

University of Groningen

Lipid absorption and metabolism

Verkade, Hendrik Jan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1993

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Verkade, H. J. (1993). *Lipid absorption and metabolism*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Vetten in de voeding zijn belangrijk voor het menselijk lichaam als bronnen van energie en als bouwstenen, vooral in perioden van groei en ontwikkeling. Gewoonlijk is het menselijk lichaam in staat om voedingsvetten zeer efficiënt op te nemen. Er zijn echter verschillende aandoeningen op de kinderleeftijd waarbij de opname van voedingsvetten verlaagd is. De behandelings-mogelijkheden voor deze zogenaamde "lipide malabsorptie syndromen" nemen steeds verder toe, onder andere door recente ontwikkelingen in voedingsonderzoek. Het is namelijk mogelijk geworden op industriële schaal vetten te produceren in nagenoeg elke gewenste samenstelling waardoor nieuwe mogelijkheden zijn ontstaan om stoornissen in de vetopname te behandelen met behulp van aangepaste diëten. Om de optimale samenstelling van dergelijke diëten te kunnen bepalen, is een gedetailleerd inzicht vereist in mechanisme(n) van gestoorde vetopname en in de behoeften van het lichaam aan vet als energiebron en vet als bouwsteen. Het onderwerp van dit proefschrift betreft de opname van vetten uit de darm en het verbruik van vetten door de lever. De opname van voedingsvetten werd onderzocht in een klinisch onderzoek bij te vroeg geboren zuigelingen terwijl de rol van de lever in de vetstofwisseling bestudeerd werd in proefdieren (ratten). Het proefdieronderzoek concentreerde zich vooral op het uitscheiden van vetten door de lever in het bloed en in de gal.

Borstvoeding heeft een speciale vet-samenstelling die afwijkt van de gebruikelijke kunstmatige zuigelingenvoedingen: een bepaald vetzuur, palmitine zuur, bevindt zich in de borstvoeding op een specifieke plaats in het geheel van voedingsvetten, namelijk op de zogenaamde "sn2-plaats" (Figuur 2, hoofdstuk 1). Vetten uit borstvoeding worden efficiënter opgenomen dan vetten uit gangbare kunstmatige zuigelingenvoedingen. Dit leidde tot de hypothese dat de speciale samenstelling van de vetten in de borstvoeding verantwoordelijk is voor het verschil in opneembaarheid. Een speciale zuigelingenvoeding werd ontwikkeld waarin de vetsamenstelling in borstvoeding was nagebootst. Vet-opname uit deze voeding werd in een klinisch onderzoek vergeleken met die van een gangbare ("controle") zuigelingenvoeding. Er bleek geen aanzienlijk verschil gevonden te worden tussen de vetopnames uit beide voedingen (Appendix 1). Vervolgens werden de niet-opgenomen vetten, die via de ontlasting werden uitgescheiden, onderzocht. De resultaten gaven aan dat deze zuigelingen vetten mogelijk niet goed kunnen opnemen doordat de transportsnelheid van het voedingsvet door de dunne darm niet in goede balans is met de vet-verteersprocessen, die nodig zijn voordat het vet kan worden opgenomen (Appendix 2). Bovendien werd een aanzienlijke fractie van het voedingsvet waarschijnlijk verteerd in de dikke darm, van waaruit de vetten niet meer kunnen worden opgenomen.

Om voeding voor kinderen met een gestoorde vet-opname op een rationele manier te kunnen optimaliseren en om behoefte aan specifieke vetten te kunnen bepalen, is het belangrijk om te weten waarvoor de vetten in het lichaam worden gebruikt. Het is bekend dat de lever een zeer belangrijk orgaan is in de vet-stofwisseling. Aan de ene kant synthetiseert de lever zelf vetten en zorgt het voor transport van vetten naar andere organen in het lichaam via de assemblage en uitscheiding van de al eerder genoemde lipoproteïnen. Aan de andere kant scheidt de lever aanzienlijke hoeveelheden vetten uit in de gal. Via de gal komen deze vetten vervolgens in de darm, waarna zij via de ontlasting uit het lichaam verwijderd kunnen worden. Voor cholesterol betekent de uitscheiding in de gal zelfs de belangrijkste route waarlangs dit vet wordt geëlimineerd uit het lichaam. In proefdieronderzoek werd de productie door de lever van lipoproteïnen bestudeerd (Appendix 3-5), evenals de uitscheiding

van vette
" "
door de
lipoprote
ongeveer
zoals he
door de
produkti
belangri
heid ve
waarnem
normale
gevolge
Hiertoe
levercel
spelen
vaste r
daadwe
dukten
gemodi
VLDL o
transpo
samens
de uits
het no
phosph
deze c
leverc
kend v
5). De
in de v
onder
scopi
gebru
toedi
stofw
wete
vet
inges
uitac
groot
het l
galz
onts
gen
bev
vet
get
het

van vetten door de lever in de gal (Appendix 6-10).

