

University of Groningen

An adipocentric view of the development of insulin resistance

Szalowska, Ewa

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:

2011

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

Citation for published version (APA):

Szalowska, E. (2011). An adipocentric view of the development of insulin resistance Groningen: 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).

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

Van oudsher is vetweefsel bekend als een opslag plaats voor energie in de vorm van triglyceriden. Gedurende de laatste 15 jaar is echter de interesse in vetweefsel verhoogd doordat dit weefsel ook hormonen in de bloedbaan uitscheidt. Hierdoor wordt vetweefsel nu gezien als een endocrien orgaan dat talloze hormonale factoren (adipokines) uitscheidt. Adipokines zijn betrokken bij diverse biologische processen, zoals ontsteking (IL-6, TNF α , IL-1 β), energie huishouding (adiponectin, leptin), voortplanting (leptin). In vetzucht en daaraan gekoppelde ontstekingen verandert het adipokine uitscheidings profiel waardoor het metabolisme van het vetweefsel ontregeld kan worden. Dit zou tevens kunnen leiden tot de ontwikkeling van systemische insuline resistentie. De exacte rol van vetweefsel in de ontwikkeling van systemische insuline resistentie is echter niet duidelijk.

De onderzoeksdoelen gepresenteerd in deze dissertatie zijn:

(1) het onderzoeken van de rol van vetweefsel in de ontwikkeling van systemische insuline resistentie in relatie tot (A) overvoeding (overstimulatie van GIP transmissie ketens), (B) klinische parameters gerelateerd aan vetzucht en ontstekingsparameters, (C) LPS geïnduceerde ontsteking en (2) het identificeren van biologische markers (indicatoren voor een bepaalde conditie) die specifiek zijn voor ontstekingen / insuline resistentie in vetweefsel. Deze indicatoren zijn bepaald door toepassing van zogenaamde omics technologieën (moleculair biologische technieken die vele meetpunten opleveren) zoals diverse proteomics technieken (bepalen eiwit profielen) en DNA microarrays (bepalen gen expressie). Glucose afhankelijke insulintropic poly peptide (GIP) is in wetenschappelijke studies voorgesteld als een link tussen over-voeding en insuline resistentie. In diverse *in vitro* studies is beschreven dat GIP de triglyceride ophoping in vetweefsel stimuleert, en daarmee vetzucht en insuline resistentie (IR) bevordert. Tevens is aangetoond dat muizen waarbij de GIP receptor (een specifieke bindings plaats voor GIP) was weggehaald, door een zogenaamd knock-out experiment, beschermd waren tegen vetzucht indien ze een dieet hadden met een hoog vet gehalte. Om de hypothese te testen dat toediening van GIP de ontwikkeling van vetzucht / IR versneld, hebben we experimenten gedaan waarbij muizen zijn geïnjecteerd met een GIP-achtige stof (GIP analoog) gedurende een controle dieet of een dieet met een hoog vet gehalte. Vervolgens zijn diverse biochemische parameters in het serum bepaald alsmede de expressie van een deel verzameling van genen betrokken bij energie metabolisme en genen betrokken bij ontsteking in vet weefsel. Tevens is een DNA microarray analyse gedaan om GIP doel-genen in vetweefsel te identificeren.

De resultaten van bovengenoemde studies hebben niet bevestigd dat een overmaat aan GIP leidt tot de versnelde ontwikkeling van vetzucht of IR. Hiermee is ook GIP als directe schakel tussen overvoeding en IR *in vivo* niet aangetoond. We hebben echter wel een aantal nieuwe GIP doel genen in vetweefsel geïdentificeerd. Deze doel genen bestaan onder andere uit (i) een aantal van de Apo-genen familie, (ii) genen betrokken bij metabolisme van vetten, en (iii) genen met tot nu toe onbekende functie in vetweefsel.

Om de vraag te beantwoorden of in de mens een ontsteking in vetweefsel een oorzaak dan wel een gevolg is van IR, hebben we de activiteit bepaald van een aantal genen betrokken bij ontsteking en metabolisme in vetweefsel van niet- diabetische vrouwen en de relatie tussen gen activiteit en klinische parameters van vroege IR geanalyseerd.

