



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Targeting adipose tissue to improve cardiometabolic health

Eenige, R. van

Citation

Eenige, R. van. (2023, June 27). *Targeting adipose tissue to improve cardiometabolic health*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3626924>

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/1887/3626924>

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

Samenvatting

De overvloed aan voedsel in de moderne maatschappij gaat samen met het vaker voorkomen van overgewicht en obesitas, en daarmee ook met daaraan gerelateerde ziektes zoals type 2 diabetes, leververvetting en hart- en vaatziekten. Wereldwijd zijn hart- en vaatziekten op dit moment zelfs de meest voorkomende doodsoorzaak, waarbij slagaderverkalking (in dit proefschrift ook wel atherosclerose genoemd) vaak het onderliggende probleem is. De meest effectieve en veelgebruikte geneesmiddelen in de strijd tegen slagaderverkalking zijn statines, die de hoeveelheid cholesterol in het bloed verlagen. Echter, deze medicatie voorkomt slechts een derde van de gevolgen van slagaderverkalking, zogenaamde cardiovasculaire events, waar hartinfarcten en herseninfarcten onder vallen. Het resterende risico wordt ten minste voor een deel verklaard door de hoeveelheid vetten (in dit proefschrift ook wel triglyceriden genoemd) in het bloed. Hoewel het vetgehalte over het algemeen effectief kan worden verlaagd door een verandering in levensstijl zoals minder en gezonder eten en meer bewegen, blijkt dit niet altijd mogelijk en op de lange termijn vaak lastig vol te houden. Nieuwe strategieën zijn dus nodig die de stofwisseling van vetten verbeteren en daarmee het ontstaan van slagaderverkalking verder remmen.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie waarin ik onder andere de ontwikkeling van slagaderverkalking beschrijf. De stofwisseling van vetten, die samen met cholesterol door het bloed worden vervoerd in zogenaamde lipoproteïnen, speelt in dit proces een belangrijke rol. Vetten moeten eerst uit deze lipoproteïnen worden gehaald voordat restanten van deze lipoproteïnen, die dan dus relatief veel cholesterol bevatten, door de lever uit het bloed kunnen worden opgenomen. Dat opnemen van vetten uit lipoproteïnen gebeurt onder andere in het witte vetweefsel, dat voornamelijk vetten opslaat voor momenten waarop voedingsstoffen schaars zijn (zoals tijdens de nacht), en in het bruine vetweefsel, dat vetten juist afbreekt en waarbij veel warmte vrijkomt. Met andere woorden, door vetten op te slaan in het witte vetweefsel of te verbranden in het bruine vetweefsel, wordt niet alleen het vetgehalte, maar uiteindelijk ook het cholesterolgehalte in het bloed verlaagd, en daarmee het ontstaan van slagaderverkalking vertraagd. Verder bediscussieer ik het gebruik van proefdiermodellen in het proces naar het vinden van nieuwe strategieën gericht op wit en bruin vetweefsel om de stofwisseling van vetten te verbeteren.

Eerdere studies hebben laten zien dat activatie van het zogenaamde endocannabinoïde systeem de vetstofwisseling kan vertragen. Daarom hebben we in hoofdstuk 2 een remmer van dit systeem, het experimentele geneesmiddel 'rimonabant', getest in een gevalideerd muis-model voor menselijke slagaderverkalking, de APOE*3-Leiden.CETP muis. We konden in deze muizen aantonen dat behandeling met rimonabant leidt tot verbruining van het witte vetweefsel en daarmee tot een verhoogde opname van vetten vanuit het bloed. Het gevolg was dat restanten van lipoproteïne sneller werden gevormd en versneld werden opgenomen door de lever. Daarnaast vonden we dat rimonabant ook de aanmaak van lipoproteïnen door de lever verminderde. Samen leidde dit tot een lager vet- en cholesterolgehalte in het bloed, en tot sterk verminderde slagaderverkalking. Hoewel rimonabant zelf vanwege psychische bijwerkingen hoogstwaarschijnlijk nooit zal worden ingezet om hart- en vaatziekten in de mens te voorkomen, geeft onze studie wel aan dat het concept van het remmen van het endocannabinoïde systeem een waardevolle strategie kan zijn om slagaderverkalking tegen te gaan. Op dit moment wordt dan ook hard gewerkt aan veilige alternatieven die de hersenen in mindere mate kunnen bereiken, en aan geneesmiddelen die de aanmaak van endocannabinoïden door het lichaam zelf tegengaan.

