samenstelling en dichtheid. Chylomicronen zijn lipoproteïnen die vetten na een maaltijd vanuit de darm naar andere organen zoals hart, spier, vet en lever transporteren. Wanneer er een tijdje niet gegeten is, worden er door de lever Zeer Lage Dichtheid Lipoproteïnen (engels: VLDL) geproduceerd om het lichaam van vetten te voorzien. Zowel chylomicronen als VLDL bevatten voornamelijk TG en daarom worden deze deeltjes ook wel TG-rijke lipoproteïnen genoemd. De TG deeltjes zijn te groot om als zodanig door de organen te worden opgenomen. Daarom breekt het enzym lipoproteïne lipase (LPL) in het bloed het grote TG deeltje af tot 3 vetzuren (FA) en glycerol. Dit proces wordt lipolyse genoemd. Op deze wijze wordt TG als vetzuur en glycerol opgenomen door andere organen zoals wit vetweefsel (voor opslag), spier en hart (voor leveren van energie) en bruin vetweefsel (voor warmteproductie). In het desbetreffende orgaan worden deze vetzuren verbrand voor energie of weer omgezet in TG voor opslag. 'Vrije' vetzuren zijn toxisch en vandaar dat deze eenmaal in de organen weer direct worden omgezet in TG.

Het wit vetweefsel speelt een centrale rol in de ontwikkeling van het metabool syndroom. Onder gezonde condities wordt een teveel aan calorieën voornamelijk opgeslagen als vet in het wit vetweefsel. Wanneer de energieinname langdurig het energieverbruik overschrijdt, moet het wit vetweefsel uitgebreid worden om de opslagcapaciteit te verhogen. Dit proces is echter gelimiteerd en wanneer de grenzen van dit proces zijn bereikt, zal vet ook worden opgeslagen in andere organen zoals spier en lever (dit wordt ectopisch vet genoemd). Deze conditie verhoogt het risico op het krijgen van insulineresistentie.

CD36 is een eiwit dat zich bevindt aan de oppervlakte van cellen en helpt bij de opname van vetzuren in diverse organen, waaronder het witte vetweefsel. In hoofdstuk 2 hebben we de rol van CD36 in de cellen van het witte vetweefsel (adipocyten) onderzocht. We hebben hiervoor gebruik gemaakt van een muismodel dat geen CD36 heeft; de zogenaamde CD36-deficiënte (CD36^{-/-}) muis. Zowel de CD36-deficiënte muizen als de controle muizen gaven we een vetrijk dieet, zodat deze muizen obesitas ontwikkelden. De CD36-deficiënte muis nam minder in gewicht toe dan de controle muis. Tevens was de opname van vetzuren uit TG-rijke deeltjes in het witte vetweefsel verminderd in deze muis en de witte vetweefsels waren dientengevolge kleiner in de CD36-deficiënte muis, in vergelijking met de controle muis. Kleiner vetweefsel kan worden veroorzaakt door kleinere vetcellen of door een verminderd aantal vetcellen. We zagen dat in gonadaal (rond de geslachtsorganen), visceraal (buikholt) en subcutaan (onderhuids) wit vetweefsel de vetcellen kleiner waren. In het gonadale vetweefsel zagen we tevens een verminderd aantal cellen, wat veroorzaakt werd door een vermindering in het aantal zeer kleine vetcellen (diameter < 50 µm). Onze bevindingen impliceren dat CD36-deficiëntie de capaciteit van preadipocyten (voorlopers van adipocyten) om adipocyten te worden beperkt, aangezien we een verminderd aantal zeer kleine vetcellen waarnamen, maar een verhoogde verzameling van preadipocyten. Deze vermeende verminderde capaciteit van preadipocyten wordt niet veroorzaakt door een inherent ontwikkelingsdefect van CD36-deficiënte muizen, want in vitro experimenten lieten geen vermindering zien in intracellulaire vetstapeling in preadipocyten. Meestal laten kleinere vetcellen, zoals waargenomen in de CD36-deficiënte muis, minder lipolyse zien. Wij namen echter een verhoogde lipolyse waar in de adipocyten van CD36-deficiënte muizen. Samenvattend laten onze resultaten zien dat CD36 een belangrijke rol speelt in de functionaliteit van wit vetweefsel door het reguleren van zowel vetzuuropname als vetzuurafgifte. Dit heeft impact op de verdeling van vet (TG) over vetweefsel en andere organen. We hebben namelijk ook gezien dat de verminderde vetzuuropname in vetweefsel gepaard gaat met een verhoogde opname van vetzuren in de lever. Dat dit gevolgen heeft voor de insulinegevoeligheid blijkt uit de waarneming dat CD36-deficiënte muizen meer insuline resistent zijn in de lever dan controle muizen die een vetrijk dieet hebben gekregen.