"Very Low Density Lipoprotein" (VLDL) is een belangrijk type lipoproteïne, dat door de lever wordt gemaakt en uitgescheiden. Dit in het bloed voorkomende lipoproteïne kan voorgesteld worden als een bolletje vet met een diameter van ongeveer 0,00004 mm. Aan de buitenkant van dit bolletje zit een aantal eiwitten, zoals het eiwit apolipoproteïne B (apo B). In het onderzoek bleek dat de synthese door de lever van een bepaald vet, fosfatidylcholine (zie figuur 2), nodig is voor de produktie van VLDL (Appendix 3). Het is opmerkelijk dat de synthese van dit vet zo belangrijk hiervoor is, aangezien het normaal slechts 15-20% van de totale hoeveelheid vet-massa van VLDL voor zijn rekening neemt. Naar aanleiding van deze waarneming ontstond de vraag hoe een vet door de levercel wordt verbruikt onder normale omstandigheden en gedurende een remming van de VLDL uitscheiding ten gevolge van een verlaagde synthese van fosfatidylcholine (Appendix 4 en 5). Hiertoe werden verschillende cel-onderdelen (zogenaamde organellen) vanuit de levercellen geïsoleerd. Het is bekend dat verschillende van deze organellen een rol spelen in uitscheidingsprocessen van de cel en dat uitscheidingsprodukten via een vaste route door de verschillende organellen getransporteerd worden, voordat de daadwerkelijke uitscheiding plaatsvindt. Op deze manier kunnen de uitscheidingsprodukten gedurende de verschillende etappes van hun reis door de cel nog worden gemodificeerd door organel-specifieke processen. Het onderzoek naar de vorming van VLDL onder normale omstandigheden leerde dat al in een heel vroeg stadium van dit transport in de cel het lipoproteïne deeltje vrijwel dezelfde afmetingen en vet-samenstelling heeft als een deeltje aan het einde van zijn reis door de cel, namelijk bij de uitscheiding (Appendix 4). Door gedurende drie dagen ratten voer te geven zonder het normaal aanwezige choline, een noodzakelijke bouwsteen voor de vorming van fosfatidylcholine, daalde de uitscheiding door de lever van VLDL met 70%. Onder deze omstandigheden bleken er zich wel lipoproteïne deeltjes in de verschillende levercel organellen te bevinden, maar in verschillende organellen waren deze afwijkend van vorm (groter dan normaal) en samenstelling (meer vet per deeltje, Appendix 5). De blijkbaar veranderde assemblage van VLDL deeltjes zou een rol kunnen spelen in de verminderde uitscheiding van VLDL onder deze omstandigheden.

De leverstofwisseling van vetten die worden opgenomen uit het bloed, werd onderzocht in ratten met behulp van zogenaamde liposomen. Liposomen zijn microscopisch kleine bolvormige deeltjes die zijn opgebouwd uit (een) laagje(s) vetten. Het gebruikte type liposoom had een zodanige samenstelling en grootte dat het na toediening via de bloedbaan snel en specifiek door levercellen wordt opgenomen. De stofwisseling van twee verschillende vetten werd op deze manier onderzocht, te weten palmitine zuur en oleïne zuur (Appendix 6). Een kleine hoeveelheid radioactief vet werd in de liposomen ingebouwd, die vervolgens in de bloedbaan werden ingespoten, waarna de radioactiviteit werd bepaald in bloed, weefsels, gal en uitademingslucht. Het bleek dat de radioactiviteit afkomstig van oleïne zuur voor een groot deel werd uitgedemd (als koolstofdioxide, CO_2), wat duidt op verbranding door het lichaam van het vet, of werd uitgescheiden in de gal in de vorm van zogenaamde galzuren, wat wijst op afbraak van het oleïne zuur en hergebruik van de aldus ontstane brokstukken voor vorming van nieuwe molekulen. Palmitine zuur daarentegen bleek in veel mindere mate verbrand en afgebroken te worden. Door deze bevindingen rees de vraag welke factoren bepalen of, en in welke mate een bepaald vet in de gal wordt uitgescheiden. Hiertoe werd onderzoek verricht in levercellen gebruik makend van een vet met een fluorescentie label (Appendix 7). Dit label maakt het mogelijk om met behulp van een microscoop te bestuderen welke weg wordt