Vervolgens hebben we ons gericht op het incretinesysteem, dat bestaat uit verschillende darmhormonen die vrijkomen in het bloed na een maaltijd. Deze hormonen zorgen er onder andere voor dat vetten na een maaltijd op een effectieve manier uit de bloedbaan worden verwijderd. Er zijn middelen ontwikkeld die de effecten van deze hormonen nabootsen. Van één van deze middelen, een activator van de glucagon-achtige peptide-1 receptor (GLP1R), is eerder aangetoond dat dit bruin vetweefsel kan aanzetten tot het verbranden van vetten. Van een ander middel, een activator van de glucoseafhankelijk insulinetropisch polypeptide-receptor (GIPR), is daarnaast aangetoond dat het na een maaltijd zorgt voor een efficiënte opname van vetten door het witte vetweefsel. Dit laatstgenoemde middel zorgt er ook voor dat vetten tijdens het vasten juist worden vrijgemaakt in het witte vetweefsel, waardoor er geen vetstapeling in het witte vetweefsel optreedt en er voor het bruine vetweefsel een continu aanbod van vetten is. In hoofdstuk 3 hebben we daarom onderzocht wat de effecten zijn van het gelijktijdig activeren van de GIPR en de GLP1R op de ontwikkeling van slagaderverkalking in de APOE*3-Leiden.CETP muis. We toonden aan dat gelijktijdige activatie van de GIPR en de GLP1R de mate van slagaderverkalking beperkt, terwijl activatie van de individuele receptoren slechts kleine verbeteringen liet zien. Zoals verwacht bleek dit veroorzaakt te worden door een sterke verlaging van het vetgehalte in het bloed ten gevolge van een verhoogde opname van vetten door het witte en bruine vetweefsel. Ook hier bleek dit samen te gaan met een verhoogde opname van restanten van lipoproteïnen en een verminderde aanmaak van lipoproteïnen door de lever. Daarnaast verlaagden beide medicijnen ook ontstekingswaarden in het bloed. Heel interessant is dat gelijktijdige de GIPR- en de GLP1R-activatie op dit moment uitgebreid getest wordt voor de behandeling van type 2 diabetes (suikerziekte) en obesitas, onder meer omdat activatie van deze receptoren ook de suikerwaarden in het bloed verlaagt en de eetlust remt. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of dezelfde behandeling ook het risico op hart- en vaatziekten in de mens tegengaat. Aangezien het door ons gebruikte muismodel op een vergelijkbare manier slagaderverkalking ontwikkelt als de mens, ligt het in de lijn der verwachting dat dit het geval zal zijn.

Aangezien gelijktijdige activatie van de GIPR en de GLP1R zowel de vetstofwisseling verbeterde als ontstekingswaarden verlaagde, vervolgden we ons onderzoek naar deze receptoren in hoofdstuk 4 met het idee dat gelijktijdige activatie van deze receptoren ook leververvetting zou kunnen tegengaan. Voor de APOE*3-Leiden.CETP muis, die met vetrijk voedsel ook leververvetting ontwikkelt, bleek dit inderdaad het geval. Zoals we ook al in hoofdstuk 3 lieten zien, verhoogde de gelijktijdige behandeling de opname van vetten door het bruine vetweefsel. Daarnaast vonden we dat de gecombineerde behandeling zorgde voor een verminderde voedselinname en een minder efficiënte opname van vetten door de darmen, en daarmee dus voor minder blootstelling aan vetten afkomstig van voeding. Deze effecten dragen allemaal bij aan een verminderde stapeling van vetten in de lever. De gecombineerde behandeling verminderde daarnaast de hoeveelheid ontstekingscellen in de lever. Alles samengenomen voorkomt gelijktijdige activatie van de GIPR en de GLP1R dus een stapeling van vetten en ontstekingen in de lever, waarmee het naast slagaderverkalking dus ook een goede strategie is gebleken om leververvetting en -ontsteking tegen te gaan.

In onderzoek voorafgaand aan dit proefschrift is laten zien dat bruin vetweefsel een sterk dag- en nachtritme heeft. Dat is op zich logisch, want de belangrijkste functie van bruin vetweefsel is warmteproductie door het verbranden van vetten, en dat is alleen nodig op momenten zoals tijdens het slapen, aangezien er dan weinig warmte vrijkomt door beweging en door vertering van voeding. Door de mechanismen te onderzoeken die verantwoordelijk zijn voor dit ritme,

zouden we inzicht kunnen krijgen in hoe we bruin vetweefsel zo effectief mogelijk kunnen activeren. Om die reden hebben we in hoofdstuk 5 verspreid over een periode van 24 uur bruin vetweefsel van muizen verzameld, en op verschillende manieren geanalyseerd. Synchron aan het dag- en nachtritme van het bruine vetweefsel bleken processen die betrokken zijn bij vetafbraak een ritme te vertonen, en we vonden dat lipoproteïne lipase (*Lpl*) een uitzonderlijk sterk ritme liet zien. LPL is nodig voor het onttrekken van vetten uit lipoproteïnen door weefsels zoals het bruine vetweefsel. Interessant genoeg vonden we ook een sterk ritme van *angiopoietin-like 4* (*Angptl4*). ANGPTL4 remt LPL, en het ritme van *Angptl4* bleek dan ook tegenovergesteld aan dat van *Lpl*. Deze ritmes hebben we verder onderzocht in muizen waarbij ANGPTL4 ofwel was uitgeschakeld, ofwel overactief was. In beide gevallen bleek het dagelijkse ritme in het bruine vetweefsel te verdwijnen. Om precies te zijn, bleek de opname van vetten door het bruine vetweefsel te zijn gemaximaliseerd of geminimaliseerd binnen de grenzen van het normale dag- en nachtritme. We concluderen hieruit dat het remmen van ANGPTL4 met medicatie om bruin vetweefsel te stimuleren alleen zin heeft op het moment dat het ANGPTL4 het actiefst is, namelijk aan het einde van de dag.

