

University of Groningen

## Intestinal function in cholestasis and essential fatty acid deficiency

Los, E.L.

**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:*

2007

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

*Citation for published version (APA):*

Los, E. L. (2007). *Intestinal function in cholestasis and essential fatty acid deficiency*. 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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**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.*

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Cholestatische leverziekten worden gekarakteriseerd door verminderd transport van gal van de lever naar het darmlumen. Fysiologische gevolgen hiervan zijn de accumulatie van galzouten en andere galcomponenten in bloed, lever en andere organen, en verminderde beschikbaarheid van galzouten in het darmlumen. Cholestatische leverziekten zijn dan ook vaak geassocieerd met leverschade, vetmalabsorptie, jeuk en geelzucht. Kinderen met een cholestatische leverziekte ontwikkelen vaak het zogenaamde "failure to thrive"; gestoorde groei en deficiënties van belangrijke voedingsstoffen, inclusief vet-oplosbare vitamines en essentiële vetzuren (EFA). Een slechte voedingsstatus heeft een sterk effect op de prognose van cholestatische patiënten. Identificatie van de specifieke deficiënties die optreden tijdens cholestase en het ophelderen van de onderliggende pathofysiologie zal bijdragen aan het optimaliseren van de voedingsstatus van cholestatische kinderen. In dit proefschrift is onderzoek beschreven met betrekking tot de effecten van cholestase en EFA deficiëntie op de darmfunctie, met de nadruk op de digestie en absorptie van vetten en koolhydraten.

In **hoofdstuk 2** worden de nutritionele deficiënties besproken die optreden bij cholestatische leverziekten in kinderen, evenals behandelingstrategieën gebaseerd op voedingssupplementen. De ondervoeding die optreedt tijdens cholestase wordt vaak veroorzaakt door anorexia, verhoogd energieverbruik en sterk verminderde absorptie van vetten en vet-oplosbare nutriënten. Om dit te ondervangen wordt de energiewaarde van het voedsel dat cholestatische kinderen moeten innemen, verhoogt tot 120-150% van de geadviseerde dagelijkse hoeveelheid. Tot 60% van de vetcomponenten, de lange keten vetzuren, worden vervangen door medium keten vetzuren, die onafhankelijk van de aanwezigheid van galcomponenten in het darmlumen worden opgenomen. Pediatrische cholestatische patiënten vormen een heterogene groep, waarvan de klinische manifestaties van de aandoening sterk variëren. Dit maakt een toegepaste aanpak voor deze kinderen cruciaal.

Cholestase wordt vaak vergezeld door een sterk verhoogd galzoutconcentratie in het plasma. Galzouten kunnen cellulaire proliferatie, differentiatie en apoptosis induceren, afhankelijk van het specifieke galzout, concentratie en het betrokken celtype. We hebben onderzocht of de verhoogde galzoutconcentratie in het plasma de darmfunctie beïnvloedt, bijvoorbeeld door proliferatie, differentiatie of apoptosis te beïnvloeden. In **hoofdstuk 3** hebben we het effect van cholestase op de darmfunctie onderzocht, specifiek op de splitsingscapaciteit en absorptie van sucrose en glucose in ratten met behulp van stabiele isotopen methodologie. We hebben cholestatische ratten vergeleken met galdeficiënte ratten, om te kunnen discrimineren tussen de gevolgen van de verhoogde plasma galzoutconcentratie en de afwezigheid van galzouten in de darm. Sucrose digestie en glucose absorptie in de darm verliep in gelijke mate in cholestatische, controle en galdeficiënte ratten. Dit wijst erop dat koolhydraat splitsing en absorptie geconserveerd zijn tijdens cholestase.

