

## Samenvatting proefschrift R.H.J. Bandsma: "Interaction between Lipid and Carbohydrate Metabolism in Metabolic Disorders"

Promotiedatum: 22 september 2004

Onderzoek naar ziektebeelden die gepaard gaan met stoornissen in de stofwisseling is een belangrijke tak van medisch onderzoek, gezien de sterke toename van welvaartsziekten zoals atherosclerose lever steatose en diabetes mellitus type 2 (DM2). Inzicht in deze aandoeningen is relevant voor zowel preventie als behandeling van deze welvaartsziekten. Overgewicht, met daaraan gerelateerde veranderingen in koolhydraat- en lipidstofwisseling, is een belangrijke factor in het ontstaan van DM2 en naar schatting hebben wereldwijd meer dan een miljard mensen last van overgewicht. Overgewicht is niet alleen een probleem van de volwassen bevolking maar de incidentie ervan neemt ook sterk toe in kinderen. Meer dan de helft van alle zwarte kinderen en eenderde van alle blanke kinderen in de Verenigde Staten vertonen overgewicht op de leeftijd van 19 jaar. Hiermee gepaard gaande is ook de incidentie van DM2 in kinderen de laatste jaren sterk toegenomen. Het is essentieel om inzicht te verkrijgen in de regulatie van metabole processen teneinde nieuwe mogelijkheden te ontwikkelen voor therapeutisch ingrijpen in ziektebeelden zoals DM2. Het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift tracht meer inzicht te geven in de complexe interacties die plaatsvinden in de lever tussen koolhydraat- en lipidstofwisseling onder pathofysiologische condities. Dit onderzoek richtte zich met name op de regulatie van de productie van lipiden door glucose en de regulatie van gluconeogenese door lipiden. Nieuwe stabiele isotopen technieken zijn ontwikkeld en gebruikt om de productie van lipiden en gluconeogenese door de lever te kunnen meten.

Glycogeen stapelingsziekte type 1 (GSD-1) is een ziekte die veroorzaakt wordt door een ontbreken (deficiëntie) van het glucose-6-fosfatase (G6Pase) enzym complex. G6Pase katalyseert de omzetting van glucose-6-fosfaat (G6P) naar glucose en vormt de laatste stap in de glucose productie via zowel glycogeen afbraak als de gluconeogenese in de lever. GSD 1 patiënten hebben niet alleen last van hypoglycemieën maar hebben tevens een uitgesproken hepatische steatose, hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. In een studie in GSD-1 patiënten en in een acuut diermodel van GSD-1 met behulp van farmacologische remming van G6Pase in ratten werd de relatie tussen remming van G6Pase en hepatische vet metabolisme bestudeerd. Er werd gevonden dat GSD-1 gepaard gaat sterk opgereguleerde verzadigde vetzuur produktiesnelheden. De vetzuur productie door de lever kon niet volledig de hypertriglyceridemie verklaren in beide studies, dus verminderde klaring van lipiden uit het bloed moet tevens een rol spelen. Een aantal studies geven aan dat verhoogde vetzuur productie geassocieerd is met verhoogde VLDL uitscheiding door de lever. In het acute diermodel van GSD-1 was de VLDL uitscheiding echter gelijk ten opzichte van onbehandelde ratten, hetgeen bijdroeg aan de ernstige hepatische steatose in deze dieren. Tevens was in tegenstelling tot in de GSD patiënten de cholesterol synthese niet verhoogd ten opzichte van controle ratten. Uit deze studies werd geconcludeerd dat verhoging van de G6P concentratie in de lever kan leiden tot acute stimulering van de vetzuur productie, maar dat verhoogde productie van vetzuren perse niet voldoende is om VLDL uitscheiding te verhogen.