In de patiënten groep die we hebben bestudeerd, is een relatie gevonden tussen de veranderde activiteit van metabole genen met parameters voor vetzucht en IR. We hebben echter geen relatie kunnen vinden voor een selectie van genen betrokken bij ontsteking. Hieruit concluderen we dat metabole veranderingen in vetweefsel voorafgaan aan een ontsteking, en tevens dat ontsteking niet de initierende factor is in de IR ontwikkeling, in ieder geval in deze patiënten groep. Recente literatuur [57] suggereert dat de disfunctie van mitochondrien en de resulterende overproductie van ROS de belangrijkste factoren kunnen zijn bij de aanvang van IR.

Ondanks het feit dat er diverse kandidaat biomarkers zijn voor systemische IR, is de klinische toepassing hiervan als ondersteuning van vroege waarneming van (orgaan specifieke) IR iets voor de toekomst. In deze dissertatie wilden we valideren of resistin een goede kandidaat biomarker is die wordt (over) geproduceerd in vetweefsel gedurende ontsteking en IR.

In onze *ex vivo* studies hebben we niet aangetoond dat resistin wordt verhoogd door ontsteking (door LPS geïnduceerd), waardoor het waarschijnlijk niet een biomarker is voor ontsteking / IR. Bovendien hebben we gevonden dat de menselijke lever een overvloedige bron van resistin is zowel wat betreft gen activiteit als op eiwit niveaus. Dit opent nieuwe mogelijkheden voor onderzoek naar de rol van resistin in lever metabolisme in relatie met IR.

Vervolgens hebben we geprobeerd om nieuwe biomarkers en of metabole / regulatoire cellulaire wegen te vinden die indicatief zijn voor weefsel-specifieke ontsteking / IR in vetweefsel. Hiervoor hebben we de LPS geïnduceerde veranderingen vergeleken tussen de door vetweefsel uitgescheiden eiwitten en lever uitgescheiden eiwitten (secretoom). Deze studie heeft geleid tot de identificatie van diverse metabole / regulatoire cellulaire paden waarvan de expressie verschilt tussen het vetweefsel en de lever. Tevens zijn vergeleken de

biomarkers, afgeleid van het transcriptoom (bepalen gen activiteiten) en biomarkers afgeleid van het proteoom (bepalen eiwit hoeveelheden) . De aanwezigheid van deze specifieke biomarkers en cellulaire paden geeft indicatie dat weefsel -specifieke veranderingen plaatsvinden bij ontsteking / IR. Deze zouden kunnen worden toegepast voor weefsel-specifieke detectie en behandeling van IR. De vetweefsel-specifieke biomarkers bestonden onder andere uit: fractalkine, tumor necrosis factor, pentraxin-gerelateerd eiwit en interstitial collagenase (matrix metallopeptidase 1). Lever specifieke biomarkers waren onder andere: chemokine (C-X-C motif) ligand 9, chemokine (C-X-C motif) ligand 3, en follistatin-like 3 (secreted glycoprotein).

Concluderend hebben we in een zoektocht naar de grootste spelers in IR gevonden dat een (overmaat) aan GIP niet leidt tot een relatie tussen vetzucht en IR. Echter, GIP heeft een effect op vetweefsel doordat het de activiteit verandert van diverse genen betrokken bij vet metabolisme, alsmede van genen die een nog onbekende functie hebben in het vetweefsel metabolisme.

In de zoektocht naar de veranderingen in genen activiteit van vetweefsel in de vroege stadia van ontwikkeling van IR hebben we gevonden dat metabole genen een veranderde activiteit hadden in patiënten met verhoogd HOMA en verlaagde serum HDL spiegels, terwijl de ontstekings gerelateerde genen een onveranderde expressie hadden in die situatie in deze patiënten. Deze bevindingen suggereren dat metabole veranderingen de ontstekings indicatoren voorafgaan, waardoor ontsteking als oorzaak voor IR in mensen minder voor de hand liggend zou zijn, hoewel ontsteking wel het gevolg van IR zou kunnen zijn.

Onze bevinding dat vetweefsel een uniek patroon van genen activiteiten / eiwit hoeveelheden laat zien ten opzichte van lever weefsel suggereert dat vetweefsel specifieke eiwitten zouden kunnen dienen als biomarkers voor (vet) weefsel specifieke IR. Vervolg (validatie) studies kunnen de mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe weefsel specifieke diagnose van IR in kaart brengen en daarmee meer doelgerichte strategieën voor behandeling.