



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Modulating energy metabolism: pathophysiological aspects and novel interventions

Straat, M.E.

Citation

Straat, M. E. (2023, March 16). *Modulating energy metabolism: pathophysiological aspects and novel interventions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3571820>

Version: 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/1887/3571820>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het aantal mensen met ernstig overgewicht, oftewel obesitas, is in de afgelopen jaren wereldwijd fors toegenomen en obesitas vormt momenteel één van de grootste gezondheidsproblemen. Obesitas is een complexe chronische ziekte, die ontstaat wanneer er langdurig sprake is van een positieve energiebalans, een situatie waarbij de inname van energie hoger is dan het energieverbruik. Bij een positieve energiebalans slaat het lichaam overtollige vetten en suikers op als vetten (zogenaamde 'triglyceriden') in het vetweefsel, waardoor het lichaamsgewicht toeneemt. Men spreekt van obesitas als de *body mass index* (BMI; berekend door het lichaamsgewicht gedeeld door de lichaamslengte in het kwadraat) hoger is dan 30 kg/m². In Europa heeft momenteel 23% van de volwassenen obesitas en heeft maar liefst 59% van de volwassenen overgewicht (BMI hoger dan 25 kg/m²). Zorgwekkend is dat mensen met obesitas een sterk verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van allerlei stofwisselingsziekten, waaronder type 2 diabetes (T2D) en hart- en vaatziekten. Deze zogenaamde 'cardiometabole ziekten' behoren wereldwijd tot één van de belangrijkste doodsoorzaken. Om de preventie en behandeling van obesitas en verwante cardiometabole ziekten te verbeteren is het belangrijk om beter te begrijpen hoe de stofwisseling werkt. Dit kan helpen om nieuwe behandelingen te ontwikkelen die aangrijpen op de stofwisseling en hiermee de energiebalans verbeteren. Verder is het belangrijk om erachter te komen welke bevolkingsgroepen een verhoogd risico hebben op cardiometabole ziekten. In dit proefschrift worden deze onderwerpen behandeld aan de hand van twee kerndoelstellingen: 1) het verkrijgen van meer inzicht in het ontstaan van cardiometabole ziekten, en 2) het onderzoeken van de effecten van blootstelling aan kou op de gezondheid en het identificeren van een nieuwe manier om bruin vetweefsel, een gezond type vetweefsel dat vetten en suikers omzet tot warmte, met een medicijn aan te zetten.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding in de fysiologie van de stofwisseling. De stofwisseling zorgt ervoor dat vanuit de voeding brandstoffen zoals suikers ('glucose') en vetten ('vetzuren') beschikbaar komen voor het lichaam. Glucose en vetzuren worden gebruikt als energie voor allerlei processen in het lichaam (zoals het kloppen van het hart en samentrekken van skeletspieren). In dit hoofdstuk wordt de rol van een aantal belangrijke organen in de stofwisseling besproken en wordt de vetstofwisseling gedetailleerd beschreven. Een teveel aan glucose kan tijdelijk worden opgeslagen in de lever en skeletspieren als zogenaamd 'glycogeen' en gedurende langere tijd in de vorm van triglyceriden in wit vetweefsel. Een teveel aan vetzuren wordt ook opgeslagen als triglyceriden in het wit vetweefsel. Wit vetweefsel vormt het grootste deel van het vetweefsel in ons lichaam en bevindt zich voornamelijk onder de huid ('subcutaan')

