



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hepatic steatosis : metabolic consequences

Boer, A.M. den

Citation

Boer, A. M. den. (2006, November 21). *Hepatic steatosis : metabolic consequences*. GildePrint B.V., Enschede. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4984>

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/1887/4984>

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

Samenvatting

In dit proefschrift hebben we studies uitgevoerd om de oorzaken en gevolgen van leversteatose te bestuderen. Epidemiologische studies in mensen en experimentele studies in diermodellen hebben een associatie laten zien tussen viscerale obesitas en dyslipidemie, insuline resistentie en type 2 diabetes mellitus. Het mechanisme achter deze associatie is nog onduidelijk. Recent is de aandacht gevestigd op de rol van overmatige triglyceriden (TG) accumulatie in de lever in deze associatie. Leversteatose werd vroeger beschouwd als een goedaardige conditie, totdat in epidemiologische studies ontdekt werd dat een vette lever is geassocieerd met vele cardiovasculaire risicofactoren. Veel studies hebben een sterke associatie tussen het lever TG gehalte en hepatische insuline resistentie laten zien. Het blijft echter onduidelijk in hoeverre leversteatose actief of passief betrokken is bij de metabole verstoringen van het glucose en lipidenmetabolisme.

In Hoofdstuk 2 hebben we de resultaten van een aantal belangrijke studies in diermodellen samengevat, die inzicht hebben gegeven in de pathofysiologische rol van de lever in de metabole veranderingen en van het glucose en lipidenmetabolisme. In sommige modellen bleek de sterke associatie tussen lever TG inhoud en hepatische insuline resistentie echter niet stand te houden. Uit dit review hebben we geconcludeerd dat de lever zowel actief als passief betrokken is bij de verstoringen van het glucose- en lipidenmetabolisme.

Het effect van insuline op de hepatische glucose productie in normale levers is uitgebreid bestudeerd. In Hoofdstuk 3 hebben we de dosis-afhankelijke effecten van insuline op zowel de hepatische glucose productie als de very-low density lipoproteïnen (VLDL) productie door de lever vergeleken. Hoewel de lever in zowel het glucose- als het lipidenmetabolisme een centrale rol speelt, worden de hepatische glucose productie en VLDL productie verschillend gereguleerd. Uit onze studie hebben we geconcludeerd dat de hepatische glucose productie veel gevoeliger is voor remming door insuline dan de VLDL productie.

CD36, ofwel fatty acid translocase (FAT), is betrokken bij de opname van vetzuren in de perifere weefsels. In muizen zonder CD36 (*cd36*^{-/-}) is de opname van vetzuren in de spieren en in het vetweefsel grotendeels verhinderd. Deze muizen hebben hoge plasma vetzuren en TG en lage plasma glucose spiegels. De *cd36*^{-/-} muizen hebben

een verhoogde TG inhoud in de lever en hebben zeer insuline resistente levers. In Hoofdstuk 4 laten we zien dat de verhoogde plasma TG spiegels niet werden veroorzaakt door een verhoogde hepatische VLDL productie of een veranderde darmopname van vetten, zoals eerder was gepostuleerd. Wij concluderen dat in de afwezigheid van CD36 hypertriglyceridemie ontstaat doordat de lipoproteïne lipase (LPL)-gemedieerde hydrolyse van TG-rijke lipoproteïnen wordt geremd via de verhoogde plasma vetzuren (product inhibitie).

In epidemiologische studies wordt insuline resistentie geassocieerd met chronische sub-klinische inflammatie. Dit blijkt ook uit de associaties tussen de mate van insuline gevoeligheid en de plasma levels van verschillende cytokinen zoals tumor necrose factor α (TNF α) en interleukine(IL)-6. IL-10 is een anti-inflammatoir cytokine dat geproduceerd wordt door T-cellen, B-cellen, monocytten en macrofagen. Het speelt een belangrijke rol in het aangeboren immuunsysteem. IL-10 remt zeer krachtig de productie van pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-6 en TNF α . In Hoofdstuk 5 hebben we de directe consequenties van IL-10 deficiëntie op lever-specifieke en perifere insuline gevoeligheid bestudeerd. Onze resultaten laten zien dat basale IL-10 productie beschermt tegen leversteatose tijdens een hoog vet dieet. Uit het hyperinsulinemische euglycemische clamp experiment bleek echter dat endogeen IL-10 niet de insuline gevoeligheid tijdens een hoog vet dieet verbetert.

De introductie van highly active antiretroviral therapy (HAART) heeft tot een enorme reductie in de met HIV-infectie geassocieerde morbiditeit en mortaliteit geleid. Helaas zijn deze medicijnen geassocieerd met ongewenste metabole bijwerkingen zoals het lipodystrophie syndroom. Dit syndroom wordt gekarakteriseerd door het verdwijnen van subcutaan vet (lipoatrofie) met of zonder accumulatie van vet in de dorso-cervicale regio ("buffalo hump") of in de buikholte. Tevens wordt vaak leversteatose gevonden. Patiënten met het lipodystrophie syndroom hebben bovendien vaak verschillende metabole bijwerkingen zoals hyperlipidemie, hyperglykemie en insuline resistentie. Slechts weinig studies hebben een mechanisme laten zien dat dit syndroom zou kunnen verklaren. In Hoofdstuk 6 hebben wij het mechanisme dat de door ritonavir (RTV) geïnduceerde hypertriglyceridemie veroorzaakt opgehelderd. RTV verlaagt de plasma LPL activiteit, waarschijnlijk via verminderde mRNA en/of eiwit expressie levels, maar waarschijnlijk ook via de remming van het LPL enzym

zelf dat in het plasma aanwezig is. We hebben tevens gevonden dat het vetweefsel van RTV-behandelde muizen minder vetzuren opneemt uit de vrije vetzuur pool en uit VLDL-deeltjes vergeleken met controle muizen. Hoewel RTV een atherogeen lipoproteïnen profiel veroorzaakt, beschermt het tegen de ontwikkeling van atherosclerose in de APOE*3-Leiden transgene muizen (Hoofdstuk 7).

De resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat leversteatose zowel actief als passief betrokken is bij de metabole verstoringen van het glucose- en lipidenmetabolisme. De prevalentie van leversteatose in de westerse landen is hoog en zal zeker stijgen met de stijging van de prevalentie van obesitas en diabetes. Hierdoor zal voor een groot aantal mensen het risico op verstoringen van het glucose- en lipiden metabolisme stijgen en zo ook het risico op cardiovasculaire ziekten.