

Bruin vetweefsel, een anti-obesitas orgaan?

Een literatuurstudie en experimentele praktijkstudie naar de werking en invloed van geactiveerd bruin vetweefsel op de energiebalans



Door: Roberto van
Ginkel Jens Verjaal

Juni, 2013



Bruin vetweefsel, een anti-obesitas orgaan?

Een literatuurstudie en experimentele praktijkstudie naar de werking en invloed van geactiveerd bruin vetweefsel op de energiebalans

Auteurs:

Roberto van Ginkel (09070451)
Steenlaan 27^E
2282 MR Rijswijk

Jens Verjaal (09034676)
Jacob Catsstraat 86^{B2}
3035 PS Rotterdam

De Haagse Hogeschool
Opleiding Voeding & Diëtetiek
Johanna Westerdijkplein 75
Den Haag
Tel.: 070-4458300

Docentbegeleider:

Heribert Korte

Externe begeleidster

drs. Mariëtte R. Boon (Onderzoekster in opleiding, Leids Universitair Medisch Centrum)

Leiden, Juni 2013

Voorwoord

Dit is onze scriptie die is geschreven voor de afronding van de opleiding Voeding en Diëtetiek gevolgd aan De Haagse Hogeschool. Wij hadden vooraf beiden de wens om ons te verdiepen in een nieuw, veelbelovend en uitdagend onderwerp, dat nieuwe inzichten zou kunnen geven in het oplossen van een voeding-gerelateerd probleem. Na enige speurwerk kwamen wij een lopend onderzoek tegen op de website van het Diabetes fonds. Dit onderzoek richtte zich op het metabolisme van bruin vetweefsel, uitgevoerd door onderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Na een open sollicitatie naar hoofdonderzoeker professor.dr. Patrick Rensen die gestuurd te hebben, bleek al snel dat de interesse wederzijds was. Bruin vetweefsel bleek een zeer actueel en hot onderwerp te zijn, dat zeer veelbelovend zou kunnen zijn in de strijd tegen obesitas. Daarnaast bleken er veel aanknooppunten met de diëtetiek te zijn. De keuze om onze afstudeeropdracht over bruin vetweefsel te laten gaan, was hierdoor snel gemaakt.

Onze afstudeeropdracht is uitgevoerd voor de afdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten van het LUMC. Voor onze afstudeeropdracht is door een literatuurstudie gekeken naar de werking van bruin vetweefsel, de mogelijke invloed van voedsel op bruin vetweefsel en de evidence over compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel. Daarnaast is met een praktijkonderzoek, dat is uitgevoerd op muizen, gekeken naar de compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel. Wij hadden beiden een even groot aandeel in het uitwerken van de opdracht en hebben ieder deel van de scriptie ook gezamenlijk uitgevoerd. Het feit dat wij zeer nauw betrokken werden bij verschillende disciplines binnen de onderzoeksafdeling en ook bij vergaderingen, journal clubs en dat we bij presentaties aanwezig mochten zijn, heeft ons een zeer goed beeld gegeven van de functie als onderzoeker binnen een academisch ziekenhuis.

Wij zijn onze begeleidster drs. Mariette Boon die onderzoekster is van bruin vetweefsel, erg dankbaar voor haar begeleiding. Zij heeft altijd voor ons klaargestaan en ons gedurende de hele afstudeerperiode van feedback en zeer nuttige informatie voorzien. Daarnaast heeft zij ervoor gezorgd dat onze muisstudie is uitgevoerd. Wij danken professor. dr. Patrick Rensen voor de mogelijkheid om de opdracht binnen het LUMC uit te voeren. Wij danken ook Heribert Korte, de afstudeerbegeleider vanuit De Haagse Hogeschool, voor zijn begeleiding.

Met deze afstudeeropdracht geven wij met de resultaten van het literatuuronderzoek en het praktijkonderzoek inzicht in de werking van bruinvetweefsel. Met het onderzoek beantwoorden wij de onderzoeksvraag die ons door onze opdrachtgever is aangereikt.

Wij gaan ervan uit dat u deze scriptie met genoeg en plezier leest.

Leiden, juni 2013

Jens Verjaal en Roberto van Ginkel

Samenvatting

Inleiding

De disbalans tussen energie-inname en energieverbruik is de onderliggende oorzaak van het hedendaagse probleem van overgewicht en obesitas. Geactiveerd bruin vetweefsel kan het energieverbruik verhogen. De recente ontdekking dat volwassenen ook actief bruin vetweefsel bezitten zorgt voor een grote toename in onderzoeken naar dit vetweefsel. Bruin vetweefsel wordt nu gezien als mogelijk anti-obesitas orgaan, terwijl er niet over mogelijke compensatoire voedselinname gerept wordt. Onze onderzoeksvraag luidt daarom; *‘Wat is de compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel in muizen en wat voor invloed heeft dit op de energiebalans?’* Onze praktijkstudie geeft hier weliswaar antwoord op, maar om meer inzicht te krijgen in de werking van bruin vetweefsel, de invloed van voeding hierop en de evidence naar compensatoire voedselinname is er eerst een literatuuronderzoek uitgevoerd.

Methoden

Met PubMed zijn reviews, observationele studies en experimentele studies gevonden. Twee groepen muizen zijn vergeleken (n=15). Een subthermoneutrale groep (milde kou voor muizen, n=7, 21°C) versus een thermoneutrale groep (n=8, 28°C) die ruim drie dagen in metabole kooien verbleven.

Resultaten

Bruin vetweefsel wordt geactiveerd door kou en beschikt na geactiveerd te zijn over de unieke eigenschap om energie uit vetzuren en glucose om te zetten tot warmte. De activiteit van bruin vetweefsel neemt evenredig af met een hogere leeftijd alsmede een hoger lichaamsgewicht. Over de werking van voedsel op bruin vetweefsel is nog weinig bekend, capsinoiden uit pepers lijken een rol te spelen. Insuline en leptine lijken een rol te spelen in de activatie. Evidence over compensatoire toename in energie-inname na stimulering door kou is er, op enkele speculaties na, nog niet. Uit onze praktijkstudie blijkt dat muizen, gestimuleerd door milde kou, 33,7% meer ($P < 0.01$) energie verbruikt hebben. De subthermoneutrale groep bezat over actief bruin vetweefsel ($P < 0.001$) in tegenstelling tot de thermoneutrale groep. De subthermoneutrale groep had een hogere energie-inname van 26,8% ($P < 0.05$). Binnen de subthermoneutrale groep lag de energie-inname 2,2% hoger dan het energieverbruik, wat resulteerde in een gewichtsgroei van 0,2 gram. Bij de thermoneutrale groep lag de energie-inname 7,8% hoger dan het energieverbruik, wat resulteerde in een gewichtsgroei van 0,5 gram.

Conclusie

Activatie van bruinvetweefsel in muizen en mensen verhoogt het energieverbruik, maar door een toename in de compensatoire voedselinname zien wij geen gunstig effect op de energiebalans. Activatie van bruin vetweefsel zonder aandacht te besteden aan de energie-inname zal daardoor niet zorgen voor gewichtsverlies.

Discussie en aanbevelingen

De complexiteit en actualiteit van bruin vetweefsel leiden tot vernieuwde aannames en ontdekkingen, waardoor actualisering van het onderzoek belangrijk is. Wat in muizen ontdekt wordt, hoeft niet direct te gelden voor mensen. Het is maar de vraag of het toegankelijk en ethisch verantwoord is om mensen in de toekomst in de kou te plaatsen om afvallen te stimuleren. Of de huidige meetmethode (18FDG PET CT-scan) ook de beste methode is om de verschillende conclusies op het gebied van bruin vetweefsel te kunnen trekken is een vraag. Het woord anti-obesitas orgaan is te speculatief als compensatoire energie-inname nog niet meegewogen is. In een vervolgstudie kan de groepsgrootte en de meetperiode uitgebreid worden om een betrouwbaarder resultaat te krijgen. Aangeraden wordt om verschillende diëten te vergelijken. De aftrap is gegeven, vervolgonderzoek wordt aangeraden.

Inhoudsopgave

Inleiding.....	1
1. Literatuuronderzoek.....	2
1.1 Methode van literatuuronderzoek.....	3
1.2 Resultaten.....	4
1.2.1 Energiebalans	4
1.2.2 Energieverbruik	4
1.2.2.1 Obligatoire thermogenese	4
1.2.2.2 Adaptieve (facultatieve) thermogenese.....	5
1.2.2.3 Cold induced thermogenesis (CIT).....	5
1.2.2.4 Adaptieve dieet geïnduceerde thermogenese (DIT)	5
1.2.2.5 Manipuleren van energieverbruik om obesitas te verminderen	6
1.3 Energie-inname en leptine	6
1.4 Wit vetweefsel.....	7
1.5 Bruin vetweefsel.....	8
1.5.1 Anatomie van BAT	9
1.5.2 Methode om BAT volume en activiteit te meten.....	10
1.5.3 Prevalentie in de mens	11
1.5.4 Herkomst van BAT.....	12
1.6 Activatie en fysiologie van BAT	13
1.6.1 Uncoupling protein-1 (UCP-1)	13
1.6.2 Activatie van BAT door het sympathisch zenuwstelsel	13
1.6.3 Lipolyse	14
1.7 Het vrijmaken van warmte door BAT	15
1.7.1 Mitochondriaal transport	15
1.7.2 β -Oxidatie	16

1.7.3 De citroenzuurcyclus	16
1.7.4 Ademhalingsketen tijdens de normale vetverbranding	17
1.7.5 Ademhalingsketen tijdens de vetverbranding in BAT	17
1.8 Factoren die BAT activiteit beïnvloeden.....	18
1.8.1 Leptine	18
1.8.2 Insuline	19
1.8.3 Capsinoiden en pepersoorten.....	20
1.8.4 Schilddklierhormoon T3	21
2. Praktijkonderzoek (muizenstudie)	23
2.1.1 Muizenpopulatie en studieopzet	23
2.1.2 Meting door metabole kooien	23
2.1.3 Data analyse	24
2.2 Resultaten.....	24
3. Conclusie, discussie en aanbevelingen	28
3.1 Conclusie.....	28
3.1.1 Literatuuronderzoek.....	28
3.1.2 Praktijkonderzoek.....	29
3.1.3 Eindconclusie	29
3.2 Discussie en aanbevelingen.....	29
3.2.1 Discussie en aanbevelingen literatuuronderzoek.....	29
4. Bronnen.....	33

Bijlagen:

Bijlage 1 Lijst van gebruikte afkortingen

Bijlage 2 Declaratie muizenvoeding

Bijlage 3 Beoordeling door opdrachtgever

Inleiding

Overgewicht en obesitas zijn wereldwijd een toenemend probleem¹⁻⁵. In 2008 hadden meer dan 1,4 miljard volwassenen van 20 jaar en ouder overgewicht. Hiervan hadden 200 miljoen mannen en 300 miljoen vrouwen obesitas. Ook hadden meer dan 40 miljoen kinderen onder de vijf jaar overgewicht in 2011⁴. Mede als gevolg van het groeiende aantal mensen met obesitas lijkt de levensverwachting in ontwikkelde landen nu voor het eerst in de recente geschiedenis af te nemen⁶. Overgewicht en obesitas gaan samen met een verhoogd risico op verschillende welvaartsziekten zoals diabetes mellitus type 2 en cardiovasculaire ziekten en kanker. Mede daardoor nemen de kosten in de gezondheidszorg disproportioneel toe⁵. Overgewicht (BMI >25-29,9) en obesitas (BMI >30+) worden veroorzaakt door een disbalans in energie inname en verbruik, waardoor overmatig energie in de vorm van triglyceriden in witte vetcellen wordt opgeslagen^{1,2,5,7}. De behandelingen tegen overgewicht en obesitas zijn voornamelijk gericht op het verminderen van de energie-inname door middel van diëten of rigoureuze operaties zoals een gastric bypass of het plaatsen van een maagband. Daarnaast kan het energieverbruik worden verhoogd door middel van sport en beweging. In de praktijk blijkt dat veel mensen moeite hebben met afvallen en om daarna op een gezond gewicht te blijven. Zelfs als mensen op korte termijn gewicht verliezen, lukt het de meeste mensen niet om voor langere tijd een gezond gewicht te blijven^{5,8}. De afdeling Endocrinologie en stofwisselingsziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) doet daarom onderzoek naar andere methode om het lichaamsgewicht te reduceren bij overgewicht en obesitas. Bruin vetweefsel is daar mogelijk één van. Bruin vetweefsel is aanwezig in volwassen mensen en bezit de unieke eigenschap om na activatie energie uit de voeding te verbranden tot warmte en daarmee het energieverbruik te verhogen⁹⁻¹¹. De Engelse benaming voor bruin vetweefsel is 'Brown Adipose Tissue' (BAT). Onderzoeken naar BAT in mensen en proefdieren laten veelbelovende resultaten zien waarbij verschillende keren het gunstige effect van bruin vetweefsel activatie op het totale energieverbruik is aangetoond. Daarbij hebben studies in proefdieren laten zien dat langdurige BAT activatie via verschillende methodes tevens leidt tot een verlaging van lichaamsgewicht^{1,12,13}. Dit zou in de toekomst een direct positief effect kunnen hebben op het toenemende probleem van overgewicht en obesitas en kan daarom mogelijk erg interessant voor de Diëtetiek zijn.

