

Nonalcoholic fatty liver disease in relation to cardiovascular disease

Citation for published version (APA):

Simons, N. (2021). *Nonalcoholic fatty liver disease in relation to cardiovascular disease: Is all fat equal?*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210226ns>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210226ns](https://doi.org/10.26481/dis.20210226ns)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Nederlandse samenvatting

1. Introductie

Hart- en vaatziekten zijn één van de voornaamste doodsoorzaken in de wereld. Oudere leeftijd, mannelijk geslacht, hypertensie (hoge bloeddruk), hyperlipidemie (hoog cholesterol- en vetgehalte), diabetes mellitus (suikerziekte), obesitas en roken zijn de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Onlangs is aangetoond dat ook individuen met niet-alcoholische leververvetting een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Niet-alcoholische leververvetting komt voor bij één op de vier volwassenen en is een aandoening die bestaat uit steatose (vervetting), inflammatie (ontsteking) en/of fibrosering (verlittekening) van de lever in afwezigheid van overmatig alcoholgebruik.

Er zijn verschillende mechanismen die leiden tot niet-alcoholische leververvetting. Ten eerste kan een overmaat aan vet in de bloedbaan (dat afkomstig is van voedsel of vetcellen) in de lever opgeslagen worden. Er is dan sprake van een verhoogde flux van vrije vetzuren richting de lever. Ten tweede kan een overmaat aan glucose (suiker) uit de bloedbaan in de lever omgezet en opgeslagen worden als vet. Dit wordt verhoogde *de novo* lipogenese genoemd. Ten derde kan het opgeslagen vet in de lever onvoldoende verbrand/gebruikt worden als energiebron. Er wordt dan gesproken over verlaagde beta-oxidatie. Ten slotte kan het opgeslagen vet in de lever onvoldoende getransporteerd worden naar de bloedbaan om elders in het lichaam gebruikt te worden. Er is dan sprake van een verlaagde productie en secretie van VLDL-partikels.

Op dit moment is het nog niet duidelijk of niet-alcoholische leververvetting een onschuldige bijstander of een actieve bijdrager is aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. In geval van het laatste worden verschillende mechanismen verondersteld, waaronder hyperlipidemie, laaggradige inflammatie, hypercoagulatie/verminderde fibrinolyse (verhoogde stollingsneiging), hepatokines (eiwitten afkomstig uit de lever die metabole processen in het lichaam beïnvloeden) en insuline resistentie/hyperglycemie (ongevoeligheid voor de werking van insuline/verhoogd plasma glucosewaarden in het bloed).

Het doel van dit proefschrift was te onderzoeken of niet-alcoholische leververvetting oorzakelijk verbonden is met hart- en vaatziekten en of deze oorzakelijke relatie afhangt van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan (dat leidt tot) niet-alcoholische leververvetting.

2. Belangrijkste bevindingen

2.1. Genetische predispositie voor niet-alcoholische leververvetting en het risico op hart- en vaatziekten

In het eerste deel van dit proefschrift hebben wij gebruik gemaakt van meerdere genetische-epidemiologische studies om de oorzakelijke relatie te onderzoeken tussen niet-alcoholische leververvetting en hart- en vaatziekten. Hiervoor hebben wij gebruik gemaakt van SNP's (single nucleotide polymorphisms/enkel-nucleotide polymorfismes) als modellen voor de verschillende mechanismen die ten grondslag liggen aan niet-alcoholische leververvetting. SNP's zijn veel voorkomende variaties in de DNA-volgorde (specifiek in een enkele nucleotide), die soms het functioneren van genen beïnvloeden. Zo is uit eerder onderzoek gebleken dat bepaalde SNP's leiden tot niet-alcoholische leververvetting. De SNP's rs738409 (*PNPLA3*) en rs58542926 (*TM6SF2*) bijvoorbeeld leiden tot niet-alcoholische leververvetting via verminderde productie en secretie van VLDL-partikels. De SNP rs1260326 (*GCKR*) daarentegen leidt tot niet-alcoholische leververvetting via verhoogde *de novo* lipogenese.

In **hoofdstuk 3** hebben wij gevonden dat individuen met de *PNPLA3* en *TM6SF2* SNP's minder vaak hart- en vaatziekten ontwikkelen dan individuen zonder deze genetische variaties. In **hoofdstuk 4** hebben wij laten zien dat individuen met de *GCKR* SNP vaker hart- en vaatziekten ontwikkelen in vergelijking met individuen zonder deze genetische variatie. Daarnaast hebben individuen met de *GCKR* SNP een hogere glomerulaire filtratiesnelheid (een maat voor nierfunctie) en zijn mogelijk beschermd tegen chronische nierziekten (een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten). In **hoofdstuk 2** hebben wij aangetoond dat individuen met de *GCKR* SNP én diabetes mellitus type 2 (suikerziekte) een slechter cardiovasculair lipidenprofiel hebben (specifiek meer triglyceriden/vetten en minder HDL'goede' cholesterol in het bloed) in vergelijking met individuen zonder deze genetische variatie. In **hoofdstuk 5** hebben wij zichtbaar gemaakt dat er een grote heterogeniteit (diversiteit) bestaat binnen de verschillende SNP's die leiden tot niet-alcoholische leververvetting en het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. In aanvulling hebben wij aangetoond dat alléén individuen met SNP's die leiden tot een slechter cardiovasculair lipidenprofiel (zoals *GCKR*) vaker hart- en vaatziekten ontwikkelen.

