

VETZUURSENSOREN IN DE DARMEN BIEDEN NIEUWE AANPAK VAN OVERGEWICHT EN INSULINERESISTENTIE

Recent groeit het inzicht in de rol van vetzoursensoren in de darmen voor de controle van de energiebalans, glucose-homeostase en regulering van ontstekingsprocessen in vetweefsel. Vrije vetzuren, waaronder de omega 3-vetzuren EPA en DHA, activeren deze sensoren in de darmen. Vetzoursensoren lijken veelbelovend voor een nieuwe behandelingsstrategie voor obesitas, metabool syndroom en diabetes type 2.



METABOLE HOMEOSTASE

De zogenaamde vetzoursensor FFA4 (*Free Fatty Acid receptor 4*), ook wel GPR120 genoemd, is een klasse van receptoren in de darmen die betrokken zijn bij 'nutrient sensing' en regulering van het lichaamsgewicht. Deze receptoren spelen een kritische rol in meerdere metabole homeostase-mechanismen, zoals de vorming van vet(cellen), regulatie van eetlust en voedselvoorkeuren. De vetzourereceptoren zijn veelvuldig aanwezig op entero-endocriene darmcellen. Stimulering van FFA4 resulteert, afhankelijk van de plaats in het darmtraject, in de afgifte van hormonen die betrokken zijn bij de spijsvertering (cholecystokinine) en bij de glucose-homeostase (*glucagon-like peptide-1* en *gastric inhibitory polypeptide*) en remt de maaglediging en het hongerhormoon ghreline.

FUNCTIEVERLIES VAN VETZUURSENSOREN

Bij mensen met obesitas zou een ontregelde energie-inname mogelijk mede veroorzaakt worden door een verminderde sensitiviteit van de darmen voor vet^[1,2].

In een Australische studie bij 19 mensen met obesitas, 18 mensen met overgewicht en 20 mensen met een gezond gewicht werden biopsieën van de darm afgenomen om het aantal FFA4-receptoren te bepalen. De onderzoekers vonden een 62% verminderde genexpressie van FFA4 in de groep met obesitas ten opzichte van de groep met gezond gewicht. Ook in de groep met overgewicht was een vrijwel even grote afname te zien^[2]. Bij mensen met een variant in het FFA4-gen die leidt tot functieverlies van deze vetzourereceptor, blijkt er een sterke relatie te zijn met obesitas en insulineresistentie^[1]. Functieverlies van FFA4 draagt bovendien belangrijk bij tot chronische ontstekingsprocessen in vetweefsel, wat bij obesitas een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van insulineresistentie^[1].

OMEGA 3-VETZUREN EN FFA4

Stimulering van FFA4 staat momenteel sterk in de belangstelling van wetenschappers, vanwege de therapeutische potentie bij mensen met overgewicht en diabetes^[3]. Onverzadigde, lange-keten vrije vetzuren activeren FFA4. Naast de 'klassieke' fysiologische functies en effecten van omega 3-vetzuren met betrekking tot glucosehomeostase, insulinegevoeligheid en ontstekingsremming zou de stimulering van FFA4 in de darmen door inname van EPA en DHA deze effecten nog verder kunnen versterken. De voorwaarde hiervoor is echter dat deze vetzuren in voldoende mate deze receptoren kunnen bereiken, die vooral in hogere aantallen aanwezig zijn in het lagere deel van de dunne darm (ileum) en in het colon^[4].

WASESTERS VAN OMEGA 3-VETZUREN

Omega 3-vetzuren in de vorm van wasesters (vetzuren gebonden aan vetalcoholen) zouden aan deze voorwaarde voldoen. Deze wasesters vormen het hoofdbestanddeel van de olie van het zoöplankton *Calanus finmarchicus* dat in grote hoeveelheden voorkomt in de Noordelijke IJszee. Preklinische studies laten zien dat wasesters uit Calanusolie de gevolgen van overmatige vetconsumptie tegengaat, zoals gewichtstoename, ophoping van buikvet, leververvetting en insulineresistentie, en ontstekingsprocessen in het buikvetweefsel vermindert. Het effect was zowel preventief als therapeutisch^[5,6]. Opmerkelijk was dat dit effect werd bereikt met relatief lage concentraties van omega 3-vetzuren als wasesters en dat een gelijke dosis EPA+DHA in de vorm van ethylesters (die gangbaar zijn in visolieproducten) geen van deze metabole effecten liet zien, alleen de ontstekingsremmende werking^[6].

Noorse wetenschappers die onderzoek doen met Calanusolie veronderstellen dat door de tragere vertering van wasesters, in vergelijking met ethylesters of triglyceriden uit visolie, de vrije vetzuren lager in de darmen vrijkomen, in het distale deel van de dunne darm (ileum) en in het colon^[7], die het rijkst zijn aan de FFA4 vetzoursensoren^[4]. Ook het omega 3-vetzuur stearidonzuur (SDA) datrijkelijks voorkomt in Calanusolie, is een sterke activator van FFA4^[3].

Wanneer de veelbelovende potentie van Calanusolie in klinische studies bevestigd wordt zou dit een nieuwe, effectieve toevoeging bieden aan de preventie en behandeling van overgewicht en diabetes type 2.

BRONNEN

1. Oh DY, Olefsky JM. Omega 3 fatty acids and GPR120. *Cell Metab.* 2012 May 2;15(5):564-5.
2. Cvijanovic N, Isaacs NJ, Rayner CK, et al. Lipid stimulation of fatty acid sensors in the human duodenum: relationship with gastrointestinal hormones, BMI and diet. *Int J Obes (Lond).* 2017 Feb;41(2):233-239.
3. Ulven T, Christiansen E. Dietary Fatty Acids and Their Potential for Controlling Metabolic Diseases Through Activation of FFA4/GPR120. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:239-63.
4. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Gujral T, et al. A novel anti-inflammatory role of GPR120 in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016 Apr 1;310(7):C612-21.
5. Höper AC, Salma W, Khalid AM, et al. Oil from the marine zooplankton *Calanus finmarchicus* improves the cardiometabolic phenotype of diet-induced obese mice. *Br J Nutr.* 2013 Dec;110(12):2186-93.
6. Höper AC, Salma W, Sollie SJ, et al. Wax esters from the marine copepod *Calanus finmarchicus* reduce diet-induced obesity and obesity-related metabolic disorders in mice. *J Nutr.* 2014 Feb;144(2):164-9.
7. Höper AC. *Calanus oil and its lipid constituents. Impact on obesity and obesity-related metabolic disorders in rodents.* Dissertation, The Arctic University of Norway, Tromsø, December 2013.