



## Samenvatting proefschrift

**A. Saeed**

**“Disturbed vitamin A metabolism in chronic liver disease and relevance for therapy”**

**Promotiedatum: 2 juli 2019**  
**University of Groningen**

**Promotor:**

Prof. dr. K.N. Faber

**Copromotor:**

Prof. dr. J. Blokzijl

Vitamin A metabolisme is ontregeld in chronische leverziekten; relevantie voor therapie. Vitamine A is heel belangrijk voor onze ogen, immuun systeem, energiemetabolisme, orgaan herstel en zelfs voor een gezonde voortplanting. Ons lichaam zorgt op een zeer efficiënte wijze voor opname, opslag en transport van vitamine A naar alle weefsels. Verreweg het meeste vitamine A (> 80%) wordt opgeslagen (als retinylesters) in de lever. De lever regelt de gecontroleerde afgifte van vitamine A aan bloed (in de vorm van retinol), waarna het getransporteerd wordt naar weefsels die vitamine A nodig hebben. Zelfs als er helemaal geen vitamine A wordt ingenomen (via voeding of supplementen) kan een gezonde lever toch maandenlang het retinolgehalte in bloed op peil te houden voordat er vitamine A-deficiëntie optreedt. Typische symptomen van vitamine A-deficiëntie zijn nachtblindheid en chronische infecties. Patiënten met chronische leveraandoeningen hebben echter een verhoogd risico op vitamine a deficiënt te worden, zelfs als ze voldoende vitamine A innemen. Dit komt onder andere doordat de zieke lever niet voldoende gal produceert wat nodig is voor efficiënte opname van vitamine A in de dunne darm. Daarbovenop leiden chronische leverziekten vaak tot littekenvorming (fibrose) in het orgaan, wat weer tot gevolg heeft dat vitamine A actief uit de lever wordt gepompt. Toch bestaat er nog veel onduidelijkheid over de mate van vitamine A deficiëntie in de verschillende chronische leverziekten.

In dit proefschrift beschrijven we enkele opmerkelijke bevindingen die onze kijk op de relatie tussen leverziekten en een mogelijk vitamine A-tekort veranderen. In de eerste plaats tonen wij aan dat het enzym hormoon-gevoelige lipase (HSL) een belangrijke rol speelt in de afgifte van vitamine A in de gezonde lever. Ten tweede vonden we dat muizen met fibrotische leververvetting, een diermodel voor niet-alcoholische leververvetting (NAFLD), helemaal niet vitamine A deficiënt worden, maar juist veel meer vitamine A (in de vorm van retinylesters) in de lever opslaan. Wel is de productie van retinol door de lever veel lager. Aangezien de meeste wetenschappers alleen maar retinol meten, “lijkt” het dus alsof deze dieren vitamine A deficiënt zijn. Patiënten met glycogeenstapelingsziekte Ia (GSD Ia) krijgen ook vaak een vette lever.

---

*Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.*

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)

Voor wat betreft vitamine status is hier weer iets anders aan de hand aangezien deze ziekte leidt tot hogere retinol waarden in het bloed. Opmerkelijk is dat deze patiënten symptomen hebben die ook worden veroorzaakt door vitamine A toxiciteit. Als laatste tonen wij aan dat therapeutische galzuren die de Farnesoid X Receptor (FXR) activeren, het vitamine A metabolisme in de lever sterk beïnvloeden en vitamine A opslag verminderen.

Een belangrijke conclusie van dit proefschrift is dat leververvetting helemaal niet leidt tot vitamine A deficiëntie, maar juist een sterk ontregeld vitamine A metabolisme. Het is op dit moment nog onduidelijk of therapeutische galzuren, waar op dit moment veel onderzoek naar wordt gedaan, dit verbeteren of juist verergeren. Het lijkt in ieder geval duidelijk dat orale suppletie van vitamine A niet van enige therapeutische waarde is voor patiënten met een vette lever.

---

*Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.*

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)