



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systemic and white adipose tissue inflammation in obesity and insulin resistance

Beek, L. van

Citation

Beek, L. van. (2017, May 24). *Systemic and white adipose tissue inflammation in obesity and insulin resistance*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/49009>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/49009>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/49009> holds various files of this Leiden University dissertation.

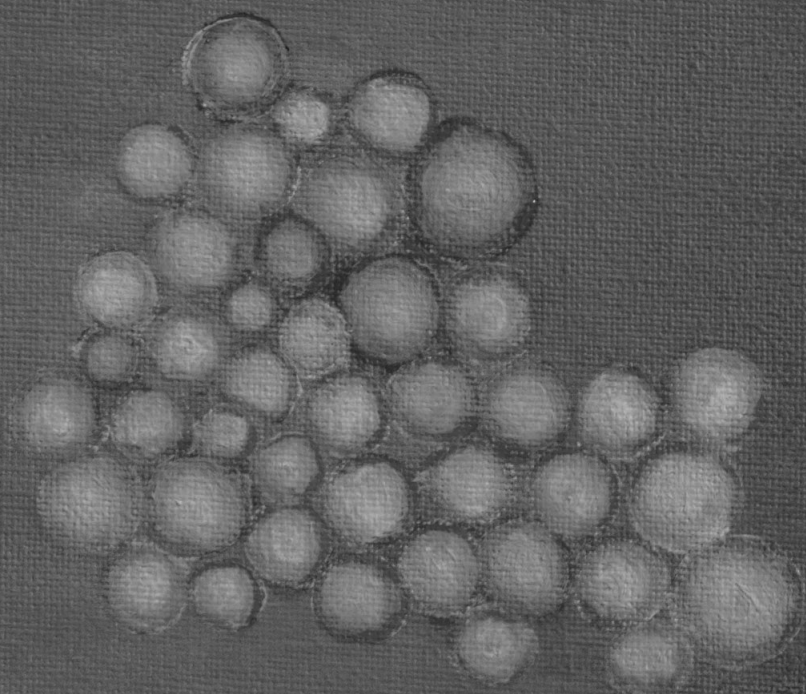
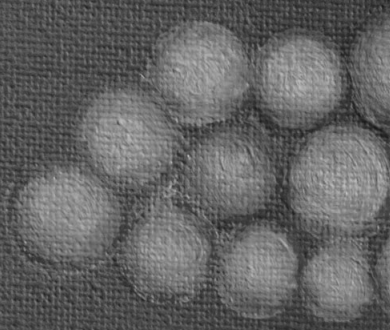
Author: Beek, L. van

Title: Systemic and white adipose tissue inflammation in obesity and insulin resistance

Issue Date: 2017-05-24



Addendum





Samenvatting

Obesitas en metabole ziekten

Het aantal mensen met obesitas neemt wereldwijd alsmat toe. Obesitas is een medische aandoening waarbij zoveel lichaamsvet is opgehoopt dat dit een negatief effect op de gezondheid kan hebben. Overmatige vetstapeling wordt veroorzaakt door een verstoorde energiebalans. Wanneer de energie inname groter is dan het verbruik zal dit leiden tot gewichtstoename en als dit aanhoudt uiteindelijk tot obesitas. Personen met een body mass index (BMI) hoger dan 30 kg/m² worden beschouwd als obees. BMI wordt berekend door het lichaamsgewicht (kg) te delen door de lengte (m) in het kwadraat. Obesitas is de hoofdoorzaak van de ontwikkeling van het metabool syndroom, wat gedefinieerd wordt door de gecombineerde aanwezigheid van een serie gezondheidsrisico's, zoals abdominale obesitas (grote buikomtrek), verhoogde bloedsuikerspiegels, verhoogde bloeddruk en dyslipidemie (negatieve verandering van cholesterol en triglyceriden in het bloed). Het metabool syndroom is vooral een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van type 2 diabetes en cardiovasculaire ziekten.

Het witte vetweefsel speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van het metabool syndroom. Onder normale omstandigheden wordt energieoverschot opgeslagen in het witte vetweefsel tot dat het nodig is voor gebruik door het lichaam. Echter, wanneer de energie inname het verbruik langdurig blijft overschrijden, zal het vetweefsel zich moeten uitbreiden om de overmaat aan energie op te slaan. Bij de vergroting van de opslagcapaciteit, groeien de vetcellen en dus ook de vetweefsels. Op een gegeven moment is het maximum bereikt en kan de overmaat aan energie niet meer efficiënt in het vetweefsel worden opgeslagen. Het vet wordt dan ook in andere organen opgeslagen zoals in de lever en spier. Dit staat bekend als ectopische vetopslag, oftewel vetopslag op plekken waar het normaal gesproken niet gebeurt. Ectopische vetopslag verstoort het normale metabolisme in het betreffende weefsel en verhoogt het risico op het ontwikkelen van insulineresistentie. Dit is een conditie waarbij organen als de lever, spier en het witte vetweefsel niet meer goed reageren op insuline. Insuline is een hormoon wat geproduceerd wordt door de beta-cellen in de alveesklier na een maaltijd en reguleert de glucose spiegels in het lichaam. Wanneer weefsels insuline resistent zijn, is er meer insuline nodig voor de opname van glucose door deze organen en als gevolg zal de alveesklier meer insuline produceren. Als deze conditie lange tijd aanhoudt zullen de beta-cellen van de alveesklier uitgeput raken. Ze kunnen dan niet meer voldoende insuline produceren om de glucose levels in het bloed constant te houden, resulterend in hoge bloedsuikerspiegels. Disfunctionele beta-cellen zijn de directe oorzaak van type 2 diabetes mellitus, ook wel bekend als ouderdoms-suikerziekte.