en rondom de organen ('visceraal'). Opslag van glucose en vetzuren tot triglyceriden is de hoofdfunctie van de cellen van wit vetweefsel. In mindere mate beschikken we ook over bruin vetweefsel, dat zich vooral boven de sleutelbeenderen, rond de nek en in de oksels bevindt. In tegenstelling tot witte vetcellen, die vooral een opslagfunctie hebben, verbranden bruine vetcellen glucose en vetzuren tot warmte, een proces dat 'thermogenese' wordt genoemd. Glucose is wateroplosbaar en kan vrij circuleren in het bloed om door organen te worden opgenomen. Vetten zoals triglyceriden zijn niet wateroplosbaar en circuleren daarom in het bloed in de vorm van wateroplosbare bolletjes die 'lipoproteïnen' worden genoemd. Lipoproteïnen vervoeren naast triglyceriden ook cholesterol en bevatten 'apolipoproteïnen'; eiwitten die een belangrijke rol vervullen in het op de juiste plek brengen van de lipoproteïnen. De dunne darm en de lever produceren beide lipoproteïnen die rijk zijn aan triglyceriden, dit zijn respectievelijk chylomicronen en 'zeer lage dichtheidslipoproteïnen' (*very-low-density lipoproteins*, VLDL). Organen zoals het hart, skeletspieren, wit vetweefsel en bruin vetweefsel maken het enzym lipoproteïnelypase (LPL), waarmee vetzuren uit deze triglyceridenrijke lipoproteïnen 'getankt' worden en opgenomen worden voor verbranding of opslag. De resterende 'lipoproteïnen remnants' zijn relatief verrijkt met cholesterol, en worden lage-dichtheidslipoproteïnen (*low-density lipoproteins*, LDL) genoemd als ze helemaal geen triglyceriden meer bevatten. Een langdurig positieve energiebalans leidt tot stapeling van LDL, die de vaatwand kunnen passeren en daar kunnen worden opgenomen door ontstekingscellen, wat uiteindelijk leidt tot stapeling van cholesterol in de vaatwand. Dit proces wordt slagaderverkalking ('atherosclerose') genoemd, en is de voornaamste oorzaak van hart- en vaatziekten zoals een hartinfarct en beroerte. Een ander type lipoproteïnen, zogenaamde hoge-dichtheidslipoproteïnen (*high-density lipoproteins*, HDL), kunnen weer cholesterol opnemen uit de ontstekingscellen in de vaatwand en dit naar de lever te vervoeren, waarna cholesterol kan worden uitgescheiden als galzuren in de ontlasting.

Wanneer er sprake is van een langdurige positieve energiebalans, zoals bij het ontstaan van obesitas, breidt het witte vetweefsel zich uit om voldoende glucose en vetzuren te kunnen opslaan door meer vetcellen aan te maken en de cellen ook groter te maken. De vergrote vetcellen lopen een risico onvoldoende zuurstof te krijgen, beschadigd te raken en af te sterven. Deze schade aan vetcellen trekt ontstekingscellen aan wat leidt tot een continue laaggradige ontstekingsreactie. De ontstekingscellen kunnen ook de werking van het hormoon insuline verstoren. Insuline wordt geproduceerd door de alveesklier ('pancreas') en is cruciaal voor onder andere de opname van glucose en vetzuren door de diverse organen, het remmen van het vrijmaken van vetzuren uit wit vetweefsel en het remmen van de productie van VLDL door de lever. De laaggradige ontstekingsreactie in vetweefsel veroorzaakt lekken van vetzuren richting andere

organen zoals lever, spieren, alvleesklier en nieren, en worden in de cellen van die organen opgeslagen als 'ectopisch vet'. Dat zorgt er weer voor dat die organen ook insulineresistent raken, waardoor ze minder glucose en vetzuren kunnen opnemen, en daarnaast zal de lever meer glucose en triglyceriden produceren. Dit alles leidt tot een hoog bloedsuikergehalte en een verstoorde vetstofwisseling ('dyslipidemie'). Het lichaam reageert aanvankelijk door meer insuline aan te maken, maar uiteindelijk zal de productie van insuline door de alvleesklier afnemen en ontstaat T2D.

Een bevolkingsgroep die bijzonder vatbaar is voor de ontwikkeling van T2D is de Zuid-Aziatische populatie. Vergeleken met Europeanen, ontwikkelen Zuid-Aziaten T2D op een jongere leeftijd, bij een lagere BMI en ontwikkelen zij eerder T2D-gerelateerde complicaties zoals hart- en vaatziekten. De hogere gevoeligheid van de Zuid-Aziatische populatie voor het ontwikkelen van T2D kan deels verklaard worden doordat zij van jongs af aan wat meer visceraal vet hebben en zij vaker insulineresistentie hebben, maar het totaal aan factoren dat hun verhoogde risico kan verklaren is nog grotendeels onbekend. Ontsteking zou één van die factoren kunnen zijn, maar de rol van ontsteking bij het verhoogde risico van Zuid-Aziaten is nog nauwelijks onderzocht.

