



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Aspects involved in the (patho)physiology of the metabolic syndrome

Duivenvoorden, I.

Citation

Duivenvoorden, I. (2006, October 12). *Aspects involved in the (patho)physiology of the metabolic syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4916>

Version: Corrected Publisher's Version
[Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)
License:
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4916>

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

Nederlandse Samenvatting

Het metabole syndroom is tegenwoordig een veel voorkomend ziektebeeld dat getypeerd wordt door een combinatie van verschillende aandoeningen. Voornamelijk in de westerse landen wordt het probleem steeds groter. Dit hangt samen met de levensstijl in deze landen: veel suiker- en vetrijk eten gecombineerd met weinig beweging. Het metabole syndroom is een verzameling aandoeningen, waaronder obesitas (zwaarlijvigheid), insuline resistentie (gebrek aan reactie van organen op de werking van insuline), dyslipidemie (onbalans tussen bloedvet gehalten namelijk een te hoog LDL-cholesterol en/of triglyceriden en/of een laag HDL-cholesterol gehalte) en leversteatose (leververvetting). Deze specifieke aandoeningen zijn ook bekende risico factoren voor hart- en vaatziekten. Naarmate onderzoek vordert, wordt er meer bewijs gevonden dat aangeeft dat de manier waarop het lichaam omgaat met vetten, en de manier waarop deze vetten verdeeld worden over het lichaam, een zeer grote rol speelt in de pathogenese van de problemen die met het metabole syndroom gepaard gaan. Omdat veel van de aandoeningen die vallen onder het metabole syndroom een ernstige bedreiging zijn voor onze gezondheid, is voorkoming en/of behandeling van het metabole syndroom, of onderdelen hiervan, een doel in de gezondheidszorg en wetenschap. In dit proefschrift hebben we verschillende benaderingen gebruikt om de ontwikkeling van obesitas, dyslipidemie en leversteatose te bestuderen en om eventuele aangrijpingspunten voor preventie/behandeling aan te wijzen.

In **hoofdstuk 2** hebben we bestudeerd of verhoging van de activiteit van het enzym lipoproteïne lipase (LPL), een enzym dat zorgt voor opname van bloedvetten door weefsels voor opslag en energie, de ontwikkeling van obesitas en uiteindelijk insuline resistentie versnelt. LPL speelt een grote rol bij de verdeling van de bloedvetten naar verschillende weefsels en het is bekend dat overmatige opslag van vetten kan leiden tot insuline resistentie. Verschillen in activiteit van LPL bij specifieke weefsels leidt dan ook tot verschillende bloedvet en orgaanvetverdelingen in de weefsels. Om in dit onderzoek de LPL activiteit te verhogen hebben we gezorgd voor afwezigheid van het eiwit apolipoproteïne (apo) C3. ApoC3 is een sterke remmer van LPL. Muizen die geen apoC3 kunnen maken (*apoc3^{-/-}* muizen), hebben minder remming van LPL, waardoor er meer bloedvetten beschikbaar kunnen komen voor opname in weefsels. Deze *apoc3^{-/-}* muizen hebben we 20 weken een dieet met een hoog vetgehalte gevoerd. Na deze periode was in de *apoc3^{-/-}* muizen de bloedtriglyceride waarde verlaagd. Ook waren de *apoc3^{-/-}* muizen zwaarder vergeleken met controle muizen (die wel apoC3 maken) uit hetzelfde nest (wild-type muizen). De toename in lichaamsgewicht werd verklaard door een toename in lichaamsvet in de *apoc3^{-/-}* muizen. Het mechanisme achter het verhoogde lichaamsvetgehalte bleek, na een experiment naar orgaanspecifieke opname van door LPL vrijgemaakte vetzuren, een toename in vetzuuropname in het vetweefsel in *apoc3^{-/-}* muizen. Zoals verwacht leidde het toegenomen lichaamsgewicht en de toegenomen vetmassa tot verlaagde insuline gevoeligheid in de lever en de andere weefsels (insuline resistentie). Uit deze gegevens