Er is echter een belangrijke keerzijde. Er zijn pioniers op het gebied van BAT, die stellen dat muizen meer gaan eten na activatie van BAT en dus compensatoir meer energie tot zich nemen¹³. Het is mogelijk dat (een deel van) het gunstige effect van bruin vet activatie teniet gedaan kan worden door de extra voedselinname. Onderzoekers van de afdeling Endocrinologie van het LUMC (onder leiding van prof. dr. Patrick Rensen) stellen dat er behoefte is om de grootte van dit compensatoire effect in kaart te brengen. Dit zal inzicht geven in hoeverre de positieve effecten van activatie van bruin vet opwegen tegen de negatieve effecten van compensatoire voedselinname. Pas bij een positieve uitkomst kan bruin vet activatie een belangrijke bijdrage leveren aan de strijd tegen overgewicht en obesitas. Het LUMC kan met deze gegevens verder onderzoek doen. Uit dit probleem vloeit de onderzoeksvraag voort;

'Wat is de compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel in muizen en wat voor invloed heeft dit op de energiebalans?'

Deelvragen:

1. Waaruit bestaat de energiebalans van de mens?
2. Wat is de functie van wit vetweefsel in het menselijk lichaam?
3. Wat is de anatomie en functie van bruin vetweefsel?
4. Hoe werkt de differentiatie en activatie van bruin vetweefsel?
5. Hoe werkt de verbranding door bruin vetweefsel in de mens?
6. Wat is het effect van voeding op de activatie van bruin vetweefsel?
7. Wat is er vanuit de literatuur bekend over compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel?

Deze scriptie bestaat uit twee onderdelen. Een literatuuronderzoek waarin de deelvragen besproken worden die toepassing hebben op de werking van BAT. En een praktijk gedeelte waar data zijn geanalyseerd van een zeer relevante muizenstudie van het LUMC, met als doel de onderzoeksvraag te beantwoorden. Hierin zijn de data geanalyseerd waarin BAT was geactiveerd door blootstelling aan kou, waarin nog niet specifiek naar het verschil tussen voedselinname en energieverbruik gekeken werd. De literatuurstudie voorafgaand aan de muizenstudie bleek essentieel om de werking van BAT helder te krijgen en mogelijk ondersteunende onderzoeken voor het beantwoorden van de hoofdvraag te vinden. De werking van BAT is erg complex en vrij onbekend, zelfs onder medici. Daarom bestaat een groot deel van de literatuurstudie uit de uitleg over de werking van BAT, naar de nieuwste inzichten. De deelvragen zijn zo specifiek mogelijk beantwoord met het oog op het beantwoorden van de onderzoeksvraag, en om inzicht te krijgen in de werking van bruin vetweefsel.

1. Literatuuronderzoek

BAT is een nieuw en mogelijk veelbelovend lichaamseigen middel in de strijd tegen het alsnog toenemende probleem van overgewicht en obesitas. Omdat de werking van BAT in de volwassen mens zeer recent in kaart gebracht is, heerst er nog veel onduidelijkheid over het voorkomen en de werking van BAT in de volwassen mens. Daarnaast is er nog maar weinig bekend over de mogelijke rol die BAT kan spelen voor de behandeling door een diëtist. Doormiddel van dit literatuuronderzoek willen wij een inzicht geven in de meest actuele informatie over de anatomie en fysiologie van BAT. Daarnaast kijken we wat er al over onze onderzoek bekend is in de literatuur. Het literatuur onderzoek is opgebouwd uit de paragrafen 1.2 tot en met 1.9.

Om inzicht te geven in de manier waarop dit literatuur onderzoek uitgewerkt is, gaan we in dit hoofdstuk dieper in op de methode die voor het literatuuronderzoek is gebruikt. Omdat BAT een vrij nieuw, complex en uitgebreid onderwerp is waarover recent zeer veel informatie beschikbaar is gekomen, is er voor het verkrijgen van inzicht in de werking en het effect van BAT gebruik gemaakt van een inventariserend literatuuronderzoek. In hoofdstuk 3 (conclusie, discussie en aanbevelingen) hebben we het onderwerp zoveel mogelijk aan de diëtetiek proberen te linken. Voor de leesbaarheid is gebruik gemaakt van afkortingen. Bijlage 1 bevat een lijst van de gebruikte afkortingen en een begrippenlijst.

1.1 Methode van literatuuronderzoek

Voor het verzamelen van informatie is gezocht naar zo recent mogelijke literatuur waarvan de publicatie niet langer dan tien jaar geleden was. Gebruikte literatuur dat wel ouder is dan tien jaar kunnen beschouwd worden als artikelen die nog steeds actuele informatie verschaffen. Er is gebruik gemaakt van een grote hoeveelheid internationale onderzoeksartikelen en enkele boeken met een wetenschappelijke achtergrond.

Tijdens de oriëntatiefase van het literatuuronderzoek is samengewerkt met medewerkers van de LUMC Waleus bibliotheek waarmee gezamenlijk een zoekstrategie is opgesteld. Na het opstellen van deze zoekstrategie is voornamelijk gebruik gemaakt van de gerenommeerde databank: PubMed/NCBI. Deze databank blijkt alle nodige literatuur omtrent BAT te bevatten. De meest gebruikte zoektermen die voor het vinden van geschikte literatuur zijn gebruikt zijn:

White adipose tissue (WAT), Brown adipose tissue (BAT), BAT in humans, leptin, energy balance and BAT, energy expenditure and BAT, cold induced thermogenesis, diet induced thermogenesis and BAT, non shivering thermogenesis, sympathetic nervous system and BAT, uncoupling protein 1 (UCP-1), food intake and BAT.

Voor het uitvoeren van het literatuuronderzoek is zoveel mogelijk gezocht naar wetenschappelijke artikelen die gericht zijn op BAT in de mens. Daarnaast is door de actuele aard van BAT ook gebruik gemaakt van relevante dierstudies die in de toekomst mogelijk representatief zijn voor de mens. Er is veelal gebruik gemaakt van de meest recente wetenschappelijke reviews die geschreven zijn door pioniers op het gebied van BAT (onder andere Cannon, Cypess, van Marken Lichtenbelt, Nedergaard, Saito en Virtanen). Deze reviews geven een zeer helder overzicht van onderzoeken die recent zijn uitgevoerd en hebben veelal een hoog level of evidence. Daarnaast is uiteraard ook gebruik gemaakt van opzichzelfstaande onderzoeksartikelen die al dan niet een gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde opzet hadden.

Om de kwaliteit en daarmee de bruikbaarheid van de gevonden literatuur te beoordelen is, per bron het level of evidence bepaald. Hierbij is gebruik gemaakt van de richtlijnen van het Centraal Begeleidings Orgaan (CBO) Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg⁸⁰. Om inzicht te geven in het level of evidence en daarmee de kwaliteit van de gebruikte bronnen, is in de literatuurlijst aangegeven van welk level of evidence de gebruikte bronnen zijn. Hiervoor kan de bronnenlijst vanaf bladzijde 41 gebruikt worden.

Bijna wekelijks is een journal club bijgewoond. Tijdens deze journal clubs werd onder leiding van M.R. Boon de meest recente wetenschappelijke literatuur over BAT besproken en beoordeeld. De informatie die tijdens deze journal clubs uit de literatuur naar voren kwam, is in deze scriptie meegenomen.

1.2 Resultaten

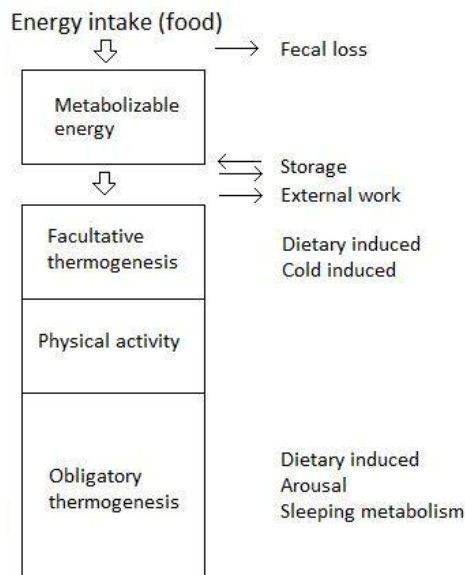
In dit gedeelte worden de in de inleiding genoemde deelvragen beantwoord middels een literatuurstudie.

1.2.1 Energiebalans

Het vinden van balans tussen energie-inname en energieverbruik is de belangrijkste factor in de strijd tegen overgewicht en obesitas. Als de energie inname hoger is dan het verbruik, wordt de overtollige energie opgeslagen als triglyceriden in vetweefsel. Dit vetweefsel kan direct gevormd worden uit vetten, maar ook na omzetting van koolhydraten en eiwitten⁷. In tijden van langdurig vasten kan deze energie vrijgemaakt worden als vetzuren voor verbranding tot adenosinetrifosfaat (ATP), dat als energiebron wordt gebruikt in spieren en organen. De opslag van energiereserves in tijden van voedseloverschot leverde een evolutionair voordeel op voor onze verre voorouders, daar de mensen die het beste energie konden opslaan, overleefden. De erfenis van onze voorouders is in deze huidige tijden van voedseloverschot al lang geen voordeel meer, aangezien de gevoeligheid tot opslaan van energie heeft geresulteerd in een epidemie van overgewicht en obesitas¹⁴.

1.2.2 Energieverbruik

Het energieverbruik van de mens wordt bepaald door een aantal factoren en wordt uitgedrukt in aantal kilocalorieën verbruik per dag. Energie dat door het lichaam wordt verbruikt, wordt uiteindelijk altijd in lichamelijke activiteit of warmte ('thermogenese') omgezet. We onderscheiden obligatoire en adaptieve thermogenese¹⁵. Beide vormen van thermogenese kunnen worden opgedeeld in kleinere subgroepen die uitgebreider worden toegelicht (zie figuur 1).



Figuur 1: Componenten van de energiebalans. Energie komt het lichaam binnen als voedsel. Een deel van de energie uit voedsel gaat vervolgens verloren via de ontlasting. De overgebleven energie kan vervolgens worden opgeslagen als glycogeen en vetweefsel, gebruikt worden voor lichaamsbeweging en omgezet worden in warmte. Energie die wordt opgeslagen in de vorm van glycogeen of vetweefsel kan gemobiliseerd worden op momenten dat het organisme energie nodig heeft. Het totale energieverbruik kan worden opgedeeld in: obligaat, activiteit geïnduceerde en adaptieve (facultatieve) thermogenese. Bij ieder van deze vormen wordt energie omgezet in warmte.
(Bron: Claessens – van Ooijen, A.M.J. 2008)¹⁵.

1.2.2.1 Obligatoire thermogenese

Obligatoire thermogenese omvat de warmte die door het lichaam wordt geproduceerd bij processen die noodzakelijk zijn voor primaire levensprocessen van een organisme, ofwel het basaal metabolisme. Voorbeelden zijn de ademhaling door de longen en het rondpompen van bloed door het hart. Het basaal metabolisme neemt gemiddeld 65% van het dagelijkse energieverbruik voor zijn rekening en verschilt per persoon door onder andere invloed van geslacht, gewicht en leeftijd⁷. Daarnaast omvat de obligatoire thermogenese de energie die gebruikt wordt voor de vertering van

voedsel en absorptie van voedingsstoffen¹⁵. Deze vorm van obligatoire thermogenese wordt de obligatoire dieet geïnduceerde thermogenese, ofwel 'Diet Induced Thermogenesis' (DIT) genoemd. Bij inname van een gevarieerde voeding kan DIT een extra energiegebruik van 5 tot 15% boven het basaal metabolisme teweeg brengen¹⁶. Gezamenlijk worden het basaal metabolisme en de obligatoire dieet geïnduceerde thermogenese het 'rust metabolisme' genoemd.

