

Vet op de verkeerde plek

Ectopisch vet, insulineresistentie en de rol van voeding

Ophoping van vet in insulinegevoelige organen, zoals het hart en de lever, speelt een rol in het ontstaan van diabetes. En het zorgt voor complicaties. De hoeveelheid van dit zogeheten ectopische vet - vet dat op de verkeerde plaats is terechtgekomen - blijkt te kunnen veranderen door onze voeding. Recente ontwikkelingen op het gebied van de niet-invasieve technieken om vetophoping in organen te meten, zorgen ervoor dat de grip op deze belangrijke factor voor het ontstaan van diabetes wordt vergroot.

MARCO MENSINK
UNIVERSITEIT
MAASTRICHT
VERA SCHRAU-
WEN-HINDER-
LING
UNIVERSITEIT
MAASTRICHT EN ACA-
DEMISCH ZIEKENHUIS
MAASTRICHT

WANNEER DE energie-inname groter is dan het energiegebruik zal het overschot aan energie in ons lichaam worden opgeslagen als vet. Dit gebeurt in het vetweefsel in de vorm van triglyceriden. Een vetcel is goed uitgerust voor deze functie: een volwassen vetcel bestaat voor veruit het grootste deel uit opgeslagen triglyceriden. Indien nodig kunnen deze vetten weer worden vrijgemaakt (lipolyse), om vervolgens in andere organen te worden gebruikt voor energielevering. Vetweefsel fungeert zo als een soort buffer voor energie. Hoewel de

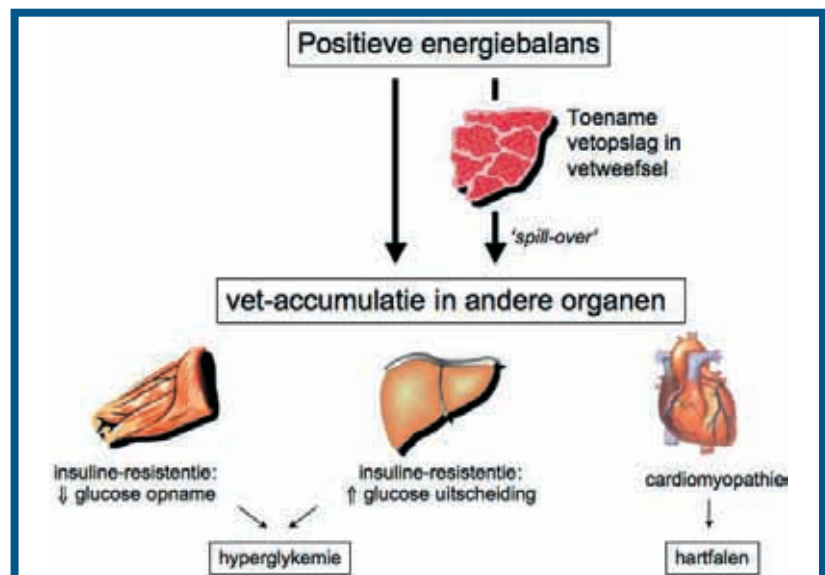
andere organen die niet of minder goed in staat zijn om vetten op te slaan (afbeelding 1), zoals de lever, het hart of de skeletspieren. Mogelijk komt het overtollige vet ook in de pancreas en de bloedvaten terecht. Het teveel aan vet in de organen gaat dan ook ten koste van het normaal functioneren, wat kan bijdragen aan

het ontstaan van diabetes en zijn complicaties. Deze visie op het ontstaan van diabetes wordt ook wel de lipid-overflow-hypothese genoemd. Samen met andere mogelijke defecten leidt het overschot tot vetaccumulatie in de organen wat schadelijk is (lipotoxisch).