Uitbreiding van wit vetweefsel gaat vaak gepaard met infiltratie van immuun cellen in dit weefsel, wat resulteert in een milde ontsteking. Onder gezonde condities is dit van tijdelijke aard, maar gedurende chronisch energie overschot, kan deze milde ontsteking ook chronisch worden. Deze milde chronische ontsteking wordt ook wel metabole ontsteking genoemd, omdat verondersteld wordt dat deze ontsteking door een teveel aan voedingsstoffen wordt veroorzaakt. In obese mensen zijn stoffen die kenmerkend zijn voor ontsteking in licht verhoogde mate waargenomen in het bloedplasma. Deze milde systemische ontsteking in het lichaam is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van metabole ontsteking in het vetweefsel en andere perifere organen zoals de lever. Metabole ontsteking lijkt een mogelijke oorzaak te zijn in de ontwikkeling van insulineresistentie. Uit eerder onderzoek kan worden afgeleid dat ontsteking, insulineresistentie en ontregeling van TG en FA metabolisme onderdeel zijn van een vicieuze cirkel die het risico op ontwikkeling van diabetes type 2 en hart- en vaatziekten verhoogd.

Systemische ontsteking veroorzaakt een stijging van het plasma TG niveau, wat ook wel hypertriglyceridemie wordt genoemd. Eerder onderzoek met type 2 diabetes patiënten heeft laten zien dat behandeling met aspirine leidt tot een verlaging van bloedplasma TG. In hoofdstuk 3 hebben we het mechanisme onderzocht dat leidt tot een verlaging van hypertriglyceridemie door aspirine. Hiervoor hebben we APOC1 muizen, die vanwege een genetische mutatie een verhoogd bloedplasma TG gehalte hebben en controle muizen met een normaal bloedplasma TG gehalte gebruikt. Beide groepen gaven we een vetrijk dieet, met of zonder toevoeging van aspirine in het drinkwater. Aspirine verlaagde de NF- κ B activiteit (kenmerkend voor ontsteking) in de lever van APOC1 en controle muizen. Bovendien verlaagde aspirine de plasma TG niveaus van hypertriglyceridemische APOC1 muizen. Deze TG verlaging kon niet worden verklaard door een verhoogde klaring (of te wel opname) van VLDL-TG door perifere organen. Echter, aspirine verlaagde de VLDL-TG productie door de lever. Hierbij bleef de productie van apoB, het belangrijkste eiwit van VLDL onveranderd, wat aangeeft dat de productie van het aantal VLDL deeltjes hetzelfde is, maar dat elk VLDL deeltje minder TG bevat. Vervolgens hebben we onderzocht op welke manier aspirine de VLDL-TG productie door de lever verminderd. We zagen dat aspirine geen verandering veroorzaakte in expressie van genen betrokken bij vetzuur oxidatie, lipogenese (vorming van TG) of VLDL productie. We konden wel aantonen dat er minder vetzuren vanuit het plasma door de lever werden ingebouwd in VLDL-TG. Dit was onafhankelijk van expressie van genen in de lever betrokken bij vetzuur opname en transport. Op basis van deze gegevens hebben we geconcludeerd dat aspirine hypertriglyceridemie kan verlagen door de VLDL-TG productie door de lever te verminderen, zonder hierbij het aantal geproduceerde deeltjes te veranderen. Onze resultaten suggereren dat de remming van ontsteking door aspirine, een interessante therapie kan zijn voor de behandeling van hypertriglyceridemie.