Hiernaast wordt in **hoofdstuk 1** ook het belang van de biologische klok voor de cardiometabole gezondheid belicht. Processen in het lichaam worden zo geregeld dat ze gelijk lopen met de cyclus van één dag. Dit 24-uurs ritme ('circadiaan ritme') komt in het lichaam in principe zelf tot stand, maar wordt voortdurend bijgesteld onder invloed van omgevingsfactoren, zoals licht, temperatuur en inname van voedsel. In de huidige Westerse maatschappij wordt steeds meer duidelijk dat een verstoring van de biologische klok, bijvoorbeeld door het werken in ploegendiensten, geassocieerd is met een hoger risico op T2D en hart- en vaatziekten.

Tot slot bespreken we in **hoofdstuk 1** mogelijke nieuwe therapeutische strategieën om cardiometabole ziekten te bestrijden, waaronder blootstelling aan kou en activatie van bruin vetweefsel. Door blootstelling aan kou wordt, via de hersenen, het zogenaamde 'sympathische' zenuwstelsel geactiveerd. Hierbij komt het hormoon noradrenaline vrij in organen zoals skeletspieren en bruin vetweefsel dat vervolgens bindt aan adrenerge receptoren op spiercellen en bruinvetcellen. Het gevolg hiervan is dat deze organen glucose en vetzuren opnemen en omzetten tot warmte. Hierdoor verhoogt blootstelling aan kou de stofwisseling, wat een gunstig effect kan hebben op de cardiometabole gezondheid door bijvoorbeeld glucose en lipoproteïnen in het bloed te verlagen. Aangezien kou niet door iedereen als prettig wordt ervaren, zou het direct activeren van bruin vet als alternatief kunnen dienen. De meest logische oplossing zou het

direct activeren van de adrenerge receptoren op bruin vetweefsel door middel van een geneesmiddel zijn.

Zoals hierboven genoemd hadden de studies waarvan de resultaten in dit proefschrift zijn beschreven twee kerndoelstellingen. In de drie hoofdstukken die volgen op de introductie hebben we ons gericht op kerndoelstelling 1: het verkrijgen van meer inzicht in het ontstaan van cardiometabole ziekten. Een verhoogde concentratie van triglyceriden in het bloed ('hypertriglyceridemie') kan het gevolg zijn van verschillende genetische mutaties in een gen dat codeert voor LPL of in genen die coderen voor eiwitten die LPL reguleren. In **hoofdstuk 2** brachten wij de bloedconcentraties van lipoproteïnen en apolipoproteïnen in kaart van patiënten met genetische hypertriglyceridemie, door gebruik te maken van moderne onderzoekstechnieken. We toonden in deze patiënten in vergelijking met individuen met een normale concentratie van triglyceriden in het bloed, hogere niveaus van het apolipoproteïne (apo)B48 (specifiek aanwezig op chylomicronen), en van de uitwisselbare apolipoproteïnen apoC-I, apoC-II, apoC-III en apoE, zonder veranderde niveaus van apoB100 (specifiek aanwezig op VLDL en LDL). Bovendien hadden patiënten met genetische hypertriglyceridemie hogere concentraties triglyceridenrijke lipoproteïnen (chylomicronen en VLDL), maar lagere concentraties van LDL, waarvan middelgrote en kleine LDL-deeltjes zelfs afwezig leken. We concludeerden dat dysfunctioneel LPL leidt tot ophoping van grote triglyceriderijke lipoproteïnen, terwijl het de vorming van LDL voorkomt. Omdat juist LDL slagaderverkalking veroorzaakt, zou dit een mechanistische verklaring kunnen vormen voor het feit dat patiënten met genetische hypertriglyceridemie een lager risico hebben op hart- en vaatziekten.