concluderen wij dat de afwezigheid van apoC3, een remmer van LPL, vetzuuropname vanuit het bloed naar vetweefsel verhoogt. Dit leidt tot verhoogde gevoeligheid voor obesitas door dieet en heeft uiteindelijk een ernstigere vorm van insuline resistentie tot gevolg. Met dit onderzoek hebben we laten zien dat regulatie van lichaamsverdeling van triglyceriden een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van obesitas. Verlaging van LPL activiteit in het vetweefsel kan mogelijk bijdragen aan de behandeling en/of voorkoming van obesitas. ApoC3 zou een mogelijk aangrijpingspunt zijn in deze strategie. Echter, wegens het risico op hart- en vaatziekten moeten de effecten van verlaagde LPL activiteit op bloedvetgehalten goed gecontroleerd worden.

In **hoofdstuk 3** hebben we de manier waarop de lever met vetzuren omgaat bestudeerd. Over het algemeen wordt aangenomen dat de aanmaak van VLDL (een lipoproteïne dat zorgt voor transport van triglyceriden door het bloed) afhankelijk is van de hoeveelheid vet dat beschikbaar is in de lever. Om deze theorie te toetsen hebben we de vetzuurverbranding in de lever acuut geremd met een eenmalige dosis methyl palmoxirate (MP), een chemische stof die een belangrijk enzym in de vetverbinding en ketogenese in de lever, namelijk CPT1, remt. Doordat de lever geen vetzuren meer kan verbranden, zouden er meer vetzuren beschikbaar komen voor de aanmaak van VLDL en/of opslag van vetten. Deze mogelijke veranderingen en een eventuele verandering van de glucoseproductie in de lever hebben we bestudeerd in muizen. Het toedienen van MP aan muizen leidde tot een sterke verlaging van bloedketonlichamen ten opzichte van controle muizen, waaruit we kunnen afleiden dat de vetzuurverbranding inderdaad geremd is in de lever. In MP behandelde muizen namen we meer vetstapeling in de lever (leversteatose) waar, terwijl de VLDL aanmaak onveranderd was. Ook de glucoseproductie in de lever was onveranderd, wat betekent dat er geen insuline resistentie opgetreden was. We concluderen uit deze experimenten dat door acute remming van vetzuurverbranding de beschikbare vetzuren in de lever wel opgeslagen worden, maar dat de hepatische VLDL secretie of de insuline gevoeligheid niet verandert.

Deze resultaten suggereren dat stapeling van vetzuren (en vetzuurmetabolieten) in de lever niet *per se* invloed heeft op VLDL productie of insuline resistentie. Het is waarschijnlijk dat de stapeling van vetzuren in de lever wel een chronisch (ontstekings) signaal veroorzaakt wat op de lange termijn kan zorgen voor VLDL overproductie en insuline resistentie.

Van verschillende vetzuren zijn effecten op de gezondheid bekend, zo is visolie 'goed' en zijn verzadigde vetzuren 'slecht' voor de gezondheid. Hoe deze verschillende effecten bereikt worden door de verschillende vetzuren is grotendeels onbekend. We hebben de effecten van een dieet met een hoog verzadigd vet gehalte, waaraan visolie, *trans*10,*cis*12-geconjugeerd linolzuur (CLA), of *trans*vetzuur toegevoegd is, op het vet- en