Obesitas-geïnduceerde ontsteking en type 2 diabetes

Tijdens de ontwikkeling van obesitas kan de groei van het witte vetweefsel op twee manieren plaatsvinden. In eerste instantie expanderen (groeien) de al aanwezige vetcellen. Wanneer dit niet voldoende bijdraagt aan het vergroten van de vetopslagcapaciteit, zal mogelijk ook het aantal vetcellen toenemen doordat er nieuwe vetcellen worden aangemaakt. Het expanderen van witte vetcellen tijdens de ontwikkeling van obesitas is niet zonder gevolg. Te grote vetcellen ondervinden stress,



onder andere doordat de zuurstofvoorziening naar grote cellen minder efficiënt is. Dit resulteert in het afgeven van ontstekingsignalen door deze cellen. Deze signalen trekken nieuwe immuuncellen aan en activeren aanwezige immuuncellen in het vetweefsel, die nog meer ontstekingsignalen afgeven en de ontsteking verergeren. Doordat de ontstekingsfactoren vanuit het vetweefsel naar het bloed doorvloeien, zal langdurige vetweefselontsteking uiteindelijk systemische (in het bloed) ontsteking veroorzaken. Obesitas-geïnduceerde vetweefsel en systemische ontsteking spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van insulineresistentie en type 2 diabetes.

Onderzoek beschreven in dit proefschrift

In dit proefschrift is obesitas-geïnduceerde vetweefsel en systemische ontsteking bestudeerd. De rol hiervan in de ontwikkeling van insulineresistentie en type 2 diabetes is in zowel muis als mens onderzocht en de resultaten zijn beschreven in 5 hoofdstukken.

Hoewel obesitas sterk geassocieerd is met de ontwikkeling van insulineresistentie en type 2 diabetes, blijft een deel van de obese populatie relatief metabool gezond. In **hoofdstuk 2** is onderzocht of obesitas-geïnduceerde ontsteking geassocieerd kan worden met de mate van metabole gezondheid. Hiervoor zijn systemische en vetweefselontsteking bestudeerd in obese vrouwen met en zonder type 2 diabetes. Obese vrouwen met type 2 diabetes hadden verhoogde aantallen witte bloedcellen (immuuncellen) en de inflammatoire (ontstekings) cytokine, interleukine-6, in het bloed. Daarnaast hadden ze in het vetweefsel ook meer macrofagen (type witte bloed cel) in “crown-like structures” (meerdere macrofagen rondom een doodgaande of dode vetcel). We hebben in dit hoofdstuk dus verhoogde systemische én vetweefselontsteking gevonden in obese vrouwen met type 2 diabetes vergeleken met obese vrouwen met normale glucose tolerantie. Dit wijst erop dat ontsteking mogelijk een bepalende factor is in het wel dan niet ontwikkelen van type 2 diabetes tijdens obesitas.

In **hoofdstuk 3** zijn verschillende vetweefseldepots gekarakteriseerd tijdens de ontwikkeling van obesitas in muizen. De verschillen in groei en immuuncelinstroom tijdens gewichtstoename is hier beschreven voor de verschillende vetweefseldepots. In mannetjes muizen met een gewicht variërend van 25 tot 60 gram zijn drie verschillende vetweefseldepots geïsoleerd en geanalyseerd; subcutaan (onderhuids), gonadaal (rondom de testis) en visceraal (tussen de organen) vetweefsel. Subcutaan en visceraal vetweefsel blijft groeien tijdens gewichtstoename. Ook het gonadale vetweefsel groeit tijdens de eerste fase van de ontwikkeling van obesitas. Echter vanaf een lichaamsgewicht van 40 gram lijkt het gewicht van het gonadale vetweefsel depot een maximale grootte bereikt te hebben. Vanaf dat moment ontstaan er “crown-like structures” in het gonadale vetweefsel, als ook leververvetting en insulineresistentie. De vetweefseldepots verschillen niet alleen in groei, maar er zijn ook grote verschillen in immuuncelcompositie tussen de verschillende depots zoals beschreven in dit hoofdstuk. Een lichaamsgewicht van 40 gram blijkt een belangrijk omslagpunt te zijn in muizen en het bereiken van de opslag limiet van het gonadale vetweefsel gaat gepaard met metabole disfunctie.