Spier en lever Al in de jaren tachtig werd aangetoond dat mensen met type 2 diabetes meer vet in hun skeletspieren hebben opgeslagen, intramyocellulaire lipiden (IMCL) geheten. Sinds de introductie van niet-invasieve methoden om deze vetaccumulatie te meten, zijn er veel studies uitgevoerd waarin het vetgehalte van de spier is bepaald. Het is duidelijk geworden dat de vetaccumu-

Teveel aan vet in organen gaat ten koste van normaal functioneren

opslagcapaciteit van het vetweefsel gigantisch is, kent deze toch zijn beperkingen. Daarbij raakt bij grote vetcellen, als het aanbod van triglyceriden te groot is, de regulatie van de vetstofwisseling verstoord. Hierdoor neemt onder andere de lipolyse toe. Bij een voortdurende positieve energiebalans is het vetweefsel niet langer in staat om alle overtollige energie te bufferen. Er vindt dan een overloop (spill-over) plaats van vetzuren naar



Afbeelding 1: Lipid overflow hypothese. Wanneer bij een voortdurende positieve energiebalans het vetweefsel niet in staat is om alle vetzuren adequaat op te slaan, zal er spill-over plaatsvinden van vetzuren naar insuline-gevoelige organen, zoals spier, lever en hart. Accumulatie van vet in spier en lever kan leiden tot insuline-resistentie van deze organen, met hyperglykemie (diabetes) als gevolg. In het hart kan vetaccumulatie mogelijk leiden tot cardiomyopathie en hartfalen. (Adapted from Lewis et al. Endocrine Reviews 23(2): 201-229).

latie sterk correleert met de mate van insulineresistentie, een van de belangrijkste processen in de ontwikkeling van diabetes (1, 2). Dat wil zeggen, hoe meer vet in de spier, hoe slechter insuline zijn normale functie kan uitvoeren, te weten de opname van glucose in de spier.

Voor de lever geldt een soortgelijk verhaal. Opslag van vet, intrahepatische lipiden (IHL), leidt tot insulineresistentie van de lever, waarschijnlijk via eenzelfde mechanisme als in de spier. Dat vervetting van de lever schadelijk is, wordt al lang onderkend. Chronisch alcoholgebruik kan leiden tot leververvetting (steatose), die zich vervolgens via leverontsteking (steatohepatitis) kan ontwikkelen tot levercirrose (irreversibele leverschade) en zelfs leverkanker. Bij mensen met obesitas en diabetes wordt echter vaak een (subklinische) steatose gezien die niet aan alcohol toe te schrijven is (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), (4). Deze vervetting heeft onder andere als gevolg dat insuline minder goed in staat is om de glucoseproductie door de lever te onderdrukken op momenten dat dat nodig is, bijvoorbeeld na een maaltijd. Zowel de verhoogde glucose-output van de lever, als de verminderde glu-

vet in het hart. Obesitas en type 2 diabetes gaan gepaard met een verhoogd risico van hart- en vaatziekten. Een verhoogde bloeddruk en dyslipidemie (veranderingen in LDL- en HDL-cholesterol), die bijna altijd samengaan met obesitas en diabetes, worden hiervoor verantwoordelijk gehouden. Zelfs wanneer wordt gecorrigeerd voor zulke risicofactoren blijken patiënten met diabetes echter een ongeveer 2,5 maal grotere kans te hebben op het ontwikkelen van hartfalen, een aandoening waarbij het hart niet kan voldoen aan de gevraagde prestatie. Nieuw dierexperimenteel onderzoek laat zien dat accumulatie van vet in het hart (de hartspier) direct effecten heeft op de prestaties van het hart, die kunnen leiden tot cardiomyopathie (letterlijk: ziekte van het hart) en hartfalen (5). Hoewel de hartspier goed in staat is om vet te gebruiken als brandstof of om dit (in beperkte hoeveelheden) op te slaan, kan een teveel aan vet reacties veroorzaken die uiteindelijk leiden tot verstoring van de cellulaire processen en zelfs tot celdood. In hoeverre dezelfde mechanismen een rol spelen bij de cardiomyopathie bij patiënten met diabetes, is nog onduidelijk.

Niet-invasieve technieken Tot voor kort waren onderzoekers voor het meten van vetaccumulatie afhankelijk van materiaal dat was verkregen door biopten. Het is goed mogelijk biopten van de skeletspier te maken, maar van de lever en andere organen is dit (bijna) niet mogelijk. Met magnetische resonantie spectroscopie (MRS) is het echter mogelijk om niet-invasief het vetgehalte te meten. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een scanner met een zeer sterk magnetisch veld; een soortgelijk apparaat wordt in klinieken gebruikt voor MRI-scans (magnetische resonantie imaging). MRS maakt net als MRI gebruik van de magnetische eigenschappen van atoomkernen. MRI maakt 'plaatjes' van het lichaam, met spectroscopie wordt een spectrum gemeten op een