In **hoofdstuk 4** hebben we het effect van geconjugeerde galzouten in cholestatische concentraties op epitheel darmcellen *in vitro* onderzocht. De humane colon carcinoma cellijn Caco-2, welke dunne darm karakteristieken ontwikkelt wanneer de cellen differentiëren,

werd blootgesteld aan cholestatische condities in verschillende ontwikkelingsfasen. Blootstelling van prolifererende cellen en korte-termijn gedifferentieerde cellen aan geconjugeerde galzouten in cholestatische concentraties had geen effect op Caco-2 proliferatie, differentiatie of apoptose. Dit duidt op resistentie van de darmcellen tegen blootstelling aan galzouten in cholestatische concentraties. Blootstelling van lange-termijn gedifferentieerde cellen daarentegen, resulteerde in een reductie van de splitsingscapaciteit van het brush-border enzym sucrase gelijktijdig met verhoogde expressie van de galzouttransporter ASBT. Opname van nutriënten, inclusief de splitsingscapaciteit van sucrase, is het meest efficiënt in het jejunum, terwijl actieve absorptie van galzouten plaatsvindt in het terminale ileum. We speculeren dat enterocyten die betrokken zijn bij de absorptie van nutriënten worden beschermd tegen cholestatische condities door de afwezigheid van de galzouttransporter ASBT.

Vetmalabsorptie, veroorzaakt door cholestase, leidt vaak tot EFA deficiëntie. EFA deficiëntie kan echter zelf ook vetmalabsorptie induceren. De pathofysiologische basis van de door EFA deficiëntie geïnduceerde vetmalabsorptie is nog niet opgehelderd, maar is waarschijnlijk gelokaliseerd op het mucosale niveau. We hebben onderzocht of EFA deficiëntie een effect heeft op koolhydraat splitsing of absorptie. In **hoofdstuk 5** hebben we dit onderzocht door EFA deficiënte muizen te onderwerpen aan een gecombineerde lactose splitsing/glucose absorptie test, gebruik makend van stabiele isotopen methodologie. In tegenstelling tot glucose absorptie, was de lactose splitsing sterk verminderd in EFA deficiënte muizen tegelijk met verlaagde activiteit en mRNA niveaus van lactase in het jejunum. Tevens vonden we een positieve correlatie tussen lactase activiteit in het jejunum en het aandeel van linolzuur in membraan fosfolipiden. Dit wijst erop dat een veranderde compositie van vetzuren in het cellulaire membraan de lactose splitsing tijdens EFA deficiëntie beïnvloedt.

De farnesoid X receptor (FXR) is betrokken bij de regulatie van galzout- en vetmetabolisme. Fxr-deficiënte muizen zijn gekarakteriseerd door een verhoogde galflow en galzoutpool, evenals een verhoogd aandeel van cholaat in de galzoutpool en daardoor meer hydrofobe compositie. Voorheen hebben we aangetoond dat EFA deficiëntie in wild-type muizen vergelijkbare karakteristieken heeft. Gebaseerd op deze gelijkenis, vroegen wij ons af of FXR betrokken is bij vetmalabsorptie geïnduceerd door EFA deficiëntie. In **hoofdstuk 6** hebben we dan ook gekeken naar vetabsorptie en galzouthomeostase parameters in EFA deficiënte *Fxr*<sup>-/-</sup> muizen vergeleken met EFA deficiënte controle muizen. Inactivatie van FXR resulteerde in een mildere vetmalabsorptie en verhoogde gewichtstoename, tegelijk met verhoogde hydrofobiciteit van de galzoutpool. Concluderend, FXR lijkt betrokken bij vet malabsorptie geïnduceerd door EFA deficiëntie, waarschijnlijk door middel van modulatie van de hydrofobiciteit van de galzoutpool.

Op grond van deze bevindingen lijkt cholestase in combinatie met EFA deficiëntie een duidelijk negatieve invloed uit te oefenen op het functioneren van de darm. Deze informatie stelt in staat om rationele voedingsaanpassingen te maken om de voedingsstatus en daarmee de prognose van cholestatische patiënten te verbeteren.