In **hoofdstuk 3** richtten we ons op de Zuid-Aziatische bevolking. Omdat ontsteking één van de factoren is die een centrale rol speelt in het ontstaan van T2D, onderzochten wij of er in het bloed aanwijzingen waren voor meer ontsteking in Nederlands Zuid-Aziatische patiënten ten opzichte van Nederlands Europese patiënten met overgewicht of obesitas en T2D. Hiertoe onderzochten wij concentraties van gentranscripten (*messenger RNA*, 'mRNA') van een groot panel aan immunogenen in het bloed. We ontdekten dat Zuid-Aziaten, in vergelijking met Europeanen, hogere mRNA concentraties lieten zien van genen die samenhangen met B-cellen en interferon (IFN). Bij Zuid-Aziaten was de IFN-signaleringsroute meer geactiveerd en dit ging gepaard met een hogere concentratie van IFN- γ in het plasma. Dit etnische verschil in gentranscripten was groter voor vrouwen dan voor mannen. Omdat verschillende eerdere onderzoeken hebben laten zien dat IFN- γ betrokken is bij het ontstaan van insuline resistentie, speculeren wij dat een meer geactiveerde IFN-signaleringsroute kan bijdragen aan de snellere progressie van T2D bij Zuid-Aziaten in vergelijking met Europeanen. Mogelijk is een

ontstekingsremmende therapie voor de behandeling van T2D vooral voor de Zuid-Aziatische bevolking zeer effectief, wat een interessante invalshoek kan zijn voor toekomstig onderzoek.

Vervolgens verlegden we onze focus naar een andere groep patiënten met een verhoogd risico op cardiometabole ziekten, namelijk patiënten met de zeldzame neurologische slaap-waakstoornis narcolepsie type 1. Dit type narcolepsie wordt veroorzaakt door verlies van orexine-producerende zenuwcellen. Ondanks een normale tot verminderde voedselinname en vergelijkbare fysieke activiteit komt obesitas vaker voor onder patiënten met narcolepsie type 1 in vergelijking met gezonde personen. In **hoofdstuk 4** bespraken we de huidige kennis, op basis van preklinisch en klinisch onderzoek, over de rol van het orexine in de regulatie van de energiebalans, met specifieke aandacht voor de mogelijke rol van bruin vetweefsel. Hoewel preklinische studies aantonen dat orexine een cruciale rol speelt in de werking van bruin vetweefsel, ontbreekt overtuigend bewijs in de mens over een verminderde functie van bruin vet bij patiënten met narcolepsie type 1. Toekomstige studies zijn daarom nodig om te ontrafelen hoe het komt dat obesitas vaker voorkomt bij patiënten met narcolepsie type 1, met specifieke aandacht voor bruin vetweefsel.

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we kerndoelstelling 2 behandeld: het onderzoeken van de effecten van blootstelling aan kou op de gezondheid en het identificeren van een nieuwe manier om bruin vetweefsel met een medicijn aan te zetten. In **hoofdstuk 5** onderzochten we het effect van kortdurende blootstelling aan kou op ontstekingscellen in bloed. Hiertoe onderzochten we weer gentranscripten van een groot panel immunogenen in bloed van Nederlands Zuid-Aziatische en Nederlands Europese mannen zonder overgewicht. We ontdekten dat blootstelling aan kou acuut leidde tot een verhoging van het bloedgehalte van transcripten van genen die coderen voor schadelijke eiwitten ('cytotoxische eiwitten') en signaalstoffen ('chemokines') die zorgen voor meer ontsteking. Daarnaast vonden we aanwijzingen dat eiwitten van het zogenaamde 'inflammasoom', een eiwitcomplex in cellen dat onderdeel is van het aangeboren immuunsysteem, lager waren in Zuid-Aziaten vergeleken met Europeanen. Mogelijk illustreert een dergelijke koude-geïnduceerde verhoging van transcripten van genen die betrokken zijn bij het immuunsysteem een snelle boost van de immuunrespons, bijvoorbeeld ter voorbereiding op het bestrijden van een infectie. Toekomstig onderzoek is nodig om te onderzoeken of chronische blootstelling aan kou in staat is om ontstekingscellen zodanig te manipuleren dat ze ontstekingsremmend werken. Dit zou gunstig zijn in de strijd tegen cardiometabole ziekten die juist worden gekenmerkt door laaggradige ontstekingen.

