



## Samenvatting van het proefschrift

Mariëtte Y.M. van der Wulp

*“Towards novel strategies to improve lipid homeostasis - targeting the intestine”*

**Promotiedatum:** 3 december 2012

**Universiteit:** Rijksuniversiteit Groningen

### **Promotor:**

Prof. dr. H.J. Verkade

Prof. dr. A.K. Groen

Prof. dr. E.H.H.M. Rings

Cholesterol is onmisbaar voor de structuur en functie van de celwanden in ons lichaam. Een overschot aan cholesterol in het bloed (hypercholesterolemie), een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, komt veelvuldig voor. Dit komt door te hoge dagelijkse inname en doordat cholesterol zeer moeilijk afbreekbaar is. Het lichaam kan cholesterol slechts kwijtraken door het ofwel direct uit te scheiden in de ontlasting, ofwel door het eerst in de lever om te zetten in galzouten. Galzouten mediëren cholesteroluitscheiding, maar zijn ook nodig om efficiënt cholesterol in de darm op te kunnen nemen. Galzouten worden echter door darmbacteriën omgezet in toenemend lipofiele ('vetminnende') vormen, die darmcelwanden kunnen beschadigen en in verband gebracht zijn met (voorstadia van) darmkanker. Recent werd duidelijk dat transport van cholesterol via de bloedbaan naar de darmholte, "TransIntestinale Cholesterol Excretie" (TICE) genaamd, een grote rol kan spelen in cholesteroluitscheiding. Stimulatie van TICE zou een aantrekkelijk therapeutisch doel kunnen worden. Wij hebben de invloed van verschillende interventies in de darm op cholesterol- en galzouthuishouding getest.

Onze studies laten allereerst zien dat versnelling van de darmassage met het veelgebruikte laxeermiddel polyethyleen glycol (PEG) in ratten helaas geen invloed had op cholesterolopname en -uitscheiding. Daarentegen verminderde PEG de omzetting van galzouten in de darm. In muizen bleek dat een hoogvet dieet met zeer weinig meervoudig onverzadigde vetten TICE stimuleerde en de cholesteroluitscheiding verdubbelde in vergelijking met een standaard hoogvet dieet. Tenslotte vonden we dat bepaalde muizen, die spontaan extreem veel hydrofiele ('waterminnende') galzouten produceren, nauwelijks cholesterol opnamen en zeer veel cholesterol uitscheidde in de ontlasting via TICE.

Samenvattend kunnen eenvoudige interventies gezondheidsbevorderende effecten hebben op de cholesterol- en galzoutheushouding. Vervolgstudies kunnen bij mensen het effect van inname van bijvoorbeeld niet-absorbeerbare vetten (om negatieve effecten van verzadigde vetten te voorkomen) en hydrofiele galzouten op TICE vaststellen, en het mogelijk beschermende effect van PEG op galzoutomzetting uitwijzen. ◀