1.2.2.2 Adaptieve (facultatieve) thermogenese

Adaptieve thermogenese omvat de warmte die door het lichaam wordt geproduceerd als reactie op veranderingen van omgevingstemperatuur en veranderingen in de voeding. Deze vorm van thermogenese wordt in tegenstelling tot de bovengenoemde obligatoire thermogenese ingezet op optionele momenten. De adaptieve thermogenese wordt onderverdeeld in koude-geïnduceerde thermogenese, ofwel Cold Induced Thermogenesis (CIT), en het facultatieve deel van de dieet geïnduceerde thermogenese (DIT)¹⁵.

1.2.2.3 Cold induced thermogenesis (CIT)

Dankzij de CIT blijft het lichaam op een constante temperatuur bij blootstelling aan kou¹⁵. Enerzijds gebeurt dit door de spieren aan te zetten tot rillen waardoor warmte opgewekt wordt. Deze vorm van CIT wordt 'shivering thermogenesis' genoemd. Anderzijds gebeurt dit door activatie van bruin vet dat in staat is om energie uit glucose en vetzuren om te zetten in warmte zonder daarbij te rillen^{17,18}, en in mindere mate door ontkoppeling die ook in spieren plaats kan vinden, al is de precieze bijdrage hiervan controversieel¹⁹. Deze vorm van adaptieve thermogenese, al dan niet deels door spier, wordt non-shivering thermogenesis genoemd^{20,21}. Uit onderzoek blijkt dat de non-shivering thermogenesis van een gezond jong volwassen persoon al bij een omgevingstemperatuur van gemiddeld 23°C en lager waar te nemen is²². Het lichaam begint bij deze temperatuur al met het verbranden van glucose en vetzuren om lichaamswarmte te produceren. Het thermogenetische effect neemt toe naarmate de temperatuur daalt. Evenredig neemt dan ook het energieverbruik toe. Wanneer een omgevingstemperatuur van gemiddeld 16°C en lager wordt bereikt, wordt ook de shivering thermogenesis geactiveerd en zullen de spieren in belangrijke mate bijdragen aan de warmteproductie. Dit is de reden waarom de onderzoeken naar BAT activiteit in de mens maximaal tot een temperatuur van $\pm 16^\circ\text{C}$ gaan²¹.

Uit een studie die in 1981 op mensen werd uitgevoerd, bleek dat het verlagen van de temperatuur van 28°C naar 22°C een toename van 7% in CIT liet zien²³. Het energieverbruik nam dus toe terwijl een temperatuur van 22°C behaaglijk te noemen is. Ten tijde van dit onderzoek wist men echter nog niet dat BAT een belangrijke bijdrage zou kunnen leveren aan de CIT. Over meer recente onderzoeken die specifiek naar de werking van BAT zochten, zal nog ingegaan worden.

1.2.2.4 Adaptieve dieet geïnduceerde thermogenese (DIT)

Het adaptieve deel van DIT vindt, in tegenstelling tot het obligatoire gedeelte, plaats wanneer er veranderingen in voedselinname optreden. De functie van het adaptieve deel is ervoor te zorgen dat de energiebalans zo goed mogelijk gehandhaafd blijft. In overeenstemming hiermee wordt het energieverbruik verlaagd wanneer er wordt gevestigd of een energiebeperkt dieet wordt gebruikt. Anderzijds gaat het energieverbruik juist omhoog wanneer er meer wordt gegeten^{20,24}. Het hormoon leptine lijkt hier een belangrijke rol in te spelen (zie paragraaf 1.3)²⁵. Daarnaast is de hypothese dat bepaalde voedingsmiddelen, zoals bepaalde pepersoorten, de adaptieve DIT kunnen

activeren²⁶. Over de activatie van facultatieve DIT en de mogelijke bijdrage van BAT meer verderop in dit verslag.

1.2.2.5 Manipuleren van energieverbruik om obesitas te verminderen

Om overgewicht en obesitas te verminderen, kan ofwel de energie-inname of het energieverbruik worden aangepakt. Het is bekend dat verlaging van energie-inname op de lange termijn lastig vol te houden is^{5,8}. Er zijn meerdere tegenregulatie mechanisme die het volgen van een langdurig energiebeperkt dieet bemoeilijken. Deze tegenregulatie kent een fysiologisch aspect waardoor een verlaging van de energie inname zorgt voor het verlagen van het 24-uurs energieverbruik. Daarnaast neemt het rust metabolisme af door de afname van vet en vetvrij weefsel. Ook de verminderde activiteit van organen en verlaging van de bloeddruk door een verminderde sympathicusactiviteit zorgt voor een afname in energieverbruik. Daarnaast verandert de afgifte van eetlust regulerende hormonen als leptine tijdens het volgen van een dieet (zie paragraaf 1.3). Deze verandering in hormoon afgifte werkt het gewenste gewichtsverlies tegen. Naast fysiologische aspect is het psychologische aspect een zeer belangrijk tegenregulatie mechanisme tijdens het volgen van een langdurig energiebeperkt dieet. Deze tegenregulator kan er voor zorgen dat mensen hun motivatie verliezen. Ook kan er een zeer sterke behoefte aan bepaalde voedingsmiddelen of smaken optreden. Vaak treedt het psychologische tegenregulatie mechanisme op wanneer het rustmetabolisme op een lager niveau draait²⁷. De sociale omgeving is daarnaast ook een zeer belangrijk aspect. Wanneer men in een omgeving leeft waarin men op weinig steun kan rekenen tijdens het volgen van een langdurig dieet, neemt de kans op slagen af⁵.

Uit verschillende studies die de afgelopen jaren zijn uitgevoerd op muizen en later ook op mensen is de mogelijke positieve invloed van BAT op de energiebalans onderzocht. Het grootste gedeelte van deze studies is gericht op activatie van BAT doormiddel van CIT, maar uiteraard is er ook een zoektocht gaande naar nieuwe factoren die BAT kunnen activeren. Veel van deze studies laten veelbelovende resultaten zien en stellen dat geactiveerd BAT mogelijk een belangrijke bijdrage kan leveren aan het verhogen van het energieverbruik en de incidentie van overgewicht en obesitas kan verlagen^{9, 11, 17, 28}. Het is belangrijk om hierbij te vermelden dat elke interventie die bij kan dragen aan het verkrijgen van een negatieve energiebalans meegenomen is. Onderzoekers stellen dat een extra energieverbruik van 100 kcal per dag ervoor kan zorgen dat 90% van de Amerikaanse populatie niet meer in gewicht toe neemt²⁹. Daarnaast is aangetoond dat een gewichtsverlies van 5-15% een significant verminderde incidentie van obesitas gerelateerde gezondheidsrisico's laat zien³⁰.

1.3 Energie-inname en leptine

Het hormoon leptine wordt gesynthetiseerd en gesecreteerd door wit vetweefsel ofwel White Adipose Tissue (WAT). Daarnaast wordt leptine ook, in mindere mate, door de maag afgegeven³¹. Leptine oefent zijn effecten uit door binding aan de leptine receptor, die zich in de hypothalamus bevindt⁷. Dit is een hersengebied dat een belangrijke rol speelt in de regulatie van eetlust. De regulatie van eetlust is zeer complex en een precieze beschrijving van alle factoren die hierbij betrokken zijn, voert te ver voor deze scriptie. Echter, belangrijk om in deze context te noemen is het eetlustremmende effect van het hormoon leptine. Leptine afkomstig uit vetweefsel geeft een signaal door via de leptine receptor wanneer er voldoende vet opgeslagen is in het vetweefsel. Activatie van deze receptor leidt tot een negatieve energiebalans door remming van de eetlust en stimulatie van het energieverbruik. Uit onderzoek blijkt dat leptine pas wordt afgegeven door WAT wanneer er voor langere tijd te veel energie ingenomen wordt. Er wordt daarom ook verondersteld dat leptine

dat afkomstig is uit het vetweefsel op de lange termijn invloed heeft op de energiebalans. Leptine dat door de maag wordt afgegeven reageert op de aanwezigheid van voedsel in de maag en onderdrukt het hongergevoel wanneer er voldoende gegeten is. Deze vorm van leptine heeft op korte termijn invloed op de energiebalans³¹. Mensen die veel eten en veel lichaamsvet hebben, maken veel leptine aan. Op den duur heeft die grote hoeveelheid circulerend leptine geen effect meer op de hypothalamus, aangezien de receptoren in de hypothalamus leptine resistent kunnen worden. Door deze resistentie worden er geen signalen van verzadiging meer doorgegeven door de hypothalamus. Hierdoor zal een persoon met veel lichaamsvet een verminderd verzadigingsgevoel ervaren^{7, 31, 32}. Dit is uiteraard een zeer ongunstig effect in de strijd tegen overgewicht en obesitas. Anderzijds speelt leptine een belangrijke rol tijdens het afvallen. Door het verlies van vetmassa wordt minder leptine afgegeven. Deze relatieve leptine deficiëntie stimuleert de eetlust en vermindert het energieverbruik waardoor het volgen van een energie beperkt dieet lastiger vol te houden wordt²⁷. Paragraaf 1.8.1 gaat dieper in op de invloed van leptine op BAT.

1.4 Wit vetweefsel

Bij een (langdurige) positieve energiebalans wordt een overschot aan energie uit koolhydraten, vetten en eiwitten omgezet in triglyceriden. Triglyceriden zijn opgebouwd uit één glycerolmolecuul en drie vetzuren. Triglyceriden worden opgeslagen in witte vetcellen die gezamenlijk wit vetweefsel (WAT) vormen. WAT is van oorsprong een bindweefsel dat in het menselijk lichaam als energieopslagplaats wordt gebruikt. Vet levert 9 kilocalorieën per gram en kan vrijwel onbeperkt opgeslagen worden in het vetweefsel³³. Naast de functie van energievoorraad omhult WAT organen en weefsels en beschermt daardoor tegen schok en stooteffecten. Voorbeelden hiervan zijn het vetweefsel dat zich bevindt rondom de nieren en oogkassen. Daarnaast zorgt vetweefsel in het onderhuids bindweefsel voor warmte-isolatie en worden er in vet oplosbare vitaminen A, D, E, en K opgeslagen⁷. In de mens begint de ontwikkeling van WAT in de late embryonale fase. Vervolgens neemt de ontwikkeling kort na de geboorte sterk toe. Dit wordt veroorzaakt door de snelle toename van het aantal vetcellen na de geboorte³⁴. Deze toename in het aantal vetcellen gaat door tot aan de adolescentie en blijft constant wanneer men volwassen is. Vanaf het moment dat men volwassen is, kunnen de vetcellen die in de jeugd zijn ontstaan enkel nog maar toenemen in volume. Hierdoor heeft een persoon die tijdens zijn of haar jeugd al met overgewicht te maken heeft gehad een enorme hoeveelheid witte vetcellen opgebouwd. Deze witte vetcellen vormen een belangrijke determinant voor het ontwikkelen en behouden van overgewicht en obesitas op latere leeftijd⁶.

Tot 1987 werd gedacht dat WAT uitsluitend als energievoorraad, weefselbeschermer en warmte isolator diende. Maar het tegendeel bleek waar te zijn toen ontdekt werd dat WAT een complex en zeer actief metabool weefsel is, dat zowel gunstige als ongunstige factoren uitscheidt. Toen in 1994 werd ontdekt dat WAT leptine synthetiseert en secreteert, werd het voor het eerst als endocrien orgaan gezien. Daarnaast scheidt WAT verschillende andere bioactieve peptiden af die beter bekend staan onder de naam adipokines. Deze adipokines kunnen zowel positieve als negatieve effecten hebben op inflammatie en metabolisme en hiertoe een belangrijke rol kunnen spelen in de pathofysiologie van ziekten die geassocieerd zijn met obesitas^{34, 35}.