glucose metabolisme en op levereiwit gehalten in muizen bestudeerd in **hoofdstuk 4**. Aangezien van visolie en CLA wordt gedacht dat ze via een bepaalde receptor werken, hebben we, om dit te bestuderen, een extra groep muizen ingezet op een dieet waaraan fenofibraat, een bekend vetverlagend medicijn dat op die receptor werkt, toegevoegd is. Nadat de muizen 3 weken met de diëten gevoerd waren, bleken alle diëten de bloedcholesterol waarden te verlagen ten opzichte van het controle dieet. De muizen die visolie of fenofibraat dieet kregen, hadden een verlaagd bloedtriglyceride gehalte, terwijl CLA bloedtriglyceriden juist verhoogde. Deze veranderingen in bloedvetten waren ook in de levervetgehalten terug te zien. Visolie en fenofibraat verlaagden en CLA verhoogde het levertriglyceride gehalte. Bloedglucose waarden werden verlaagd in de muizen die visolie of fenofibraat dieet hadden gehad. CLA en visolie verhoogden bloedinsuline waarden. Analyse van de levereiwitten (proteomics) gaf aan dat zowel cytoplasma- als membraaneiwitten verschillend tot expressie komen onder invloed van de verschillende diëten. De grootste verschillen tussen de dieet-effecten werden gezien bij eiwitten betrokken bij glucoseaanmaak, vetmetabolisme en oxidatieve stress. Deze studie laat zien dat proteomics, gecombineerd met relevante fysiologische parameters in een passend muizenmodel, een krachtig hulpmiddel kan zijn dat kan helpen bij de identificatie van de werkingsmechanismen van verschillende vetzuren uit ons dieet. Het begrijpen van het werkingsmechanisme van vetzuren is interessant, omdat van verschillende vetzuren een gunstig effect op bloed lipiden en/of lipoproteïnen, en dus op gezondheid, bekend is. Hoewel de gemeten effecten, op bijvoorbeeld bloed cholesterol, door verschillende vetzuren vergelijkbaar kunnen zijn, hoeven deze effecten niet via hetzelfde mechanisme bewerkstelligd te worden. Onderzoek naar gedefinieerde metabole en fysiologische parameters, zoals lever-VLDL aanmaak, vetabsorptie, LPL-afhankelijke triglyceridenklaring, zal het onderzoekers mogelijk maken specifiek aan te geven welke veranderingen geïnduceerd worden door bepaalde vetzuren.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we eigenschappen van sphingolipiden. Deze vetzuren komen voor in ons voedsel, bijvoorbeeld in melk, ei of vlees. Van één van de vetzuren uit deze vetzuurgroep, sphingomyeline, is aangetoond dat het cholesterolverlagende eigenschappen heeft. Onze onderzoeksvraag was: verlagen verschillende sphingolipiden bloed cholesterol en/of triglyceriden in een passend muizenmodel? Zes verschillende sphingolipiden bleken zowel bloedcholesterol als -triglyceriden op een dosisafhankelijke manier te verlagen in de muizen waarbij de sphingolipiden waren toegevoegd aan het dieet. De manier waarop sphingolipiden bloedvetten verlagen hebben we bestudeerd door de muizen phytosphingosine (PS) te voeren. Muizen op een PS-dieet hadden een verlaagde opname van dieet cholesterol en vrije vetzuren in de darmen. Hierdoor komen minder vetten in het bloed terecht na een maaltijd. De VLDL aanmaak in de lever, welke bijdraagt aan bloedtriglyceride waarden, was tegen verwachtingen in verhoogd. Tenslotte werd er

een verhoogde opname van VLDL door de lever gezien in muizen op het PS-dieet. Het netto resultaat van deze veranderingen is, naast verlaagd bloed cholesterol en triglyceriden, kleinere, minder lichtgekleurde levers, die bovendien minder cholesteryl ester en triglyceriden bevatten. De levers van de controle muizen daarentegen waren groter en lichter van kleur en vertoonden vetstapeling (leversteatose). De markers voor leverontsteking (SAA) en leverschade (ALAT) waren sterk verlaagd in muizen die PS-dieet hadden. We concluderen uit deze gegevens dat sphingolipiden, de bloedvet waarden verlagen en de lever beschermen tegen vet- en cholesterol geïnduceerde leversteatose.

Omdat sphingolipiden natuurlijke vetzuren in ons dagelijkse voedsel zijn kan toevoeging van sphingolipiden aan het dieet mogelijk de risico factoren op hart- en vaatziekten, namelijk bloedcholesterol en -triglyceriden, verlagen. Het vermogen van sphingolipiden om leverspecifieke vetstapeling en bijbehorende bloedontstekingsmarkers te verlagen kan mogelijk bijdragen aan het bestrijden van het metabole syndroom. Daarom lijkt het erop dat sphingolipiden erg gunstig kunnen zijn voor zowel hart- en vaatziekten en diabetes-gerelateerde risico factoren. Verder onderzoek naar gunstige effecten van sphingolipiden op leververvetting en insuline-gevoeligheid kan veel informatie opleveren.