vooraf bepaalde plek van 1cm^3 (afbeelding 2). Dit spectrum bevat verschillende pieken, afkomstig van verschillende metabolieten. Spectroscopie is niet voor alle atomen mogelijk. Voor humaan onderzoek zijn de atomen ^1H , ^{13}C en ^{31}P het meest geschikt. ^{13}C -MRS kan worden gebruikt om glycogeen te kwantificeren en met behulp van ^{31}P -MRS kunnen ATP en fosfocreatine concentraties in de spier worden bepaald. Voor het meten van vet wordt proton-spectroscopie (^1H -MRS) gebruikt. Dit levert in de spier een typisch spectrum op, zoals te zien is in afbeelding 2. De twee grote pieken corresponderen met de CH_2 -groep van vet, waarbij de eerste piek afkomstig is van vet in vetweefsel dat door de spier heen loopt (extramyocellulair vet, EMCL), en de tweede piek van vet dat in de spiercellen is opgeslagen (intramyocellulair vet, IMCL). Deze laatste is vanuit het oogpunt van insulineresistentie het meest interessant. De oppervlakte van de piek is evenredig aan de hoeveelheid vet in het weefsel. Kwantificatie van vetaccumulatie in de lever en het hart kan op een vergelijkbare manier worden gedaan.

Door het niet-invasieve karakter van MRS is het mogelijk om tijdens een onderzoek meerdere keren te meten waardoor bijvoorbeeld tijdseffecten van interventies beter kunnen worden onderzocht. Bovendien is het mogelijk om in de spier intra- en extracellulair vet te scheiden. Dit is bij de analyse van spierbiopten een stuk moeilijker, waardoor makkelijk vertekening kan optreden. Ook heeft MRS de voordelen dat er voor en na een interventie op dezelfde plaats in het orgaan kan worden gemeten, en dat er in vergelijking met een biopt een relatief groot gebied kan worden onderzocht. MRS brengt, in tegenstelling tot andere radiologische technieken (bijvoorbeeld Computertomografie), ook geen stralingsbelasting met zich mee. De beperking is dat niet iedereen kan worden gemeten: claustrofobie en metalen implantaten (pacemakers,

Accumulatie van vet in de hartspier heeft direct effect op hartprestaties

cosepname in de skeletspier, dragen bij aan een te hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie). In eerste instantie is dat vooral merkbaar in de postprandiale periode - de periode na een maaltijd. Later ook in gevaste omstandigheden, als de pancreas onvoldoende in staat is om de insulineresistentie te compenseren, door meer insuline-secretie. Dan is er dus sprake van diabetes.

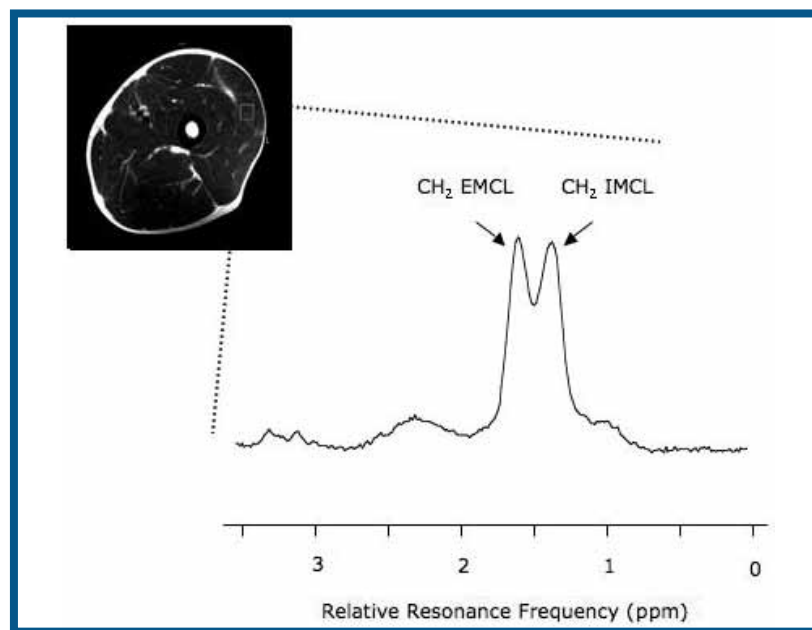
Hart Sinds kort is er veel aandacht voor de rol van de accumulatie van

protheses etcetera) metingen zijn onmogelijk.