1.5 Bruin vetweefsel

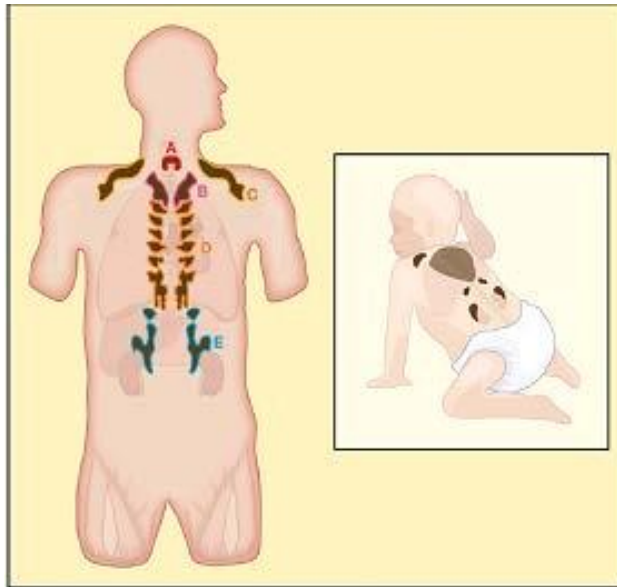
Naast het beschreven WAT, is er ook een ander type vetweefsel in zoogdieren aanwezig, het bruine vetweefsel (BAT). Terwijl de belangrijkste functie van WAT het opslaan van vet is in de vorm van triglyceriden, doet BAT het tegenovergestelde. BAT verbrandt triglyceriden in de vorm van vetzuren en kleinere hoeveelheden glucose en zet de energie die deze substraten leveren om in warmte^{11, 28}.

De unieke mogelijkheid van BAT om warmte te produceren, is al sinds 1961 bekend na een onderzoek bij ratten³⁶. De interesse werd pas echt gewekt toen in 1979 het woord 'anti-obesitas orgaan' viel door de functie van energieverbranding³⁷. In 1986 werd aangetoond dat ook mensen in de babytijd bruin vet bezitten. De functie van bruin vet in baby's is het op peil houden van de lichaamstemperatuur daar rillen bij baby's nog niet mogelijk is door onderontwikkelde spieren⁹. De aanname was dat de hoeveelheid BAT in de loop van de eerste levensjaren zou afnemen, onder andere door een toegenomen overname van thermogenese in de spieren^{9, 11, 38}. Pas in 2007 werd het vermoeden gewekt dat BAT nog wel aanwezig zou kunnen zijn bij volwassenen, toen studies beschreven werden die bij toeval weefsel ontdekten dat op symmetrische plekken zat en verdacht veel op BAT leek⁹. Als reactie hierop werden er in 2009 verschillende onderzoeken gepubliceerd die dit vermoeden aantoonde^{11, 12, 17, 38, 39}. Zeker 30% van alle volwassenen zou BAT bezitten en waarschijnlijk bijna 100% van de jong volwassenen^{17, 39}.

Tijdens onderzoeken naar de werking van BAT is de blootstelling aan kou de meest gebruikte en meest accurate manier om BAT in volwassen mensen te activeren. Tijdens diverse onderzoeken werd bij blootstelling aan kou een relatie tussen BAT en CIT gevonden^{17, 28, 40}. De blootstelling aan kou liet een duidelijke toename in BAT activiteit zien²⁸.

1.5.1 Anatomie van BAT

Bruin vet verschilt niet alleen qua functie van wit vet, maar ook qua anatomie. Terwijl WAT zich in het gehele lichaam bevindt en vooral abdominaal wordt opgeslagen, bevinden de belangrijkste BAT depots zich voornamelijk supraclaviculair, in de nek, langs de aorta, langs de ruggenwervels en rondom de bijnieren. Bij neonaten bevindt het BAT zich vooral tussen de schouderbladen (zie figuur 2)^{9, 17, 41}. Uit een recente studie is gebleken dat pasgeborenen gemiddeld 40-200 gram BAT bezitten. Bij gezonde jong volwassenen zou dit 100-200 gram zijn. Dit terwijl de hoeveelheid WAT in het menselijk lichaam met grofweg 15-20% van het lichaamsgewicht vele malen hoger ligt¹⁸.



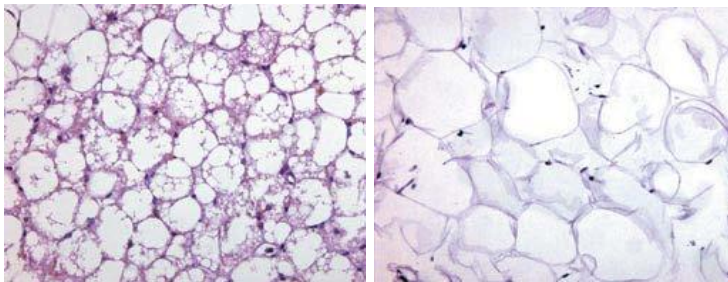
Figuur 2: De locaties van BAT in volwassenen en babies.

- A: nek
- B: langs de aorta (para aortic)
- C: boven het sleutelbeen (supraclaviculair)
- D: langs de ruggenwervels (paravertebraal)
- E: boven de bijnieren (supra renaal)

(Bron: Enerback, S. 2010)⁴².

BAT is een sterk doorbloed, vaatrijk weefsel dat sterk geënerveerd wordt door sympathische zenuwuiteinden. Het sympathisch zenuwstelsel (SNS) detecteert kou via huidzintuigen en stuurt een sein naar de hersenen. Vanuit de hersenen kan het sein doorgestuurd worden naar elke bruine vetcel, om vervolgens de substraatverbranding en warmteproductie te starten. Bruine vetcellen zijn klein in diameter en volume en bevatten meerdere kleine vetdruppels die verspreid liggen over de gehele bruine vetcel. Deze vetdruppels vormen een kleine opslagplaats voor triglyceriden die gebruikt worden voor de verbranding. De vetdruppels worden omgeven door een grote hoeveelheid mitochondriën, waar BAT zijn bruine kleur aan te danken heeft. Mitochondriën dienen als energiecentrale van de lichaamscellen waaronder bruine vetcellen en voorzien de cel van energie⁴³. Het proces waarbij energie en uiteindelijk warmte vrijgemaakt wordt in bruine vetcellen staat uitgebreid beschreven in paragraaf 1.7. BAT dat in mensen wordt gevonden, is rijkelijk voorzien van β -adrenoreceptoren die een belangrijke rol spelen in de fysiologie van BAT (zie paragraaf 1.6).

Een witte vetcel daarentegen bevat één grote ruimte die gevuld is met triglyceriden. Deze ruimte neemt zo'n 90% van de vetcel in beslag en wordt omringd door een dun randje cytoplasma. In deze dunne rand cytoplasma bevinden zich de celkern en enkele organellen waaronder enkele mitochondriën¹. Uit het verschil in aantallen mitochondriën in WAT en BAT blijkt dat BAT een veel grotere verbrandingscapaciteit bezit dan WAT⁴⁴. Daarnaast maken de anatomische verschillen duidelijk dat witte vetcellen vooral dienen voor de opslag van triglyceriden en BAT voor de verbranding hiervan. In figuur 3 is het histologische verschil tussen BAT en WAT te zien.



A: BAT

B: WAT

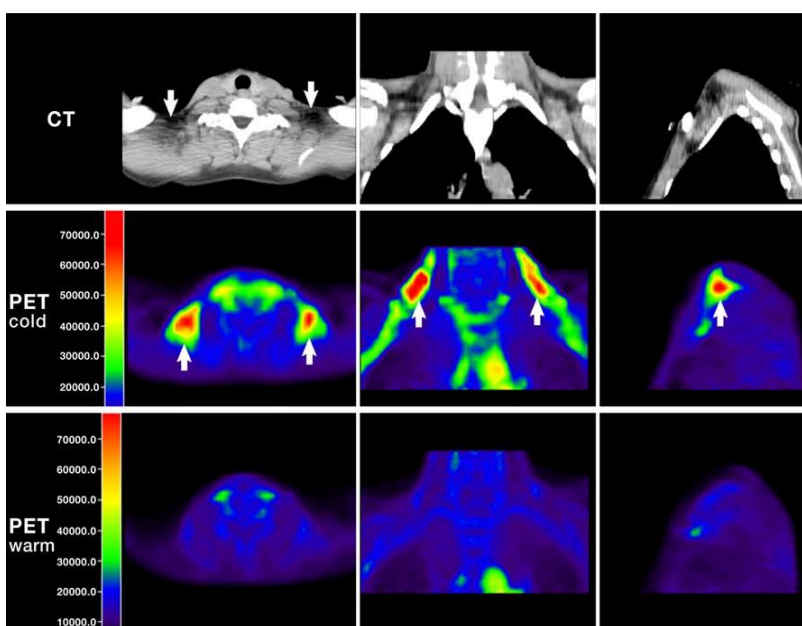
Figuur 3: Histologie van bruin en wit vetweefsel in de volwassen mens.

BAT (A) bestaat uit kleinere vetcellen dan WAT (B). De paarse kleuring van BAT is afkomstig van de grote hoeveelheid mitochondriën die aanwezig zijn in BAT.

(Bron: van Marken Lichtenbelt, W.D, et al. 2009)¹⁷.

1.5.2 Methode om BAT volume en activiteit te meten

Het is al decennia bekend dat baby's BAT bezitten. Dit werd onderzocht door het weefsel te bestuderen in overleden baby's. Daar BAT op het oog niet meer was terug te vinden in overleden volwassenen, werd verondersteld dat BAT naargelang de kindertijd zou verdwijnen. Totdat een decennium geleden door de ¹⁸fluorodeoxyglucose positronemissietomografie-computertomografie scan (¹⁸FDG PET-CT-scan) werd ontdekt dat BAT toch aanwezig is in volwassenen. Voor de ¹⁸FDG PET-CT-scan wordt er radioactief gelabeld glucose (¹⁸FDG) in de bloedbaan van de proefpersoon geïnjecteerd. De radioactieve stof die aan glucose is verbonden, kan door het uitvoeren van een PET-scan gevolgd worden naar actieve weefsels die glucose nodig hebben voor het vrijmaken van energie. In combinatie met een CT-scan waardoor locatieherkenning duidelijker wordt, krijgt men goede informatie over de locatie en opname door BAT⁴⁵. Met deze meetmethode werd gezien dat er in de koude wintermaanden vaker ¹⁸FDG opname te zien was in vergelijking met de zomermaanden. Hoewel, op andere plaatsen dan bij baby's (zie figuur 2). Deze ontdekking zorgde voor nieuwe interesse in BAT onderzoek. De ¹⁸FDG PET-CT-scan werd oorspronkelijk gebruikt voor onderzoek naar tumoren.



Figuur 4: ¹⁸FDG PET-CT-scan van een gezonde man.

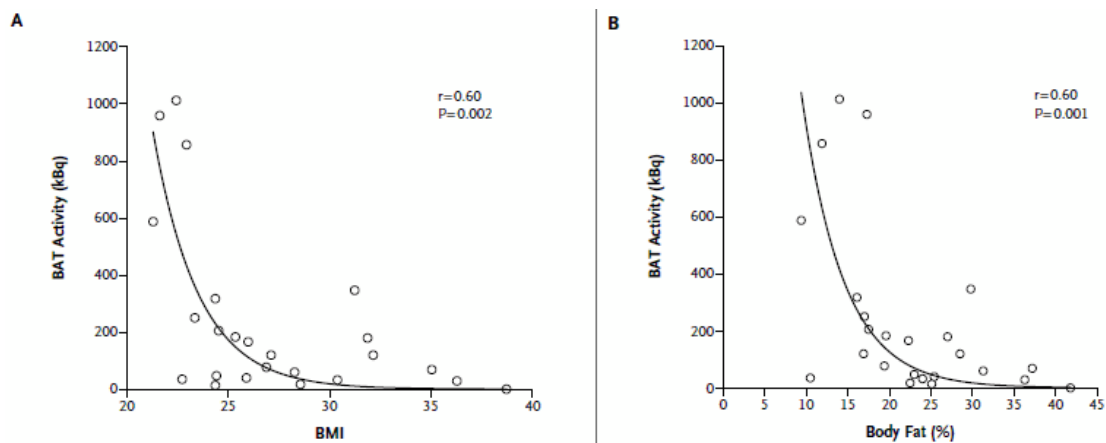
De bovenste plaatjes laten de waarneming van BAT met een CT-scan zien, hier is nog niet te zien dat het BAT actief is. De plaatjes in het midden laten een ¹⁸FDG PET-CT-scan zien tijdens de blootstelling aan kou. Er is duidelijk te zien dat BAT in het nek- en supraclaviculaire gebied actief bijdraagt aan de opname van radioactief glucose(¹⁸FDG). De onderste plaatjes laten een minimale opname zien van ¹⁸FDG wanneer niet blootgesteld aan kou.

(Bron: Virtanen, K.A. et al. 2009)¹¹.