In hoofdstuk 4 hebben we het effect van een plantaardig stof, genaamd META060, op gewichtsonwikkeling en insulinegevoeligheid onderzocht. In vitro is aangetoond dat META060 ontstekingsremmende effecten heeft. Om het effect van META060 te onderzoeken gebruikten we controle muizen die een normaal vetrijk dieet kregen of een vetrijk dieet aangevuld met META060. Onze resultaten lieten zien dat muizen die META060 kregen, beschermd waren tegen dieet-geïnduceerde obesitas. Bovendien was de glucose tolerantie van muizen die META060 kregen hoger, wat duidt op een verbeterde insulinegevoeligheid. Deze bevindingen wijzen erop dat META060 potentiële therapeutische waarde heeft in de behandeling van obesitas en insulineresistentie.

Wetenschappelijk onderzoek van de afgelopen jaren heeft duidelijk gemaakt dat het adaptieve immuun systeem een belangrijke rol speelt in het ontstaan van metabole ontsteking. Een toename van bepaalde ontstekingsbevorderende witte bloedcellen (T-lymphocyten en geactiveerde B-lymphocyten) in het vetweefsel van obese mensen duidt op de betrokkenheid van het adaptieve immuun systeem. Ook is er recent gevonden dat antilichamen gevormd door dieet-geïnduceerde obese muizen, na overdracht in muizen die zelf geen antilichamen aanmaken, insulineresistentie kunnen veroorzaken. Dit geeft aan dat de humorale kant (B-lymphocyten & antilichamen) van het adaptieve immuun systeem van belang is bij de ontwikkeling van het metabool syndroom.

In hoofdstuk 5 hebben we één van de mogelijke mechanismen onderzocht dat het effect van antilichamen op insulineresistentie zou kunnen verklaren. Antilichamen hebben een zogenaamd constant deel dat het Fc fragment wordt genoemd. Dit Fc fragment kan binden aan Fc receptoren die zich bevinden op cellen van het aangeboren immuun systeem zoals macrophagen, mest cellen en dendritische cellen. Wanneer dit Fc fragment van een antilichaam bindt aan een Fc receptor (FcR) wordt er een reactie in de cellen van het aangeboren immuun systeem op gang gebracht die resulteert in inflammatoire processen. Wij hebben onderzocht of functionele FcR belangrijk zijn bij de ontwikkeling van dieet-geïnduceerde obesitas, ontsteking in het wit vetweefsel en insulineresistentie. Dit hebben we gedaan door muizen die deficiënt zijn voor de zogenaamde γ -chain van de FcR op een vetrijk dieet te plaatsen en deze muizen te vergelijken met controle muizen op een vetrijk dieet. De γ -chain is van belang voor juiste expressie van FcR. Ook zorgt de γ -chain ervoor dat de FcR signalen kan doorgeven. Muizen die de γ -chain missen hebben onder andere een verminderde antilichaam response. Wij zagen dat FcR γ -chain deficiënte muizen minder in gewicht toenamen op een vetrijk dieet. Ook was er sprake van een verminderde inflammatie van wit vetweefsel en in perifere organen was de insulineresistentie als gevolg van het vetrijke dieet minder. Deze resultaten impliceren dat functionele FcR een rol spelen bij de ontwikkeling van metabool syndroom.

Samengevat laten de studies in dit proefschrift zien dat het juist functioneren van wit vetweefsel en metabole ontsteking een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van obesitas en insulineresistentie. We laten zien dat CD36 belangrijk is voor het goed functioneren van adipocyten, waardoor het risico op ectopische vetafzetting in de lever kleiner wordt. Tevens tonen we aan dat functionele FcR betrokken kunnen zijn bij de ontwikkeling van obesitas, wit vetweefsel inflammatie en insulineresistentie, wat mogelijkheden biedt voor ontwikkeling van diagnostiek en nieuwe therapieën. Daarnaast laten we zien dat anti-inflammatoire stoffen hypertriglyceridemie en insuline resistentie kunnen verminderen.