2.2 De relatie tussen niet-alcoholische leververvetting en sE-selectine, een marker voor hart- en vaatziekten

Voortbordurend op de resultaten van het eerste deel van dit proefschrift, hebben wij in het tweede deel de relatie onderzocht tussen de SNP's rs738409 (*PNPLA3*) en rs1260326 (*GCKR*) en indirecte markers van hart- en vaatziekten. Soluble endothelium selectin (sE-selectine) en soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM) zijn twee biomarkers die binnen wetenschappelijk onderzoek regelmatig gebruikt worden om het cardiovasculaire risico van een populatie in te schatten. Hierbij geldt dat hoe hoger de sE-selectin- en sVCAM-waarden in het bloed, des te hoger het risico om hart- en vaatziekten te ontwikkelen.

In tegenstelling tot onze verwachting hebben wij in **hoofdstuk 6** gevonden dat zowel individuen met de *PNPLA3* als de *GCKR* SNP in het bloed verhoogde sE-selectine-waarden hebben (indicatief voor een verhoogd cardiovasculair risico). Dit resultaat is in tegenstrijd met het eerste deel van het proefschrift, waarin wij hebben laten zien dat individuen met de *PNPLA3* SNP minder vaak hart- en vaatziekten ontwikkelen. Wij hebben de relatie tussen sE-selectine en niet-alcoholische leververvetting vervolgens verder onderzocht in een experimentele studie met muizen en mensen met ernstige obesitas en aangetoond dat er een relatie bestaat tussen de sE-selectine waarden in het bloed, de ernst/mate van niet-alcoholische leververvetting en de expressie (tot uiting komen) van het E-selectine-gen in de lever. Ook bestaat er een relatie tussen ALAT (een marker voor leverschade/niet-alcoholische leververvetting) en sE-selectine, onafhankelijk van andere factoren. Tezamen suggereren deze resultaten dat E-selectine betrokken is bij de pathofysiologie (ontstaanswijze) van niet-alcoholische leververvetting en dat sE-selectine in het bloed afkomstig is van de vervette/ontstoken lever.

2.3. De rol van glucokinase regulatory protein in het ontstaan van niet-alcoholische leververvetting

In het derde deel van dit proefschrift hebben wij de relatie onderzocht tussen niet-alcoholische leververvetting en glucokinase regulatory protein (het eiwit dat gecodeerd wordt door het *GCKR* gen). Wij hebben dit onderzocht middels de monosacharide fructose (vruchtensuiker). Fructose wordt primair in de lever omgezet in onder andere vet. Een bijproduct van deze omzetting (fructose-1-fosfaat) is tevens instaat het eiwit glucokinase te activeren door middel van het ontkoppelen van glucokinase van zijn regulerend eiwit, genaamd glucokinase regulatory protein. Als gevolg hiervan neemt de opname van glucose door de lever toe en daarmee ook de vorming van vet (via *de novo* lipogenese).

Wij hebben de hoeveelheid levervet en cardiovasculaire risicofactoren onderzocht in patiënten met hereditaire fructose intolerantie (een stofwisselingsziekte gekenmerkt door een verminderde afbraak van fructose-1-fosfaat) en in proefpersonen met overgewicht die gedurende zes weken een fructose-beperkt dieet hebben gevolgd. In **hoofdstuk 7** hebben wij laten zien dat patiënten met hereditaire fructose intolerantie meer levervet hebben dan individuen met hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd en body mass index. Wij hebben aanwijzingen gevonden dat dit verschil veroorzaakt wordt door een verhoogde hoeveelheid fructose-1-fosfaat in de lever. Deze patiënten hebben eveneens een hoger risico op het ontwikkelen van suikerziekte. In **hoofdstuk 9** hebben wij aangetoond dat patiënten met hereditaire fructose intolerantie hogere bloeddrukken en hogere sE-selectine-waarden in het bloed hebben. In lijn met hoofdstuk 4 hebben deze patiënten eveneens een hogere glomerulaire filtratiesnelheid (een maat voor nierfunctie). In **hoofdstuk 8** hebben wij gevonden dat een dieet arm in fructose gedurende zes weken leidt tot een afname van de hoeveelheid levervet, maar niet tot een afname in het risico op het ontwikkelen van suikerziekte of een afname in het risico op hart- en vaatziekten (gemeten aan de hand van het lipidenprofiel).

3. Conclusie

Op basis van dit proefschrift concluderen wij dat niet-alcoholische leververvetting per se géén hart- en vaatziekten veroorzaakt. De relatie tussen niet-alcoholische leververvetting en hart- en vaatziekten hangt namelijk af van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan niet-alcoholische leververvetting, waarbij verhoogde productie en secretie van VLDL-partikels – bijvoorbeeld via *de novo* lipogenese – vooral schadelijk is voor de cardiovasculaire gezondheid. Tevens concluderen wij dat fructose (specifiek een tussenproduct van de omzetting van fructose, namelijk fructose-1-fosfaat) bijdraagt aan het ontwikkelen van leververvetting, met het eiwit glucokinase regulatory protein en *de novo* lipogenese als mogelijk onderliggend mechanisme.