Obesitas-geassocieerde ontsteking wordt vaak bestudeerd in obese muizen die een hoog vet dieet hebben gehad. Het is echter onduidelijk in hoeverre vetweefsel en systemische ontsteking vergelijkbaar

zijn tussen muis en mens. **Hoofdstuk 4** beschrijft welke immuuncellen en hoe veel er voorkomen in het bloed en het vetweefsel van obese muizen en mensen. Hiervoor zijn verschillende vetweefseldepots vergeleken van muis en mens. Onze resultaten geven aan dat er significante verschillen zijn tussen muis en mens. Ook in het bloed vonden we andere hoeveelheden van bepaalde typen immuuncellen. Desondanks was het effect van obesitas op de activatie van circulerende immuuncellen vergelijkbaar tussen muis en mens.

Het lichaam beschikt over verschillende verdedigingssystemen om ziekteverwekkers (pathogenen) te bestrijden, namelijk het aangeboren en het adaptieve (verworven) immuunsysteem. Beide afweersystemen zijn belangrijk in het ontstaan van ontsteking als gevolg van obesitas. B-cellen zijn onderdeel van het adaptieve immuunsysteem en produceren antilichamen (immunoglobulines; Ig) tegen specifieke antigenen. Tijdens de ontwikkeling van obesitas worden pathogene Ig geproduceerd, welke bijdragen aan het ontstaan van insulineresistentie. Ig kunnen een immuunrespons teweegbrengen door immuuncelactivatie via Fc-receptoren (FcR), of via activatie van het complementsysteem. Specifieke Ig binden aan hun bijbehorende FcR (bv IgG bindt aan Fc γ R), welke zich bevinden op cellen van het aangeboren immuunsysteem (zoals macrofagen). Het complementsysteem bestaat uit een groep eiwitten die na activatie een kettingreactie veroorzaken die belangrijk is voor immuuncelactivatie. In **hoofdstuk 5** is de rol van de Fc γ R-chain in de ontwikkeling van dieet-geïnduceerde obesitas en gerelateerde metabole dysfunctie onderzocht. De Fc γ R-chain is een essentieel onderdeel van onder andere de FcR, en muizen die de Fc γ R-chain missen, hebben verschillende niet-functionele FcR. Hierdoor hebben ze verminderde IgG en IgE antilichaam gemedieerde responsen. We hebben gevonden dat Fc γ R-chain deficiënte muizen beschermd zijn tegen dieet-geïnduceerde obesitas, als ook geassocieerde vetweefselontsteking en insulineresistentie. Deze resultaten suggereren dat Fc γ R-chain gemedieerde mechanismen betrokken zijn bij de ontwikkeling van obesitas en insulineresistentie. Deze mechanismen vormen hiermee een mogelijk aangrijpingspunt voor nieuwe therapieën tegen obesitas en type 2 diabetes.

In **hoofdstuk 6** is verder onderzocht via welke specifieke FcR obesitas geassocieerde IgG antilichamen mogelijk bijdragen aan insulineresistentie. Daarnaast hebben we ook onderzocht of het complementsysteem mogelijk een rol speelt. Hiervoor zijn Fc γ R1234, Fc γ R2b en complement C3 deficiënte muizen bestudeerd tijdens de ontwikkeling van dieet-geïnduceerde obesitas. Fc γ R1234 deficiënte muizen missen alle FcR voor bijbehorende IgG en hebben daardoor geen IgG gemedieerde immuunresponsen. Fc γ R2b deficiënte muizen missen alleen de remmende Fc γ R wat normaalgesproken de IgG productie afremt. En C3 deficiënte muizen missen de centrale component C3 van complement, waardoor ze niet beschikken over een functioneel complementsysteem. Het missen van Fc γ R of C3 in deze muizen resulteerde niet in verminderde vetweefselontsteking of insulineresistentie. Dit suggereert dat wanneer obesitas geassocieerde IgG antilichamen daadwerkelijk een rol spelen in insulineresistentie, de werking hiervan niet afhankelijk is van Fc γ R of complement-gemedieerde reacties. Mogelijk is er sprake van een compensatiesysteem, waardoor beide mechanismen (FcR en complementsysteem) elkaars functies kunnen aanvullen en overnemen.



Samengevat laten de studies beschreven in dit proefschrift zien dat obesitas geassocieerde ontsteking een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van insulineresistentie. Ontsteking is mogelijk een bepalende factor voor metabole gezondheid tijdens obesitas. Het effect van obesitas op de verschillende vetweefsel depots in muis, als ook het verschil in vetweefsel en systemische ontsteking tussen muis en mens is nader bestudeerd en beschreven. Ook is de bijdrage van verschillende ontstekingsroutes aan de ontwikkeling van obesitas en metabole ziekten bestudeerd in verschillende immuundeficiënte muis modellen. Obesitas-geïnduceerde ontsteking, en dan vooral de factoren die de ontsteking veroorzaken, zijn een potentieel therapeutisch aangrijpingspunt in het gevecht tegen obesitas en gerelateerde ziekten.