Dieet Vet accumuleert wanneer het aanbod van vet aan de cel het gebruik overschrijdt. Na slechts een paar dagen kan een vetrijk dieet al leiden tot een toename van zowel intramyocellulair als intrahepatisch vet (6, 8). Deze vervetting gaat gepaard met een toename van markers van insulineresistentie. Ook het omgekeerde gaat op: een vetarm dieet leidt tot afname van de vetaccumulatie in de lever, samen met een daling van de insulinespiegel (8).

Behalve de totale hoeveelheid vet in de voeding, kan ook de vetzuursamenstelling van het dieet van invloed zijn op de insulinegevoeligheid. Inname van (veel) verzadigd vet gaat samen met hoge insulinespiegels, een marker van insulineresistentie, terwijl inname van meervoudig onverzadigd vet is geassocieerd met lagere insulineniveaus (9). Ook leidt vervanging van verzadigd vet door onverzadigd vet in het dieet tot een toename van de insulinegevoeligheid (10). Recent dierexperimenteel onderzoek laat zien dat n-3-meervoudig onverzadigde vetzuren (visolie) zowel het vetgehalte van de lever als van de skeletspier kunnen verminderen (11). Deze daling gaat gepaard met een afname van de insulinespiegels, wat een toename van de insulinegevoeligheid betekent. Stimulatie van de oxidatie van vetzuren, samen met een remming van de synthese van triglyceriden, verklaren deze verandering in vetgehalte van lever en spier (11). Dit suggereert dat het gunstige effect van n-3-vetzuren, en mogelijk ook dat van andere onverzadigde vetzuren, wel eens via veranderingen in vetaccumulatie in insulinegevoelige organen zou kunnen lopen. Of dit ook bij de mens het geval is, zal de toekomst moeten uitwijzen. Het gebruik van MRS biedt in ieder geval de mogelijkheid om dit verder te onderzoeken.

Conclusie Opslag van vet in insul-



Afbeelding 2: Kwantificatie van vet in de spier met een ^1H -MRS. Met behulp van MRI wordt een plaatje gemaakt van de dwarsdoorsnede van het bovenbeen (inzet). Vervolgens wordt een klein gebiedje in de spier geselecteerd, waar een spectrum in wordt gemeten. De twee grote pieken zijn afkomstig van de CH_2 -groep van extramyocellulair vet (EMCL) en intramyocellulair vet (IMCL).

inegevoelige organen, zoals de lever, het hart en de skeletspier, lijkt een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van type 2 diabetes en zijn complicaties. Recent onderzoek laat zien dat veranderingen in het dieet, als het gaat om het totale vetgehalte en (mogelijk) om de vetzuursamenstelling, de vetaccumulatie kunnen beïnvloeden. Dankzij de introductie van de niet-invasieve MRS-techniek is het mogelijk om dit in de hu-

Referenties

1. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Shulman GI, Roden M: Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ^1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 42:113-116, 1999.
2. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L: Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48:1600-1606, 1999.
3. Shulman GI: Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology (Bethesda)* 19:183-190, 2004.
4. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E: Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 16:421-427, 2005.
5. Borradaile NM, Schaffer JE: Lipotoxicity in the heart. *Curr Hypertens Rep* 7:412-417, 2005.
6. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, Lovisach M, Stumvoll M, Claussen CD, Schick F, Haring HU, Jacob S: Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 50:2579-2584, 2001.
7. Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mustard KJ, Hardie DG, Saris WH, Nicolay K, Schrauwen P: Intramyocellular lipid content and molecular adaptations in response to a 1-week high-fat diet. *Obes Res* 13:2088-2094, 2005.
8. Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, Yki-Jarvinen H: Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2804-2809, 2005.
9. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA: Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 23:447-456, 2004.
10. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffei A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH: Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 44:312-319, 2001.
11. Neschen S, Moore I, Regittng W, Yu CL, Wang Y, Pypaert M, Petersen KF, Shulman GI: Contrasting effects of fish oil and safflower oil on hepatic peroxisomal and tissue lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E395-401, 2002.