

University of Groningen

Interplay between dietary fibers and gut microbiota for promoting metabolic health

Mistry, Rima

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:

2019

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

Citation for published version (APA):

Mistry, R. (2019). *Interplay between dietary fibers and gut microbiota for promoting metabolic health*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

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

Metabool syndroom is een cluster van verschillende metabole stoornissen zoals insulineresistentie, obesitas, diabetes type 2, dyslipidemie, niet-alcoholische leververvetting en hypertensie, die de laatste decennia snel is gestegen. Ongezonde eet- en leefstijlveranderingen hebben aanzienlijk bijgedragen aan deze stijging. Gastro-intestinale microbiota heeft steeds meer belangstelling gekregen als een therapeutisch doelwit, vooral vanwege de invloed ervan op het metabolisme van de gastheer. Voedingsvezels zijn potentieel therapeutische middelen die substraten zijn voor de groei van specifieke heilzame bacteriesoorten en als gevolg daarvan de microbiële populatie in de richting van een gezonde samenstelling kunnen verplaatsen. De producten van bacteriële fermentatie van voedingsvezels zijn bioactieve metabolieten zoals kortketenige vetzuren (SCFA) die mogelijk verschillende metabolische processen in de zoogdiergastheer kunnen reguleren. Ondanks de potentiële impact van voedingsvezels op intestinale microbiota en gastmetabolisme, is het onderliggende werkingsmechanisme niet grondig onderzocht. In dit proefschrift hebben we ons gericht op het onderzoeken van de rol van verschillende voedingsvezels bij het manipuleren van de gastro-intestinale microbiota en vervolgens de impact ervan op de metabole gezondheid. In het eerste deel van het proefschrift (**hoofdstuk 2 en 3**) hebben we ons gericht op diepgaand onderzoek van voedingsvezels en de potentiële impact ervan op verschillende metabole parameters. In **hoofdstuk 4 en 5** onderzochten we met behulp van kiemvrije muizen het belang van gastro-intestinale microbiota in atheroprotectieve routes en of voedingsvezels zoals β -cyclodextrine de route zouden kunnen verbeteren. In **hoofdstuk 6** hebben we de lange termijn metabole gezondheidseffecten van suppletie van galacto-oligosaccharide op een Westers dieet onderzocht.

Het is aangetoond dat inuline, een veel gebruikt model voedingsvezel, het plasmacholesterolgehalte in muizen verlaagt. Er zijn echter ook enkele tegenstrijdige berichten verschenen over de effecten van inuline op de cholesterolhomeostase. Verschillende factoren dragen bij aan differentiële effecten, inclusief ketenlengtes

van oligosacchariden. In **hoofdstuk 2** onderzochten we de effecten van twee soorten inuline, namelijk met verschillende ketenlengtes. Wild-type C57BL/6-muizen kregen voedingen die waren aangevuld met inuline met korte of lange ketens (10%, w/w) gevolgd door het meten van cholesterolfluxen in de darmen en andere metabole parameters. De meeste studies hebben een verband gelegd tussen korte ketenvetzuren (SCFA), zoals acetaat, butyraat en propionaat, en het lipidemetabolisme. Niet alle SCFA zijn echter geassocieerd met een positief effect op de fysiologie van de gastheer. Zo is bij voorbeeld acetaat ook een bouwsteen voor de synthese van cholesterol en vetzuren en kan dit daarmee mogelijk een negatief (verhogend) effect hebben op het plasma cholesterolgehalte. Onze studie toonde aan dat korte – en lange-keten inulinevoeding allebei leiden tot een aanzienlijke toename van fecale SCFA-niveaus in vergelijking met controles. De verhoging van SCFA resulteerde echter niet in significante verandering van plasma- of leverlipideniveaus. Over het algemeen werden geen nadelige effecten gemeten bij met muizen gevoede muizen met betrekking tot intestinale cholesterolabsorptie, fecale cholesteroluitscheiding of trans-intestinale cholesteroluitscheiding.

Wij waren ook geïnteresseerd in het onderzoeken van nieuwe klassen van voedingsvezels die prebiotisch potentieel hebben getoond in *in vitro* experimenten. Isomaltalto-polysacchariden zijn zo'n nieuwe klasse van voedingsvezels waarvan is aangetoond dat ze de groei van Bifidobacterium en Lactobacillus stimuleren wanneer ze worden geïncubeerd met bacteriën uit menselijke ontlasting. In **hoofdstuk 3** hebben we in een *in vivo* experiment de mogelijke rol van IMMP bij het moduleren van cholesterol- en galzuurmetabolisme onderzocht. Onze resultaten gaven aan dat IMMP aangevuld (10% g/g) in het dieet van C57BL/6 wildtype muizen gedurende een periode van drie weken leidde tot toename in de hoeveelheid ontlasting. De algemene metabole respons op IMMP-toediening bleef echter onbeduidend.