Vervolgens verlegden we onze focus van het effect van blootstelling aan kou op het immuunsysteem naar het effect van blootstelling aan kou op de vetstofwisseling. Blootstelling aan kou leidt tot vrijkomen van vetzuren uit wit vetweefsel als brandstof om thermogenese mogelijk te maken in skeletspieren en bruin vetweefsel. Als zodanig wordt blootstelling aan kou beschouwd als een mogelijke interventie om de vetverbranding van het hele lichaam te verhogen. Hoewel een gunstig effect van blootstelling aan kou op de vetstofwisseling bij muizen is aangetoond, zijn wisselende resultaten gerapporteerd over het effect van blootstelling aan kou op de vetstofwisseling bij mensen. In **hoofdstuk 6** onderzochten wij daarom het effect van kortdurende blootstelling aan kou op het zogenaamde 'lipidoom', een uitgebreid scala aan circulerende vetten, in het plasma van bloed dat werd afgenomen op een aantal tijdstippen tijdens de koudeblootstelling van gezonde slanke mannen. We vonden dat blootstelling aan kou de plasmaconcentratie van vrije vetzuren geleidelijk verhoogde en de totale triglyceriden verlaagde, maar alleen kort na de start van de blootstelling aan kou. Een breed scala aan triglyceriden nam aanvankelijk af, terwijl na 2 uur een toename werd gezien van vooral meervoudig onverzadigde triglyceriden. Met een mechanistische studie in muizen lieten we vervolgens zien dat de door kou geïnduceerde toename van meervoudig onverzadigde triglyceriden grotendeels werd voorkomen door het blokkeren van de afbraak van opgeslagen vet. Op basis van de verkregen gegevens postuleren wij dat blootstelling aan kou aanvankelijk zorgt voor opname van vetzuren vanuit triglyceriden door thermogene weefsels voor verbranding wat resulteert in een afname van triglyceriden in het bloed. Dit wordt gevolgd door een verhoogde productie van meervoudig onverzadigde triglyceriden door de lever, gestimuleerd door de verhoogde afgifte van vrije vetzuren afkomstig van vetweefsel als gevolg van de kou. Samengevat werpt deze studie nieuw licht op de gunstige effecten van blootstelling aan kou op de vetstofwisseling. Toekomstige studies zullen moeten aantonen of langdurige dagelijkse 'boosts' aan koudeblootstelling de cardiometabole gezondheid kunnen verbeteren.

In **hoofdstuk 7** hebben we onze aandacht specifiek gericht op bruin vet. In dit hoofdstuk beschrijven we dat de activiteit van bruin vet in muizen en mogelijk ook in mensen varieert over de dag en door het jaar heen, met een piek in de activiteit in de winter en rond het begin van de actieve periode (d.w.z. aan het begin van de nacht voor muizen, en aan het begin van de ochtend voor mensen). We bespraken hoe deze ritmes in bruin vet tot stand komen onder invloed van genetische, neuronale en endocriene factoren. Het verstoren van circadiane ritmes, bijvoorbeeld door genetische mutaties, langdurige blootstelling aan licht en (het nabootsen van) ploegendiensten, veroorzaakt cardiometabole problemen in muizen, vaak in combinatie met een verminderde bruin vet functie. De precieze rol van een verminderde functie van bruin vet in cardiometabole

problemen in mensen is nog niet bekend en zal verder uitgezocht moeten worden. Dit kan weer leiden tot nieuwe therapieën voor cardiometabole ziekten waarin bruin vetweefsel centraal staat. Bovendien is het belangrijk rekening te houden met dagelijkse variaties in de activiteit van bruin vetweefsel wanneer bruin vet functie gemeten wordt of wanneer bruin vet therapeutisch geactiveerd wordt.

