

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35740> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Heemskerk, Mattijs

Title: The role of energy & fatty acid metabolism in obesity and insulin resistance

Issue Date: 2015-10-06

The role of energy & fatty acid metabolism in obesity and insulin resistance

“The role of energy & fatty acid metabolism in obesity and insulin resistance”

Cover design & Layout: Marcel IJssennagger & Mattijs M. Heemskerk

Printed by: Gildeprint Drukkerijen

ISBN: 9789462330351

© 2015, Mattijs M. Heemskerk

The role of energy & fatty acid metabolism in obesity and insulin resistance

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van
de graad van Doctor aan de Universiteit Leiden,
op gezag van Rector Magnificus prof.mr. C.J.J.M. Stolker,
volgens besluit van het College voor Promoties
te verdedigen op dinsdag 6 oktober 2015
klokke 16.15 uur

door

Mattijs Maria Heemskerk

geboren te Rijpwetering
in 1985

Promotie commissie

Promotor: Prof. dr. ir. J.A.P Willems van Dijk

Co-promotor: dr. V.J.A. van Harmelen

Overige leden: Prof. dr. P.C.N. Rensen
Prof. dr. ir. A.H. Kersten (Universiteit Wageningen, Wageningen)
Prof. dr. M. van Eck
dr. M.A. Giera
dr. ing. S.A.A. van den Berg (Amphia ziekenhuis, Breda)

The research described in this thesis was performed at the department of Human Genetics and at the Eindhoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands. The research was financially supported by grants from the Netherlands Center for Systems Biology.

Financial support by the Dutch Heart Foundation and the Netherlands Association for the Study of Obesity for the publication of this thesis is gratefully acknowledged. The printing of this thesis was kindly supported by TSE Systems and Beun-De Ronde.

Table of contents

Voorwoord		6
Chapter 1:	General introduction	8
Chapter 2:	Reanalysis of mGWAS results and in vitro validation show that lactate dehydrogenase interacts with branched-chain amino acid metabolism <i>Accepted in Eur J Hum Gen (2015)</i>	24
Chapter 3:	Apolipoprotein A5 deficiency aggravates high fat diet induced obesity due to impaired central regulation of food intake <i>FASEB journal (2013): 27: 3354-3362</i>	40
Chapter 4:	Long term niacin treatment induces insulin resistance and adrenergic responsiveness in adipocytes by adaptive down-regulation of phosphodiesterase 3B <i>AJP Endo Met (2014) 306: E808-813</i>	64
Chapter 5:	Prolonged niacin treatment leads to increased adipose tissue PUFA synthesis and an anti-inflammatory lipid and oxylipin plasma profile <i>J Lipid Res (2014) 55: 2532-2540</i>	84
Chapter 6:	Increased PUFA content and 5-lipoxygenase pathway activity are associated with subcutaneous adipose tissue inflammation in obese women <i>Submitted to Nutrients (2015)</i>	118
Chapter 7:	Discussion	142
Addendum:	Abbreviations	158
	Summary	160
	Samenvatting	164
	List of publications	168
	Curriculum Vitae	170
	Dankwoord	172

Voorwoord

Het leven staat in een delicate relatie tot zijn omgeving. Maar dit betekent niet dat het leven in balans is met de omgeving. Integendeel, de staat waarin cellen verkeren die in perfecte balans zijn met hun omgeving wordt in wetenschappelijke terminologie dan ook “dood” genoemd. Om te kunnen overleven moeten cellen hun inwendige omgeving stabiel houden, ondanks de veranderlijke buitenwereld. Alleen in een stabiele inwendige omgeving kunnen de complexe chemische reacties plaatsvinden die het voedsel wat we eten omzetten tot de cellen van ons lichaam. Het proces van het behouden van een stabiele inwendige omgeving heet **homeostase** en de som van alle chemische reacties die plaatsvinden in een organisme noemt men het **metabolisme**.

Het behouden van homeostase kan alleen door continu energie aan te voeren via een ononderbroken metabolisme van voedingsstoffen. Maar omdat ononderbroken aanvoer van voedingsstoffen niet altijd gegarandeerd kan worden in de natuur is een **buffer** van opgeslagen energie van cruciaal belang, bijvoorbeeld in de vorm van vet. Het goed reguleren van de opbouw en afbraak van deze energievoorraden zou een groot evolutionair voordeel opleveren als periodes van overvloed en schaarste elkaar afwisselen. Er wordt zelfs gedacht dat een goede regulatie van energievoorraden aan de basis heeft gestaan van de evolutionaire ontwikkeling van het relatief grote menselijke brein: menselijke baby's worden als één van de vetste landdieren geboren, wat het mogelijk maakt om onze energieverslindende hersenen te kunnen voeden en te laten ontwikkelen [1 , 2]. Het is dus duidelijk dat energievoorraden in de vorm van vet essentieel zijn voor de mens.

1 Leonard, W. R., Robertson et al. **2003**; Metabolic correlates of hominid brain evolution. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 136:5

2 Cunnane, S. C., and Crawford, M. A. **2003**; Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 136:17