Gastro-intestinale microbiota is significant veranderd bij personen die lijden aan stofwisselingsziekten. Cholesterol is een van de belangrijkste biomarkers voor hart- en vaatziekten en de preventie van ophoping van cholesterol in het lichaam is een van de belangrijkste therapeutische doelwitten. High-density lipoproteïne (HDL) is verantwoordelijk voor het transport van cholesterol vanuit de lichaamscellen terug naar de darm via de zogenaamde omgekeerde cholesteroltransportroute (RCT). In **hoofdstuk 4** hebben we de rol van gastro-intestinale microbiota in het moduleren van RCT onderzocht. Onze resultaten gaven aan dat afwezigheid van gastro-intestinale microbiota (dus een “kiemvrije” status) de RCT versterkt. Significante toename van RCT uitte zich voornamelijk in toegenomen fecale uitscheiding van galzuren, een omzettingsproduct van cholesterol. Een verhoogde omzetting van cholesterol afkomstig van macrofagen naar tauro-bèta-muricholzuur (T- β -MCA), dat uiteindelijk

in de feces wordt uitgescheiden. Dit mechanisme kan mogelijk de grootste bijdrage van de galzuurfractie in toegenomen RCT in kiemvrije muizen verklaren.

Voedingsvezels die het cholesterolgehalte in het lichaam kunnen moduleren, kunnen ook cholesterolaccumulatie beïnvloeden via verandering van RCT. Het is met name belangrijk omdat, ondanks de enorme hoeveelheid cholesterolverlagende medicijnen zoals statines, de cardiovasculaire incidenties slechts een relatief bescheiden achteruitgang hebben vertoond. Het verkennen van de mogelijke bijdrage van voedings-supplementen aan bestaande therapieën is dan ook heel wenselijk. β -cyclodextrine is zo'n voedingsvezel met cholesterolmodulerende eigenschappen. In **hoofdstuk 5** hebben we de rol van β -cyclodextrine in het reguleren van RCT bij muizen onderzocht. Onze gegevens toonden aan dat toediening van β -cyclodextrine (10% g/g) aan muizen de RCT aanzienlijk kan doen toenemen, d.w.z. verbeteren. De uitkomst is gedeeltelijk toe te schrijven aan een netto verhoogde trans-intestinale cholesteroluitscheiding die leidt tot een verhoogde cholesterolklaring uit het lichaam onafhankelijk van de hoeveelheid cholesterol die via de gal wordt uitgescheiden. Fecale cholesterolklaring wordt ook versterkt door inclusiecomplexvormingsvermogen van β -cyclodextrine met hydrofobe moleculen zoals cholesterol. De plausibiliteit van dit mechanisme werd verder ondersteund door de verlaagde concentratie coprostanol in de ontlasting van *β -cyclodextrine gevoede muizen*. Coprostanol is een bacterieel omzettingsproduct van cholesterol. Bovendien toonde ons onderzoek aan dat een kiemvrije status de *β -cyclodextrine gestimuleerde RCT kan versterken*. Onze bevindingen identificeerden dus *β -cyclodextrine als een voedingsvezel met een hypocholesterolemisch potentieel dat kan worden gebruikt bij het verminderen van het risico op de ontwikkeling van atherosclerose*. Verdere studies zouden nodig zijn om de voordelen ervan te onderzoeken als een levensvatbaar gezondheidssupplement en mogelijk een toevoeging aan standaard geneesmiddeltherapieën bij de mens.

Toenemende consumptie van 'westerse' diëten en sedentaire levensstijl vormen een toenemend risico op het ontwikkelen van het metabool syndroom. Dit risico is in verband gebracht met verschuivingen van de darmmicrobiotasamenstelling die wordt veroorzaakt door Westerse diëten. Van voedingsvezels zoals galacto-oligosacchariden (GOS) is aangetoond dat ze de groei van zogenaamd "gunstige" gastro-intestinale bacteriën stimuleren. In **hoofdstuk 6** onderzochten we metabole effecten op de lange termijn van GOS-suppletie (10%, g/g) bij Westers dieet-type voeding bij muizen. Onze studie toonde aan dat GOS-suppletie de toename van het lichaamsgewicht aanzienlijk kan verminderen. Muizen die GOS-voeding hadden toegediend gekregen toonden ook een verbetering in bloedvetgehaltenes en in insulinegevoeligheid. Daarnaast identificeerden we vertraagde darmvetabsorptie en verhoogde intestinale GLP-1-expressie als een mogelijk werkingsmechanisme dat verantwoordelijk is voor de

lagere lichaamsgewichtstoename. Van GLP-1, een verzadigingssignaleringshormoon, is gemeld dat het de intestinale productie van chylomicronen vermindert via een hersen-darm-mechanisme. De toename van GLP-1 expressie kan worden veroorzaakt door SCFA en door galzuren, zoals hyodeoxycholzuur, welke significant verhoogd was in met GOS gevoede muizen. We namen tenslotte ook een toename waar in gunstige bacteriestammen zoals Bifidobacterium en Akkermansia in de GOS behandelde groep. De verschillende bevindingen ondersteunen de potentie van GOS als een voedingssupplement bij de preventie of behandeling van metabool syndroom gerelateerd ziekterisico.

Dit proefschrift verschaft gegevens om ons huidige begrip te vergroten van voedingsvezels en van hun gastro-intestinale microbiota modulerende eigenschappen. Dit begrip geeft ook meer inzicht in de rol van voedingsvezels bij het voorkomen en behandelen van het metabool syndroom. Aangezien de fysiologie van de mens complexer en uitdagender is dan die van muizen lijkt het nu een goed moment om gericht verdere studies te gaan verrichten in de mens. Het uiteindelijke doel is immers om specifieke mechanistische routes te identificeren die bruikbaar zijn voor gerichte toepassing ter voorkoming of behandeling van aandoeningen zoals metabool syndroom bij de mens.