Aangezien blootstelling aan kou de natuurlijke activator van bruin vet is, onderzochten we in **hoofdstuk 8** of koude-geïnduceerde thermogenese een dagelijkse variatie vertoont bij mensen, door het effect van kou te bestuderen op de toename van het energieverbruik en de huidtemperatuur boven het sleutelbeen waar bruin vetweefsel zich bevindt. Daartoe hebben we een gerandomiseerde cross-over studie uitgevoerd in vierentwintig jonge en slanke mannen en vrouwen. Deelnemers werden 's ochtends en 's avonds kortdurend blootgesteld aan kou, met één dag tussen beide blootstellingen aan kou. Wij vonden dat bij mannen de koude-geïnduceerde thermogenese 's morgens hoger was dan 's avonds. Vrouwen hadden 's ochtends een betere koudetolerantie, omdat zij konden worden blootgesteld aan een lagere temperatuur vóórdat zij begonnen met rillen. Ook vertoonden vrouwen na blootstelling aan kou in de ochtend een hogere toename in circulerende triglyceriden, totaal cholesterol en HDL-cholesterol dan in de avond. Deze resultaten suggereren dus dat de reactie van thermogene weefsels zoals bruin vet op kou varieert over de dag en ook tussen mannen en vrouwen. Dit is van belang bij de mogelijke toekomstige toepassing van blootstelling aan kou om het energiemetabolisme te verbeteren en daarmee cardiometabole ziekten tegen te gaan.

Hoewel het toepassen van blootstelling aan kou met behulp van bijvoorbeeld koelvesten thuis toepasbaar is, is het wellicht niet voor iedereen een geschikte strategie. Een mogelijke oplossing is nabootsen van het effect van blootstelling aan kou op bruin vetweefsel, door het rechtstreeks activeren van de adrenerge receptoren op bruin vet. In muizen wordt bruin vet geactiveerd via de bèta-3-adrenerge receptor (ADRB3), terwijl eerder onderzoek van onze groep heeft aangetoond, door gebruik te maken van geïsoleerde bruin vetcellen, dat in mensen de ADRB2 verantwoordelijk lijkt. In **hoofdstuk 9** onderzochten we daarom in een gerandomiseerde dubbelblinde cross-over studie of het stimuleren van de ADRB2 door middel van salbutamol bruin vetweefsel kan activeren in mensen. Hiertoe gaven wij jonge en slanke mannen een enkele dosis salbutamol via infuus eenmaal zonder en eenmaal met propranolol, dat de ADRB1/2 remt. Salbutamol verhoogde de glucoseopname door bruin vet zoals gemeten middels een PET-CT-scan, de hartslag en het energieverbruik, vergeleken met salbutamol in combinatie met propranolol. De salbutamol-geïnduceerde glucoseopname door het bruin vet was positief geassocieerd met de toename van het energieverbruik. Opvallend was dat deelnemers die een hoge glucoseopname door bruin vetweefsel na salbutamol

lieten zien minder lichaamsvet, een lagere taille-heupverhouding en een lager LDL-cholesterol in het bloed hadden. Deze bevindingen tonen aan dat een geneesmiddel dat bindt aan de ADRB2 inderdaad bruin vet in mensen activeert en benadrukt het belang van verder onderzoek naar de ADRB2 om bruin vet langdurig te activeren in mensen om daarmee cardiometabole ziekten tegen te gaan.

In **hoofdstuk 10** hebben wij tenslotte de resultaten die in dit proefschrift worden beschreven geëvalueerd in het licht van de huidige wetenschappelijke literatuur, hun implicaties voor de huidige klinische praktijk besproken en een overzicht gegeven van de resterende uitdagingen voor de toekomst. In het bijzonder bieden de resultaten die in dit proefschrift worden beschreven nieuwe inzichten in het cardiometabole ziekteprofiel van de Zuid-Aziatische populatie en benadrukken ze ontsteking als een mogelijk bijdragende factor en behandeldoel. Verder laten zij zien dat blootstelling aan kou als strategie om de stofwisseling te verbeteren het beste 's ochtends kan worden toegepast en bieden zij mechanistisch inzicht in hoe blootstelling aan kou de lipoproteïnen stofwisseling versnelt. Ten slotte leveren zij bewijs dat de ADRB2 de adrenerge receptor is bruin vet in mensen activeert, wat nieuwe therapeutische strategieën kan opleveren gericht op activatie van bruin vet om cardiometabole ziekten te behandelen. In de komende jaren zal hopelijk duidelijk worden of dergelijke nieuwe strategieën voor preventie en behandeling voldoende effectief zullen zijn om de verontrustende stijging in de prevalentie van obesitas en cardiometabole ziekten tegen te gaan.