Net als tumoren heeft actief BAT een verhoogde glucosetofwisseling⁹. In figuur 4 is een voorbeeld van de meetmethode te zien. Pas vanaf 2009 is het onderzoek naar de aanwezigheid van BAT steeds frequenter uitgevoerd door meerdere onderzoekers. De ¹⁸FDG PET-CT-scan is voor de meetmethode in volwassenen de gouden standaard geworden^{11, 12, 17, 38, 39}. Om er zeker van te zijn dat het tijdens de scans gevonden weefsel daadwerkelijk BAT is, worden er soms bipten uit het mogelijke BAT van de proefpersonen genomen. Deze bipten worden vervolgens microscopisch onderzocht op de aanwezigheid van het ontkoppelingseiwit UCP-1 dat uniek in de mitochondriën van BAT voorkomt. Wanneer de belangrijke marker UCP-1 gevonden wordt, kan men concluderen dat het gevonden weefsel werkelijk BAT is³⁸. UCP-1 wordt nader toegelicht in paragraaf 1.6.1. Het is tevens bekend dat BAT glucose en vetzuren verbrandt. Hoeveel dit precies is, is nog niet duidelijk. Een onderzoek uit 1988 dat nog steeds relevant is en vaak geciteerd wordt, noemt de waarden 10% glucose en 90% vetzuren bij knaagdieren⁴⁶. Er bestaat ook een vetzuurtracer, de ¹⁸FTHA PET-CT scan genaamd, die in de toekomst mogelijk een beter beeld van de verbranding in BAT laat zien. Bij deze methode worden vetzuren radioactief gelabeld, maar het probleem is dat de opname nog niet zo duidelijk waar te nemen is in vergelijking met de glucosetracer, wat een precieze uitspraak over de vetzuuropname door BAT bemoeilijkt¹⁸. Dit is dan ook onderwerp voor verder onderzoek. Ook kan het zuurstofverbruik van BAT gemeten worden, wat een andere maat voor de verbranding geeft. Het is bewezen dat BAT meer zuurstof verbruikt wanneer het gestimuleerd wordt door kou¹⁸.

1.5.3 Prevalentie in de mens

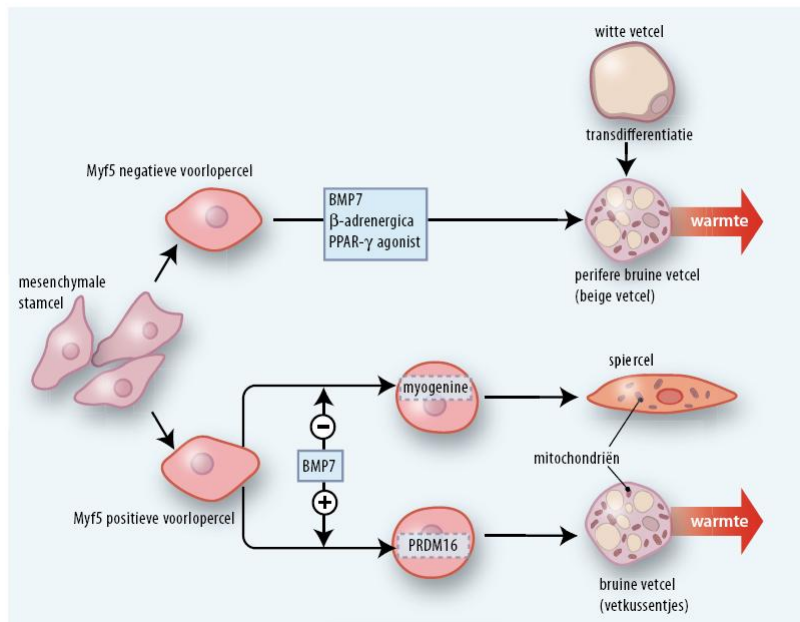
Uit meerdere onderzoeken die met behulp van ¹⁸FDG PET-CT-scans werden uitgevoerd, lijken mensen met oplopende leeftijd over kleinere hoeveelheden BAT te beschikken^{12, 38, 39, 47}. Een belangrijke reden die voor de afname zou kunnen zorgen, is de afname van de circulerende hoeveelheden geslachtshormonen tijdens het ouder worden, daar oestrogenen BAT activiteit stimuleren en het verwijderen van de eierstokken bij muizen resulteert in lagere BAT activiteit⁴¹. In jong volwassenen worden daarentegen grotere hoeveelheden BAT gevonden. *Van Marken Lichtenbelt, et al. 2009*,¹⁷ ziet in een studie, waarbij 24 jong volwassen mannen zijn blootgesteld aan kou, dat 23 van de 24 mannen over BAT beschikte. Een zeer belangrijke bevinding die in diverse studies wordt gedaan, is dat BAT activiteit omgekeerd gecorreleerd is met BMI en het vetgehalte, oftewel mensen met obesitas hebben minder BAT of minder substraat opname door BAT, terwijl slanke mensen meer BAT of meer opname hebben (zie figuur 5)^{12, 17, 38, 39}. Dit zou kunnen betekenen dat het hebben van weinig BAT of minder opname door BAT predisponeert voor het ontwikkelen van obesitas, maar ook dat een dikkere subcutane (onderhuidse) witte vetlaag mogelijk zorgt voor een extra warmte- isolatie waardoor BAT activiteit minder nodig is⁴⁸. Verschillende studies rapporteren een grotere hoeveelheid BAT in vrouwen dan in mannen. Dit kan verklaard worden door de aanwezigheid van grotere hoeveelheden oestrogenen in pre-menopauzale vrouwen^{12, 47, 49}. Het verschil tussen vrouw en man lijkt dan ook minder te worden bij oplopende leeftijd wanneer vrouwen in de menopauze komen en de circulerende hoeveelheden oestrogenen wegvallen^{47, 49}. Daarnaast blijkt dat vrouwen sneller kou ervaren dan mannen. Een vrouw zou hierdoor al bij hogere temperaturen gebruik maken van CIT⁴⁹. Op het gebied van etniciteit zijn er tot nu toe nog geen verschillen gezien in BAT activiteit, het is echter wel een huidig onderwerp van onderzoek van het LUMC⁵⁰.



Figuur: 5: De associatie tussen BMI en vetpercentage op BAT activiteit. A: een hoge BMI correleert negatief met de activiteit van BAT. B: een hoger vetpercentage correleert negatief met de activiteit van BAT. (Bron: van Marken Lichtenbelt, W.D. et al. 2009)¹⁷.

1.5.4 Herkomst van BAT

Bruine vetcellen ontstaan uit mesenchymale stamcellen. Deze stamcellen zijn de voorlopercellen van verschillende cellen zoals spiercellen, botcellen en witte vetcellen. Mesenchymale stamcellen kunnen zowel Myf5 positieve als Myf5 negatieve voorlopercellen voortbrengen. Myf5 is een eiwit dat een belangrijke rol speelt in het ontstaan van spiercellen. Maar ook bruine vetcellen zijn afkomstig van Myf5 positieve voorlopercellen, dit in tegenstelling tot witte vetcellen. Deze voorlopercellen kunnen zich zowel differentiëren tot bruine vetcellen als spiercellen^{10, 51, 52}. Hierdoor wordt BAT ook weleens beschouwd als spierweefsel en niet als vetweefsel⁵³. Een belangrijke stimulus die zorgt voor het ontstaan van klassieke BAT depots is Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP7). Dit is een bioactief eiwit dat ervoor zorgt dat er in plaats van spiercellen, bruine vetcellen gevormd worden vanuit stamcellen. Recent onderzoek bij muizen heeft aangetoond dat BMP7 een effectief middel is om de hoeveelheid bruin vet te vergroten en daardoor de verbrandingscapaciteit van BAT te vergroten⁵². Hoewel klassiek BAT vooral gevonden wordt in de eerder genoemde gebieden (zie figuur 2), zijn er ook bruine vetcellen die gevonden worden tussen witte vetcellen. Deze zogenoemde perifere bruine vetcellen zijn anders dan de klassieke bruine vetcellen qua onder andere UCP-1 expressie (zie paragraaf 1.6.1) en ontstaan uit Myf5 negatieve voorlopercellen. Daarnaast kunnen zij ook gevormd worden uit witte vetcellen door het proces van 'transdifferentiatie'. Deze perifere bruine vetcellen worden ook wel 'beige vetcellen' genoemd¹⁰. Over de fysiologie van beige vet en de mogelijke bijdrage aan de thermogenese heerst nog veel onduidelijkheid. Uit recent onderzoek dat werd uitgevoerd door Nedergaard en Cannon. 2013,⁵⁴ is gebleken dat wanneer beige vetweefsel maximaal geactiveerd wordt in muizen, het maar 10% van de verbrandingscapaciteit bezit van klassiek BAT. De thermogenese door beige vetcellen lijkt dan ook veel minder efficiënt te zijn dan de thermogenese door klassieke bruine vetcellen. Het identificeren van nieuwe stimuli die voorlopercellen van bruine vetcellen kunnen stimuleren, wordt door de mogelijke toename in groei van BAT, beschouwd als veelbelovende middel in de strijd tegen obesitas. In figuur 6 wordt een duidelijk overzicht van de differentiatie van bruine vetcellen gegeven.



Figuur 6: Differentiatie van bruine vetcellen. Mesenchymale stamcellen zijn de voorlopers van zowel bruine als spiercellen. Myf5+ voorlopercellen differentiëren in bruine vetcellen door stimulatie met BMP7. Myf5+ voorlopercellen die niet gestimuleerd worden door BMP7 differentiëren automatisch in spiercellen. Myf5- voorlopercellen differentiëren in bruine vetcellen die zich tussen witte vetcellen bevinden. Deze vorm van vet wordt ook wel beige vet genoemd.

(Bron: Boon, M.R. et al, 2013)⁴⁸.

1.6 Activatie en fysiologie van BAT

BAT dient geactiveerd te worden alvorens het bij kan dragen aan de adaptieve thermogenese⁵³. In deze paragraaf zal de activatie van BAT uitgebreid toegelicht worden.

1.6.1 Uncoupling protein-1 (UCP-1)

In de binnenste membraan van de mitochondriën bevindt zich het ontkoppelingseiwit UCP-1 (uncoupling protein 1), dat uniek in BAT voorkomt. UCP-1 speelt een zeer belangrijke rol in de fysiologie van BAT en wordt tijdens wetenschappelijk onderzoek gebruikt als een belangrijke moleculaire marker voor het opsporen van BAT in zowel muis als mens^{12,26}. UCP-1 is in staat om de oxidatieve fosforylering van de ATP-synthese te 'ontkoppelen', waardoor de gevormde energie niet als ATP vrijkomt, maar vervliegt in de vorm van warmte. Hoe groter de hoeveelheid UCP-1 in BAT is, des te meer vetzuren en glucose er verbrand zullen worden en hoe groter de warmteproductie is. Dit betekent dat UCP-1 in BAT een belangrijke mediator is waarmee het energieverbruik beïnvloed kan worden^{12,26,55}. Inderdaad blijkt uit onderzoek dat muizen die een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van obesitas een lage hoeveelheid UCP-1 in hun BAT hebben. Muizen die BAT bezitten met een grote hoeveelheid UCP-1 zijn in de meeste gevallen slank en hebben meer BAT activiteit²⁶. Het ontkoppelingproces dat UCP-1 veroorzaakt, staat gedetailleerd weergegeven in de paragraaf ademhalingsketen (zie paragraaf 1.7.5).

1.6.2 Activatie van BAT door het sympathisch zenuwstelsel

Zoals reeds beschreven, beschikt BAT over de eigenschap om energie uit glucose en vetzuren via ont koppeling door UCP-1 om te zetten in warmte. Dit proces wordt geactiveerd door blootstelling aan kou en maakt deel uit van de adaptieve thermogenese^{10,17}. Daarnaast denken onderzoekers dat bepaalde voedingsstoffen en verscheidene hormonen invloed hebben op de activatie van BAT. Over de mogelijke invloed van voeding op de activatie van BAT wordt in paragraaf 1.8 meer verteld. De energie die door BAT gebruikt wordt, is afkomstig van triglyceriden die opgeslagen liggen in zowel witte als bruine vetcellen. Daarnaast worden ook glucose en triglyceriden die in het bloed circuleren, gebruikt als substraat voor het vrijmaken van warmte⁵³. De activatie van BAT wordt aangestuurd door het SNS. Iedere bruine vetcel wordt individueel geïnnerveerd door uiteinden van zenuwcellen

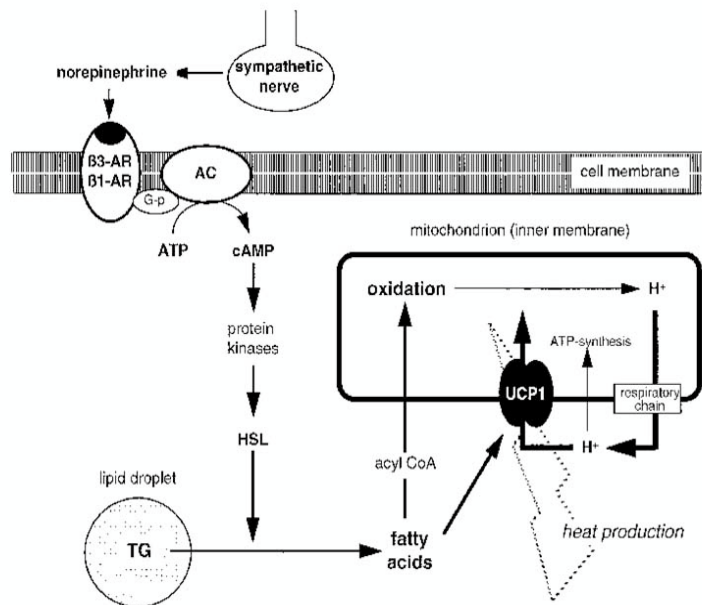
van het SNS. Deze adrenerge zenuwcellen worden via fysiologische signalen als kou en bepaalde voedingsstoffen via gebieden in de hypothalamus en hersenstam aangezet tot de afgifte van noradrenaline. Noradrenaline bindt vervolgens aan β -adrenoreceptoren die zich op de membranen van de bruine vetcellen bevinden en als sleutelgat voor de activatie van BAT fungeren⁴⁹. Het binden van noradrenaline aan de β -adrenoreceptoren induceert een cascade van intracellulaire reacties, wat uiteindelijk leidt tot een verhoogde adaptieve thermogenese.