afgelegd in de cel. Het bleek dat binnen 60 minuten het fluorescentie label zichtbaar was in kleine galgangetjes tussen de levercellen. De interpretatie van deze gegevens werd echter bemoeilijkt door resultaten van experimenten met hetzelfde fluorescerende vet in proefdieren in plaats van geïsoleerde levercellen. In dit proefdieronderzoek werd ook een snelle uitscheiding in de gal waargenomen van het fluorescentie label, maar het in de gal aangetroffen label bleek niet identiek te zijn aan het oorspronkelijk toegediende fluorescerende vet. Deze bevindingen leidden er toe dat een andere benadering gezocht moest worden om meer inzicht te krijgen in het proces van de vet-uitscheiding in de gal.

Als experimenteel model werd bestudeerd hoe de secretie van vetten in de gal verhoogd of verlaagd kon worden (Appendices 8, 9, 10). Reeds door vele wetenschappers was beschreven dat toediening van bepaalde stoffen de uitscheiding van vetten in de gal remde via een onduidelijk mechanisme. Gemeenschappelijke kenmerken van deze verbindingen waren een negatieve lading (dergelijke molekulen heten "anionen") en uitscheiding van deze stoffen zelf in de gal. Wel was reeds bekend dat het effect van deze "organische anionen" op de vet-uitscheiding in de gal niet plaats vond door remming van de uitscheiding in de gal van galzuren, die de natuurlijke stimulators zijn van vet uitscheiding in de gal. Recent werden in ons laboratorium ratten ontdekt met een erfelijke aandoening: na toediening in de bloedbaan kunnen deze dieren een groot aantal organische anionen wel in de levercellen opnemen, maar niet uitscheiden in de gal. Door toediening van organische anionen aan ratten met deze erfelijke aandoening en aan controle ratten bleek dat de remming van de uitscheiding van vet in de gal alleen optrad in de laatste groep dieren (Appendix 8). Nadere bestudering maakte aannemelijk dat het mechanisme van de remming van de vet uitscheiding verloopt via een interactie van in de gal uitgescheiden organische anionen met daar aanwezige galzuren. Op deze manier zouden de galzuren geremd worden in hun normale stimulatie van de vet uitscheiding in de gal. In een vervolgonderzoek (Appendix 9) werden nog andere aanwijzingen gevonden voor een van de implicaties van deze hypothese, namelijk dat deze organische anionen op hetzelfde niveau aangrijpen als waar galzuren normaliter de uitscheiding van vet in de gal stimuleren, en, verder doorredenerend, dat dit niveau niet in de levercel zelf is gelegen, maar buiten de cel, in de kleinste galgangetjes.

Tot dusverre waren vier factoren bekend die de efficiëntie bepalen waarmee galzuren de uitscheiding van vet in de gal stimuleren: 1. de galzuur-concentratie in de kleinste galgangetjes (Appendix 9), 2. de galzuur-samenstelling aldaar, 3. de concentratie organische anionen aldaar, en 4. de samenstelling van de wand van de kleinste galgangetjes. De ratten met de erfelijke aandoening (zie boven) bleken een hogere gal-uitscheiding van vetten te hebben dan controle ratten, wat echter niet door een van deze vier factoren kon worden verklaard (Appendix 10). Uitsluiting van andere mogelijkheden leidde tot de hypothese dat een vijfde factor invloed uitoefent op de efficiëntie waarmee galzuren de uitscheiding van vet in de gal stimuleren, te weten de hoeveelheid gal die per tijdseenheid onafhankelijk van de uitscheiding van galzuren wordt gevormd. Volgens deze "ET-hypothese" (ET staat voor expositie tijd of exposure time (Eng.)) beïnvloedt deze laatste factor de tijdsduur van blootstelling van de wanden van de kleinste galgangetjes aan de galzuren in de gal.