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is eveneens geassocieerd met hepatische steatose, hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. Een model voor DM2 is de *ob/ob* muis, dat gekarakteriseerd wordt door het ontbreken van leptine. Deze muizen hebben, naast extreem overgewicht, hyperglycemieën en een te hoge insuline concentratie tijdens vasten. In twee studies werd dit model gebruikt om de interacties tussen koolhydraat- en vetstofwisseling verder te bestuderen in de context van DM2. De vetzuur productie door de lever was sterk verhoogd in de *ob/ob* muis vergeleken met controle muizen. De cholesterol produktiesnelheid was echter even groot in beide groepen muizen, ondanks verhoogde cholesterol concentraties in het bloed en in de lever. Basale VLDL uitscheiding was ook gelijk in *ob/ob* muizen en controle muizen. Onder invloed van acute verhogingen van insuline concentraties in het bloed was de VLDL uitscheiding echter minder onderdrukt in de *ob/ob* muizen ten opzichte van de controle muizen. Evenals in de dierexperimentele studie van GSD-1 leidde ook in deze studie een verhoogde vetzuur productie niet tot een stimulering van de VLDL uitscheiding door de lever. Mogelijk blijft door het afwezig zijn van een stijging van de cholesterol productie in de lever de hoeveelheid uitgescheiden VLDL deeltjes beperkt.

In de tweede studie in *ob/ob* muizen werden verschillende stabiele isotopen technieken gebruikt om de vraag te beantwoorden in hoeverre gluconeogenese en glycogenolyse bijdragen aan de verhoogde hepatische glucose productie in de *ob/ob* muis. In deze studie werd gevonden dat nieuw gesynthetiseerd G6P preferentieel gedirigeerd wordt richting glucose in plaats van naar glycogeen in gevaste *ob/ob* muizen in vergelijking met controle muizen. De absolute productie van glycogeen was echter wel verhoogd in de *ob/ob* muizen. Tevens droeg de toegenomen opname door de lever van glucose met productie van G6P, dat weer terug werd omgezet in glucose ("glucose cycling"), sterk bij aan de gemeten stijgingen van de hepatische glucose productie in *ob/ob* muizen. Deze data laten zien dat insuline resistentie geassocieerd is met een veranderde verdeling van geproduceerd G6P, waarbij meer wordt omgezet in glucose dan in glycogeen.

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) zijn een groep van eiwitten die de expressie van genen reguleren en die zelf geactiveerd worden door vetzuren. PPAR $\alpha$  is een eiwit uit deze groep dat de expressie van een uitgebreid aantal genen, betrokken bij de vetzuur verbranding en lipoproteïne stofwisseling, reguleert. Muizen met die geen PPAR $\alpha$  hebben (PPAR $\alpha^{-/-}$ ) zijn niet goed in staat tot vetzuuroxidatie en leiden aan ernstige hypoglycemieën tijdens vasten. In een studie met PPAR $\alpha^{-/-}$  muizen werd getracht te onderzoeken of een stoornis in de vetzuuroxidatie leidt tot een verminderde gluconeogenese. Hepatische glucose productie was lager in de PPAR $\alpha^{-/-}$  muizen in vergelijking met controle muizen na een relatief korte periode van vasten. De productie van G6P was echter wel gelijk in beide groepen muizen. Een veranderde verdeling van G6P, waarbij G6P preferentieel werd omgezet in glycogeen, was verantwoordelijk voor de verminderde glucose productie door de lever. Deze studie toont aan dat vetzuuroxidatie en de productie van G6P niet direct aan elkaar gerelateerde processen zijn.

De studies uit dit proefschrift meer inzicht in de complexe interacties tussen koolhydraat- en lipidstofwisseling in de lever. Vetzuur productie in de lever is niet een kwantitatief belangrijk proces in het vroege en volwassen leven en is mogelijk alleen kwantitatief van belang in specifieke stofwisselingsstoornissen, zoals GSD-1 en DM2. G6P, een intermediair in de gluconeogenese, is mogelijk een belangrijke factor in de regulatie van de vetzuur productie door koolhydraten. De snelheid van gluconeogenese door de lever wordt waarschijnlijk niet op gen nivo gereguleerd door lipiden via PPAR $\alpha$ , maar PPAR $\alpha$  speelt mogelijk wel een rol in de verdeling van gevormd G6P. Aangezien data met betrekking tot transcriptionele regulatie niet noodzakelijkerwijs overeenkwamen met kinetische data, onderschrijven deze studies de noodzaak om moleculaire en kinetisch onderzoek met elkaar te combineren om conclusies te kunnen trekken over regulatie van stofwisseling.