Tijdens onderzoek is gezien dat mensen die een sympathectomie hebben ondergaan waarbij de sympathische zenuwen naar bepaalde delen van het lichaam zijn doorgesneden, geen volledige activatie van BAT hebben. Er wordt bij deze mensen in sommige gevallen maar aan één zijde van het lichaam BAT activatie geconstateerd. Dit is in dit geval de zijde die nog wel geënerveerd wordt door sympathische zenuwen. Dit bewijst dat het SNS de werking van BAT controleert⁴¹. Uit onderzoek op muizen blijkt dat BAT vooral geactiveerd wordt door de activatie van β -3 adrenoreceptoren⁴⁴. Of BAT activatie in de mens ook verloopt via activatie van β -3 adrenoreceptoren wordt steeds meer in twijfel getrokken. Uit onderzoek blijkt dat verschillende β -3-agonisten niet in staat zijn om BAT in de mens te activeren. Een mogelijke oorzaak hiervan is dat het aangrijp mechanisme van BAT activatie in de mens verschilt met dat van muizen⁵⁶. Een ondersteunend gegeven is dat in diverse andere studies is aangetoond dat de blokkade van β -1 receptoren door het gebruik van de β -blokker Propranolol de activatie van BAT tijdens blootstelling aan de kou in mensen blokkeert^{41, 49, 57, 58}. Aangezien Propranolol een veel zwakker antagonistisch (remmend) effect heeft op β -3-adrenoreceptoren dan op β -1-adrenoreceptoren denken onderzoekers dat het vooral de β -1-adrenoreceptoren zijn die BAT kunnen activeren⁵⁶. Het is daarnaast interessant om te vermelden dat er studies zijn die aantonen dat mensen die chronisch β -blokkers gebruiken ook vaak een toename in lichaamsgewicht ervaren. Of dit te maken heeft met de blokkade van thermogenese door BAT is nog niet onderzocht⁴¹.

1.6.3 Lipolyse

De activatie van BAT, die begint met het activeren van de β -adrenoreceptoren op het bruine vetcel membraan door sympathische activatie, brengt een aaneenschakeling van intracellulaire reacties op gang. Allereerst wordt het enzym adenylate cyclase geactiveerd, dat op zijn beurt ATP omzet in cyclisch AMP (cAMP). cAMP is een zogenaamde secundaire boodschapper, die wordt gebruikt voor intracellulaire signaaltransductie oftewel signaal doorgifte. Omdat noradrenaline zich niet door het celmembraan van de bruine vetcel kan verplaatsen, geeft cAMP een signaal dat aanzet tot lipolyse binnen de bruine vetcel. Dit signaal activeert het lipase enzym 'hormone sensitive lipase' (HSL). Dit leidt vervolgens tot lipolyse, waarna triglyceriden die in BAT zijn opgeslagen, in kleine vetdruppels worden afgebroken tot drie vetzuren en glycerol. De lipolyse speelt zich af in het cytoplasma van de vetcel⁵⁹. Deze vrijgekomen vetzuren activeren enerzijds het UCP-1 dat zich in BAT bevindt, zodat het thermogenetisch effect van BAT kan plaatsvinden¹⁰. Daarnaast vormen de vetzuren het belangrijkste substraat voor de thermogenese. Op de langere termijn leidt de intracellulaire cascade die door β -adrenerge activatie in gang is gezet ook tot een verhoogde aanmaak van UCP-1, zodat er ook meer UCP-1 in de binnenmembranen van de mitochondriën worden ingebouwd. Dit verhoogt de thermogenese nog meer. Wanneer de intracellulaire vetzuur pool van het bruine vet uitgeput is, neemt het bruine vet ook vetzuren vanuit het bloed op. Deze vetzuren komen vrij door lipolyse vanuit het witte vet en worden bij een negatieve energiebalans afgegeven aan actieve weefsels zoals geactiveerd BAT⁵³. Hieruit kan geconcludeerd worden dat BAT bij activatie in staat is vetzuren uit

witte vetcellen te verbranden en daardoor de vetmassa te verminderen. In figuur 7 is een complete weergave van de activatie van BAT te zien.



Figuur 7: De wegen van BAT activatie. Sympathische zenuwcellen worden via fysiologische factoren als kou en voeding gestimuleerd noradrenaline af te geven. Dit noradrenaline hecht zich vervolgens aan β -adrenoreceptoren die zich op de membranen van de bruine vetcellen bevinden. Dit leidt tot de activatie van cAMP. Dit cAMP zorgt vervolgens voor de activatie van lipase dat triglyceriden die opgeslagen liggen in de bruin vetcel splitst in vetzuren. Deze vetzuren activeren vervolgens UCP-1 dat in het vervolg van het proces voor ontkoppeling van ATP-synthese zorgt.

(Bron: Klaus, S., 2001)⁶⁰.

1.7 Het vrijmaken van warmte door BAT

De vetzuren die tijdens de lipolyse zijn vrijgekomen, worden vervolgens getransporteerd en afgebroken in de mitochondriën van de bruine vetcel⁵⁹. De mitochondriën zijn de verbrandingsmotoren van de cel en daarmee van het lichaam. Per cel kan het aantal mitochondriën en daarmee de verbrandingscapaciteit van een weefsel enorm verschillen. Zoals reeds beschreven, beschikt BAT over een grote hoeveelheid mitochondriën waardoor BAT een hoge verbrandingscapaciteit heeft⁴³. In deze paragraaf wordt stapsgewijs de hele verbranding van vetzuren door BAT beschreven. Belangrijk te vermelden is dat de verbranding van vetzuren door BAT tot aan de ademhalingsketen gelijk is aan de verbranding door bijvoorbeeld spiercellen en beenmergcellen. Pas vanaf de ademhalingsketen vertoont UCP-1 zijn unieke werking en is het in staat energie uit vetzuren en glucose om te zetten in warmte.

1.7.1 Mitochondriaal transport

Mitochondriën bezitten een dubbel membraan: het buiten- en het binnenmembraan. Intern van het binnenste membraan bevindt zich de mitochondriële matrix waarin de β -oxidatie van vetzuren plaatsvindt. Om een vetzuur door de buitenste membraan van een mitochondrion te vervoeren, moet dit vetzuur allereerst geactiveerd worden. Deze activatie vindt plaats in het cytoplasma van de cel en geldt voor zowel lange keten, midden keten en korte keten vetzuren. Het vetzuur wordt geactiveerd door vorming van een binding met co-enzym A. Deze binding wordt gekatalyseerd door het enzym acyl-CoA synthetase en kost energie in de vorm van ATP. Het product dat na deze binding ontstaat, wordt acyl-CoA genoemd^{59, 61}. In overzicht geeft dit de volgende reactie:



Na activatie kunnen de vetzuren de buitenste membraan van het mitochondrion passeren als acyl-CoA. Midden en korte keten vetzuren kunnen nu direct via het binnenmembraan van het mitochondrion de mitochondriële matrix bereiken. Lange keten vetzuren zijn hier door hun lengte niet toe in staat. De acyl-CoA van het lange keten vetzuur wordt daarom door het enzym carnitine acyltransferase omgezet in acyl-carnitine, dat wel het binnenmembraan in kan. Dit gebeurt door een transporter genaamd carnitine translocase. Eenmaal in het binnenmembraan wordt de acyl groep losgekoppeld van carnitine en wordt de carnitine hergebruikt, vandaar de naam carnitineshuttle. De acyl groep kan nu worden verbrand in de matrix. Dit proces wordt de β -oxidatie genoemd^{59, 61}.

1.7.2 β -Oxidatie

De β -oxidatie is een cyclus die in de matrix van het mitochondrion plaats vindt en waarin opeenvolgend twee koolstofatomen van de vetzuurketen worden verwijderd totdat er slechts twee overblijven. Deze cyclus bestaat telkens uit vier stappen en de twee verwijderde koolstofatomen vormen samen een molecuul acetyl-CoA. De β -oxidatie dankt zijn naam aan het feit dat bij het proces de bètakoolstof van acyl-CoA geoxideerd wordt. Oxidatie is het proces waarbij een verbinding elektronen afgeeft aan een andere verbinding. De verbinding die het elektron afgeeft, heet de oxidator, en de verbinding die het elektron opneemt, de reductor. Deze twee processen samen heten een redoxreactie. Naast de omzetting van twee koolstofatomen in een molecuul acetyl-CoA worden elke cyclus ook de energiehoudende componenten NADH en FADH_2 gevormd. Per ronde is dat één NADH en één FADH_2 . Het aantal cycli dat nodig is om via β -oxidatie een vetzuur af te breken, is afhankelijk van de lengte en type vetzuur. Zo geeft stearinezuur, dat achttien koolstofatomen bevat, negen koolstofparen die na acht rondes in de cyclus van de β -oxidatie omgezet worden in negen moleculen acetyl-CoA. Daarnaast wordt negen keer NADH en negen keer FADH_2 gevormd. Wanneer een vetzuur onverzadigd is en daardoor een of meerdere dubbele bindingen bevat, is er per dubbele binding een extra ronde in de β -oxidatie nodig. Na de vorming van acetyl-CoA, NADH en FADH_2 zet het proces zich voort in de citroenzuurcyclus^{7, 59}.

1.7.3 De citroenzuurcyclus

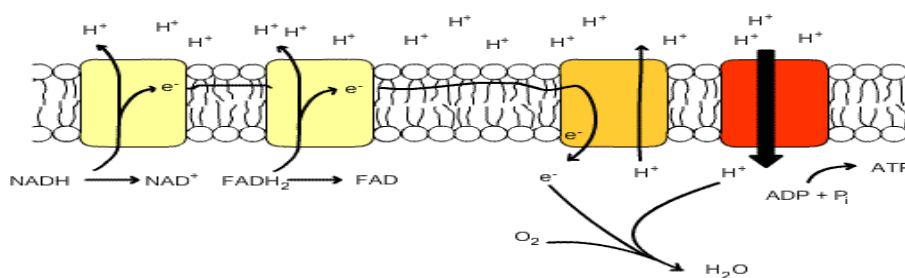
De aerobe verbranding bestaat uit drie processen: de citroenzuurcyclus, het elektronentransport en de oxidatieve fosforylering. Het elektronentransport en de oxidatieve fosforylering worden samen de ademhalingsketen genoemd. De citroenzuurcyclus is een oxidatiecyclus die bijna geheel plaatsvindt in de mitochondriële matrix. De citroenzuurcyclus bestaat uit acht chemische reacties die essentieel zijn voor de oxidatieve stofwisseling. Deze stappen zullen niet in detail uitgelegd worden omdat dit een erg complex geheel zal worden. Het doel van de citroenzuurcyclus is de vorming van het energiedragende NADH en FADH_2 voor de ademhalingsketen. Daarnaast wordt een kleine hoeveelheid ATP aangemaakt^{33, 59, 62}.