Hoewel we hebben aangetoond dat het stimuleren van de opname van vetten door het witte en bruine vetweefsel leidt tot een verminderde ontwikkeling van slagaderverkalking, zoals dat ook blijkt uit hoofdstuk 2-4, hebben anderen gesuggereerd dat activatie van het bruine vetweefsel met het medicijn mirabegron leidt tot meer slagaderverkalking. Een groot verschil tussen de onderzoeken is het type muismodel dat gebruikt is. Muizen ontwikkelen van nature geen slagaderverkalking en daarom wordt in dergelijk onderzoek gebruik gemaakt van muizen waarin bijvoorbeeld de LDL-receptor is uitgeschakeld, die normaal gesproken nodig is bij de opname van restanten van lipoproteïnen door de lever. Het gevolg is dat deze restanten, die relatief veel cholesterol bevatten, ophopen in het bloed en op die manier slagaderverkalking veroorzaken. Zoals eerder aangegeven worden restanten van lipoproteïnen echter versneld aangemaakt wanneer bruin vetweefsel actief is. We vermoedden dan ook dat de verergerde slagaderverkalking, na activatie van het bruine vetweefsel door behandeling met mirabegron, een gevolg was van een onvolkomenheid binnen het gebruikte muismodel, en dus niet representatief is voor de mens. Daarom hebben we in hoofdstuk 6 een vergelijkbaar experiment uitgevoerd waarbij we APOE*3-Leiden.CETP muizen hebben behandeld met mirabegron. In overeenstemming met het gepubliceerde onderzoek vonden dat mirabegron de opname van vetten door het bruine en witte vetweefsel stimuleerde. In dit muismodel ging dit echter samen met een hogere opname van de restanten van lipoproteïnen door de lever, en we toonden dan ook aan dat behandeling met mirabegron de ontwikkeling van slagaderverkalking niet versnelde. We hebben hiermee laten zien dat de keuze van het juiste muismodel van cruciaal belang is voor de uitkomst van een experiment gericht op slagaderverkalking.

Naast de keuze van het muismodel, zijn er nog vele andere factoren van een experimentele opzet die bijdragen aan het kunnen trekken van de juiste conclusies. Zo is het bijvoorbeeld niet wenselijk dat het cholesterolgehalte in het bloed al bij de start van een experiment verschillend is tussen de groep muizen (of mensen) die het experimentele medicijn krijgt en de groep die een placebo (nepmedicijn) krijgt. Om een dergelijk scenario te voorkomen heb ik software ontwikkeld die ik RandoMice heb genoemd, en waarvan de ontwikkeling in hoofdstuk 7 beschreven wordt. RandoMice is gebruiksvriendelijke software waarmee onderzoekers bij de start van een (proefdier)experiment gemakkelijk muizen of andere testobjecten of -subjecten kunnen verdelen in groepen. Dit kan ofwel volledig willekeurig, ofwel door groepen te creëren waarbij bijvoorbeeld muizen met een vergelijkbaar cholesterolgehalte zo eerlijk mogelijk

verdeeld zijn over de groepen. In onder andere hoofdstukken 3, 4 en 6 hebben we deze tool al ingezet, waardoor de kans op een mogelijk verkeerde interpretatie van de resultaten zo klein mogelijk is geworden.

Tot slot heb ik in hoofdstuk 8 de experimenten die in dit proefschrift zijn beschreven, uiteengezet in de context van de huidige wetenschappelijke literatuur. Ik bediscussieer hierin ook de beperkingen van de door mij uitgevoerde experimenten in de muis en de mogelijke obstakels in de vertaling van de resultaten naar de mens, en ik bespreek toekomstperspectieven. Alles bij elkaar genomen hebben de studies zoals beschreven in dit proefschrift inzicht gegeven in de therapeutische waarde van het verbeteren van de vetstofwisseling, bijvoorbeeld door het remmen van het endocannabinoïde systeem of door gelijktijdige activatie van de GIPR en de GLP1R, om het risico op slagaderverkalking en leververvetting te verminderen. Ook hebben de door mij uitgevoerde studies aangetoond dat bij een experimentele opzet rekening moeten worden gehouden met het tijdstip van de dag waarop metingen worden uitgevoerd of een behandeling wordt toegepast, dat de keuze van muismodel cruciaal kan zijn voor de uitkomst van een experiment, en dat er nagedacht moet worden over het toepassen van randomisatie of het op voorhand balanceren van bepaalde eigenschappen over de verschillende experimentele groepen.