Het acetyl-CoA dat tijdens de β -oxidatie gevormd is, komt de citroenzuurcyclus binnen. Na binnenkomst wordt de acetylgroep van acetyl-CoA overgedragen op het intermediair oxaalazijnzuur. Door deze overdracht ontstaat citroenzuur. Dit citroenzuur wordt in de citroenzuurcyclus vervolgens omgezet in verschillende andere organische zuren waarbij kooldioxide (CO_2) en waterstof (H^+) onder invloed van oxidatie vrijkomen, evenals vorming plaats vindt van de energierijke verbindingen NADH en FADH_2 . Deze energierijke producten vervoeren energierijke H^+ ionen naar de elektronentransportketen^{33, 59, 62}.

1.7.4 Ademhalingsketen tijdens de normale vetverbranding

Het doel van de ademhalingsketen is het omzetten van ADP naar het energiehoudende eindproduct ATP. Hiertoe wordt eerst de chemische energie vrijgemaakt door splitsing van NADH en FADH_2 , afkomstig uit de citroenzuurcyclus. In figuur 8 is een weergave van de ademhalingsketen te zien.

De elektronentransport keten bestaat uit verschillende eiwitten die de taak hebben om elektronen te vervoeren binnen de transportketen. Deze eiwitten bevinden zich in het binnenste membraan van het mitochondrion. De elektronen die in de transport keten gebruikt worden, zijn afkomstig van het energiedragende NADH en FADH_2 die uit de glycolyse, β -oxidatie en citroenzuurcyclus afkomstig zijn. Iedere elektronenvervoerder ontvangt elektronen van NADH en FADH_2 en geeft deze elektronen vervolgens door aan een volgende elektronenvervoerder. Tijdens het doorgeven van elektronen worden H^+ protonen van NADH en FADH_2 afgesplitst en wordt er NAD^+ en FAD gevormd. De volgende en tevens laatste stap in dit dissimilatieproces wordt de oxidatieve fosforylering genoemd. De vrijgekomen H^+ protonen worden van de mitochondriële matrix naar de interne membraan gepompt. Hierdoor ontstaat er buiten de mitochondriële matrix een protongradiënt. In deze gradiënt zit veel energie. De energie van deze gradiënt wordt door het enzym ATP synthase gebruikt om ADP om te zetten in ATP door binding van een fosfaatgroep (P) aan ADP. Door deze reactie ontstaat het energiedragende ATP. Daarnaast wordt als laatste stap van het elektronentransport H^+ overgezet op O_2 waardoor er H_2O ontstaat^{7, 59, 63}.

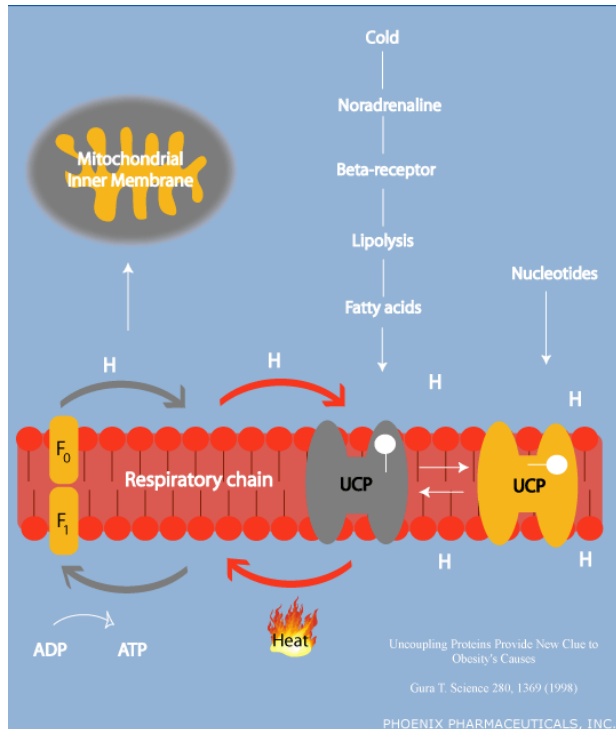


Figuur 8: Ademhalingsketen tijdens de normale verbranding. Uit het in de glycolyse, β -oxidatie en citroenzuurcyclus gevormd energie dragend NADH en FADH_2 worden door afsplitsing van H^+ protonen gevormd tot energiearm NAD^+ en FAD. De vrijgekomen H^+ deeltjes vormen buiten de mitochondriële matrix een energierijke proton gradiënt. Wanneer de H^+ deeltjes de mitochondriële matrix weer binnengaan via het ATP synthase complex wordt energie arm ADP omgezet in het energierijke ATP.

(Bron: Biochemica. 2006)⁶⁴.

1.7.5 Ademhalingsketen tijdens de vetverbranding in BAT

Zoals reeds eerder beschreven beschikt het in de bruine vetcel aanwezige UCP-1 over de eigenschap om de oxidatieve fosforylering van de ATP-synthase te scheiden. UCP-1 doet dit door een alternatieve route te vormen waardoor energiedragend H^+ het ATP synthase complex niet zal passeren. Hierdoor kan het energiedragende gradiënt van H^+ ionen (protongradiënt) niet gebruikt worden door het enzym ATP synthase en wordt er geen ATP gevormd tijdens oxidatieve fosforylering in de bruine vetcel. De energie die normaal voor de synthese van ATP wordt gebruikt, wordt in plaats daarvan omgezet in warmte (zie figuur 9)^{1, 59}.



Figuur 9: Ontkoppeling in BAT. Het in BAT uniek voorkomende UCP-1 zorgt ervoor dat energiedragende H⁺ deeltjes niet worden omgezet in ATP, maar in plaats daarvan vervliegen in de vorm van warmte. Deze warmte levert een bijdrage aan de non shivering thermogenesis.

(Bron: Phoenix pharmaceuticals) ⁶⁵.

1.8 Factoren die BAT activiteit beïnvloeden

Tot nu toe is uit onze literatuurstudie gebleken dat blootstelling aan kou één van de belangrijkste activatoren van BAT is. Het SNS activeert BAT door de afgifte van noradrenaline, hierdoor ontstaat kou geïnduceerde thermogenese zonder dat daarbij gerild wordt. Naast blootstelling aan kou blijken er nog andere factoren te zijn die het SNS en daarmee BAT mogelijk activeren. Deze factoren blijken in veel gevallen vooral gericht te zijn op de reeds besproken adaptieve Diet Induced Thermogenesis (DIT). Uit de meest recente reviews blijkt dat er nog te weinig bewijs is voor een directe invloed van voedingscompositie op de activatie van BAT ^{21, 41}. Wel is er indirect bewijs gevonden van de invloed van voeding op de mogelijke activatie van BAT. Dit proces verloopt via leptine, insuline en capsinoiden. Hierover zal in de volgende paragrafen worden gesproken.

1.8.1 Leptine

Naast het reeds besproken eetlustremmende effect van leptine, kan leptine ook het energieverbruik doen toenemen ^{32, 66}. Onderzoekers denken dat BAT hierin een rol speelt. Leptine is in staat het SNS te activeren en zorgt voor de afgifte van noradrenaline. In WAT leidt dit tot toename van lipolyse, waardoor er vetzuren vrijkomen. Daarnaast activeert leptine ook BAT via activatie van het SNS waardoor de vrijgekomen vetzuren direct kunnen worden verbrand tot hitte. Op deze manier zou leptine mogelijk een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het handhaven van de energiebalans en is leptine indirect een belangrijke activator van de adaptieve DIT ⁶⁶. Er zijn helaas nog maar weinig onderzoeken beschikbaar die de invloed van leptine op BAT activatie in de mens aantonen. Wel zijn er een aantal muisstudies uitgevoerd die veelbelovende resultaten laten zien.

In muizen is gezien dat de toediening van leptine resulteert in een toegenomen activiteit van het SNS, afgifte van noradrenaline en een toegenomen glucose verbranding in BAT. Hieruit kan verondersteld worden dat leptine een bijdrage kan leveren aan het thermogenetisch effect van BAT en daardoor invloed uit zou kunnen oefenen op de energiebalans ⁶⁷. In deze zelfde studie is gevonden dat obese muizen die leptine resistent zijn geworden, wel een verhoogde thermogenese

hebben door een toegenomen sympathische activatie van BAT. Daarentegen hebben obese leptine deficiënte muizen die geen leptine afgifte meer hebben geen toegenomen sympathische activatie van BAT. Dit onderzoek toont aan dat leptine mogelijk een belangrijke schakel is in het werkingsmechanisme van BAT en dat leptine zelfs in het geval van leptine resistentie kan zorgen voor een toegenomen energiegebruik door adaptieve DIT⁶⁷.

In een andere studie die zich richt op het effect van leptine op BAT activatie is ook aangetoond dat er een verband is tussen leptine en adaptieve DIT door BAT. Tijdens dit onderzoek is aangetoond dat UCP-1 deficiënte muizen die op een dieet zijn gezet geen extra vetverbranding vertonen wanneer endocrien lichaamseigen leptine wordt afgegeven. Een andere groep UCP-1 deficiënte muizen die hetzelfde dieet volgde maar naast afgifte van het lichaamseigen leptine ook een extra leptine injectie toegediend kreeg vertoonde eveneens geen toegenomen vetverbranding. Twee groepen muizen die wel UCP-1 bezaten en hetzelfde dieet volgde en eveneens verdeeld waren in een endocrien afgegeven leptine en endocrien plus geïnjecteerde groep laten daarentegen wel een toegenomen vetverbranding zien in beide groepen. Aangezien UCP-1 uniek in BAT voorkomt en ervoor zorgt dat energie uit vetzuren en glucose omgezet wordt in warmte, kan verondersteld worden dat leptine adaptieve DIT door BAT stimuleert⁶⁸. Echter door het feit dat al deze onderzoeken op muizen zijn uitgevoerd, is niet te beweren of het effect op mensen hetzelfde is. Er is in de toekomst dus nog veel meer onderzoek nodig naar de invloed van leptine op de activatie van BAT bij mensen.

1.8.2 Insuline

Insuline is een belangrijk hormoon dat gemaakt wordt door de bèta cellen in de pancreas. De afgifte hiervan wordt gestimuleerd na de maaltijd, wanneer het plasma glucose gehalte hoog is. Insuline is met name betrokken bij verlaging van het glucosegehalte in het bloed door transport en synthese van glucose uit het bloed naar spiercellen en vetcellen te stimuleren. Insuline beïnvloedt naast de glucosetofwisseling ook de vetstofwisseling. Insuline stimuleert o.a. lipogenese en de opname van vetzuren in het vetweefsel. Dit gebeurt in de lever- en spiercellen en zorgt daarmee voor opslag van triglyceriden^{59, 69}.

In een onderzoek van *Orava, et al. 2011*,⁴⁰ word gekeken naar het verschil in glucose (¹⁸FDG) opname in BAT tijdens koude stimulatie en stimulatie door insuline toediening. Uit dit onderzoek blijkt dat mensen die insuline toegediend krijgen een vijfmaal hogere glucose (¹⁸FDG) opname in BAT vertonen dan mensen die geen insuline toegediend gekregen hadden. De opname van glucose in BAT in de insuline positieve groep bleek even hoog te zijn als de opname van glucose in het spierweefsel. Dit onderzoek toont aan dat BAT net als spierweefsel een insuline gevoelig weefsel is. Aangezien het insuline gehalte na het nuttigen van een maaltijd stijgt wordt verondersteld dat de inname van voedsel en de daarop volgende afgifte van insuline invloed heeft op adaptieve DIT door BAT.

Een zeer belangrijke kanttekening die uit dit onderzoek naar voren is gekomen is dat er na de toegenomen glucose-opname in BAT bij insuline toediening geen toegenomen zuurstof aanvoer naar BAT te zien is. Bij de activatie van BAT door kou is dit wel altijd het geval. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er geen verhoogd zuurstofverbruik in BAT plaats vind na toediening van insuline. Aangezien er voor de verbranding van glucose in BAT zuurstof nodig is, kan het volgens de onderzoekers ook zo zijn dat het glucose (¹⁸FDG) het BAT enkel passeert en niet verbrand wordt. In dit geval levert activatie van BAT door toediening van insuline geen bijdrage aan adaptieve DIT en

wordt er geen energie omgezet in warmte. Er is volgens de onderzoekers nog veel meer onderzoek nodig naar de rol van insuline op de activatie van BAT⁴⁰.

Het is bekend dat mensen die aan overgewicht of obesitas lijden door een grote hoeveelheid abdominaal vet, vaak insulineresistent zijn en daardoor ongevoelig zijn voor insuline. Door deze resistentie nemen de lichaamscellen waaronder mogelijkerwijs ook bruine vetcellen minder glucose tot zich. Zoals reeds eerder vermeld is uit meerdere ¹⁸FDG PET-CT-scans gebleken dat een hoge BMI en een hoog vetpercentage negatieve correlatie vertonen met de werking van BAT^{12, 17, 38, 39}. De mogelijke insulineresistentie waar dikke mensen aan kunnen lijden, zou kunnen verklaren waarom de opname van radioactief glucose (¹⁸FDG) in BAT tijdens ¹⁸FDG PET-CT-scans bij dikke mensen lager is dan bij slanke mensen. Of de opname van de reeds besproken vetzuurtracer (¹⁸FTHA) ook een verminderde opname in mensen met overgewicht of obesitas laat zien, is tot op heden toe niet onderzocht.

1.8.3 Capsinoiden en pepersoorten

Capsinoiden zijn een groep bestanddelen die in chili pepers voorkomen. Capsinoiden worden gebruikt als voedingssupplement. Meerdere studies hebben aangetoond dat de inname van capsinoiden capsules kan resulteren in een toegenomen energieverbruik door activatie van het SNS⁷⁰⁻⁷². In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek onder veertig mannen en veertig vrouwen met een BMI tussen 25 en 35 werd gezien dat de groep mensen die was behandeld met capsinoiden bevattende capsules (6 mg/d) na twaalf weken significant ($p=0.049$) meer abdominaal vet verloor dan de groep mensen waaraan een placebo gegeven werd. In een studie van *Kawabata, et al. 2006*,⁷³ werd eveneens gezien dat het percentage lichaamsvet significant afneemt in een groep mensen die twee weken lang capsinoiden bevattende peper te eten kreeg, tegenover de controlegroep die deze peper niet kreeg. In beide studies kregen de deelnemers hetzelfde dieet.

Een dubbelblind onderzoek onder twaalf jong volwassen gezonde mannen met een gemiddelde BMI van 25.5 laat eveneens positieve resultaten zien. Bij het innemen van capsules die 10 mg capsinoiden bevatten, werd via indirecte calorimetrie gemeten dat het rustmetabolisme significant omhoog ging in de groep capsinoiden gebruikers (Placebo: 1.54 kcal/min naar 1.64 kcal/min. Capsinoiden: 1.49 kcal/min naar 1.83 kcal/min). Er werd daarnaast gezien dat de vetzuuroxidatie in de groep mensen die een capsule met werkzame stof kregen is toegenomen. Daarnaast werd gezien dat het gehalte vrije vetzuren en glycerol in het serum van de capsinoiden groep significant verlaagd is tegenover de groep placebogebruikers. Dit kan duiden op een toegenomen vetzuur opname door BAT. Opvallend is dat er 30 minuten na inname van de capsinoiden capsule een toegenomen hoeveelheid noradrenaline in het bloed te vinden is, terwijl het gehalte noradrenaline van placebo gebruikers niet verhoogd is⁷¹.

Aangezien BAT bij blootstelling aan kou wordt geactiveerd door noradrenaline dat zich aan β -receptoren op de bruine vetcel vasthecht, deden *Yoneshiro, et al. 2012*,⁷⁰ onderzoek naar het verband tussen capsinoiden inname en de activatie van BAT in mensen. Voor dit onderzoek werden achttien mannen allereerst getest op de aanwezigheid van BAT door een twee uur durende blootstelling aan een lage temperatuur (19°C). Na twee uur werden de mannen met gebruik van een reeds beschreven FDG-PET-CT scan gecontroleerd op de aanwezigheid van BAT. Uit de scan bleek dat tien van de achttien mannen over actief BAT beschikte en acht andere geen BAT activiteit lieten zien. Vier weken later werd van alle achttien deelnemers het energie gebruik in rust gemeten in een ruimte waar een hoge temperatuur van 27°C heerste. Het energieverbruik bleek in rust niet

significant verschillend te zijn tussen de tien personen met actief BAT en acht personen die geen BAT activiteit vertoonden. Vervolgens kregen mensen uit beide groepen willekeurig een capsinoiden capsule of een placebo toegediend en werd na twee uur wederom bij 27°C het energie verbruik in rust gemeten. Uit deze meting bleek dat de mannen die eerder BAT activiteit hadden laten zien en daarbij een capsinoiden capsule hadden gekregen een verhoogd energieverbruik lieten zien. BAT positieve mannen die een placebo kregen lieten geen toegenomen energie verbruik zien. Mannen die eerder geen actief BAT lieten zien tijdens de FDG-PET-CT scan, lieten bij zowel placebo inname als bij capsinoiden inname geen toegenomen energieverbruik zien. Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat BAT betrokken is bij het toegenomen energieverbruik door capsinoiden inname bij mensen die over traceerbaar BAT beschikken⁷⁰. Door dit onderzoek kan gesteld worden dat capsinoiden een bijdrage kunnen leveren aan de activatie van BAT zonder kou.

1.8.4 Schildklierhormoon T3

Het is bekend dat de schildklierhormonen een belangrijke rol spelen in de energie homeostase. Uit muisstudies blijkt dat de schildklier betrokken is bij de activatie en capaciteitsvergroting van BAT. Het actieve schildklierhormoon T3 (trijoodthyronine) kan direct na opname in de celkern van de bruine vetcel UCP-1 transcriptie stimuleren dat de BAT activatie verhoogt. Indirect kan T3 het SNS stimuleren dat ook leidt tot UCP-1 expressie en activatie van BAT^{10, 74}. De schildklieraandoening hypertherioidie die leidt tot meer T3 afgifte zorgt voor een verhoogd energiegebruik, gewichtsverlies en zweten. De tegenovergestelde schildklieraandoening hypotherioidie zorgt voor gewichtstoename en verminderde koud tolerantie. Dit kan (deels) op de werking van BAT berusten¹⁰. Tot nu toe is nog niet bewezen dat de schildklier een rol speelt in de activatie van BAT in mensen⁷⁵.

1.9 Wat is er vanuit de literatuur bekend over compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel.

Doordat de aanwezigheid van BAT in volwassenen recent ontdekt is, staat onderzoek naar BAT in volwassenen nog in de kinderschoenen. Er is begin 2013 nog geen concrete informatie te vinden over een compensatoire voedselinname na BAT activatie in volwassenen mensen. Wel wordt door een aantal onderzoekers vermoed dat er een compensatoire voedselinname plaatsvindt na de activatie van BAT. *Whittle. 2012*,⁷⁶ noemt in zijn review dat geactiveerd BAT in volwassenen er voor zorgt dat er tussen de 6%-20% meer energie per dag wordt verbrand. Een studie uitgevoerd door *van Marken-Lichtenbelt. 2011*,²¹ toont een soortgelijk percentage aan. *Ouellet, et al. 2012*,²⁸ heeft zes mensen, drie uur in een temperatuur van 18 °C gezet en rekende uit dat het geactiveerde BAT in die drie uur ongeveer 252 kilocalorieën extra verbrandde. *Whittle. 2012*,⁷⁶ verwacht als reactie op de toegenomen verbranding door BAT een compensatoire voedselinname waardoor het toegenomen energie verbruik door BAT mogelijk gecompenseerd wordt. *Cannon en Nedergaard. 2009*,¹³ beschrijven dat muizen 60% meer voedselinname laten zien bij een temperatuur van 18-20 °C in vergelijking met een voor muizen thermoneutrale temperatuur van 30 °C. Tevens verwachten zij een mogelijke extra voedselinname na activatie van BAT in de mens. De grootte en werkwijze van deze studie is niet bekend omdat het eigen ongepubliceerde data betreft. Andersom noemt *Johnson, et al. 2011*,⁷⁷ dat het bekend is dat een hogere temperatuur zorgt voor een verminderde voedselinname bij zowel proefdieren als bij mensen. Ook kan bij mensen het hongergevoel en de voedselkeuze door temperatuurverschil worden beïnvloed.

Er is veelvuldig aangetoond dat geactiveerd BAT in zowel muis als mens bij kan dragen aan het verhogen van het energieverbruik. Daarnaast is aangetoond dat dit positieve effect mogelijk negatief beïnvloed kan worden door compensatoire voedselinname na activatie van BAT in muizen. Het is echter nog niet bekend hoeveel meer deze muizen gaan eten na activatie van BAT en of het extra energieverbruik door BAT opweegt tegen de compensatoire voedselinname. Bewijzen om te onderbouwen of het relevant is om deze vraag uit te voeren zijn er absoluut. Vrijwel elk recent onderzoek naar BAT herhaalt in de introductie dat activatie kan bijdragen aan de strijd tegen obesitas. Het zou kunnen werken als ‘anti-obesitas orgaan’. Maar dit kan alleen als de energieverbranding door BAT hoger is dan de compensatoire energie inname na activatie van BAT.

Het uitvoeren van een dergelijk onderzoek op mensen is lastig. Dit komt vooral doordat de voedselinname van mensen beïnvloed wordt door extrinsieke factoren als: sociale invloeden en gewoonten, en nooit helemaal te wijten zijn aan intrinsieke factoren als een compensatoire voedsel inname door activatie van BAT⁷⁸. Daarnaast is het niet ethisch om een dergelijk onderzoek op mensen uit te voeren. In muizenstudies liggen de mogelijkheden geheel anders en kan de conclusie volgens ons wel getrokken worden.

De hoofdvraag die wij middels ons praktijk onderzoek zullen beantwoorden is dan ook;

‘Wat is de compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel in muizen en wat voor invloed heeft dit op de energiebalans?’

Het praktijkgedeelte dat volgt is, naar onze bevindingen, het eerste onderzoek dat deze belangrijke vraag beantwoordt.

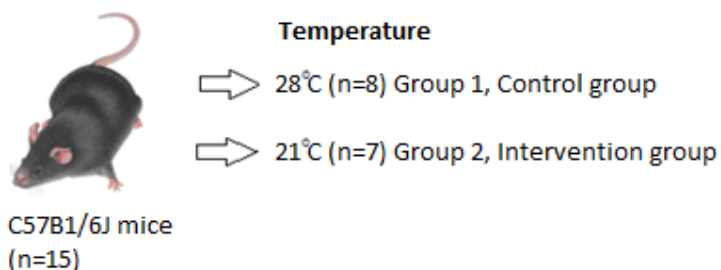
2. Praktijkonderzoek (muizenstudie)

Dit hoofdstuk beschrijft de methode en de resultaten van het laboratorium praktijk onderzoek dat is verricht om tot een antwoord op de hoofdvraag: 'Wat is de compensatoire voedselinname na activatie van bruin vetweefsel in muizen en wat voor invloed heeft dit op de energiebalans?' te komen. Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruik gemaakt van een kwantitatieve experimentele onderzoekopzet. Dit is het geval omdat gebruik is gemaakt van metingen die onder invloed van een temperatuur interventie tussen twee groepen muizen is gedaan. De uit de twee groepen verkregen data zijn na de interventie met elkaar vergeleken. Er is voor deze kwantitatieve opzet gekozen omdat de hoofdvraag enkel in termen van hoeveelheden beantwoord kan worden.

2.1 Methode

2.1.1 Muizenpopulatie en studieopzet

Voor deze studie zijn 15 mannelijke C57Bl/6J muizen gebruikt die een leeftijd van vier weken hadden. De muizen werden gerandomiseerd naar lichaamsgewicht en ingedeeld in twee groepen. Groep 1 (controle groep, n=8) werd gedurende de studie gehuisvest op een voor muizen thermoneutrale temperatuur van 28°C. Groep 2 (interventie groep, n=7) werd gehuisvest op een voor muizen 'subthermoneutrale' temperatuur van 21°C (zie figuur 10). Er is voor deze temperaturen gekozen omdat BAT in muizen bij een temperatuur van 21°C actiever is in vergelijking met een temperatuur van 28°C. De muizen werden gedurende de eerste drie weken van de studie in groepen gehuisvest op bovengenoemde omgevingstemperaturen en hadden gedurende de hele studie onbeperkt toegang tot een hoog-vet dieet (Research Diets D12451, 45% energie uit vet)(zie bijlage 2) en water. Gedurende de vierde week van de studie werden de muizen gehuisvest in metabole kooien, eveneens met onbeperkte toegang tot voedsel en water. Na deze periode zijn de muizen geofferd om te onderzoeken of BAT actief is geweest, door UCP1 expressie in BAT te bekijken. Het laboratoriumonderzoek is uitgevoerd door drs. Mariëtte Boon, die wettelijk erkend is (artikel 9 proefdierwet) om met muizen te werken. De kleuring van het BAT is door onszelf uitgevoerd (zie figuur 11 en figuur 12). De experimenten zijn goedgekeurd door de Dier Experimentele Commissie (DEC).



Figuur 10: Indeling van de studiegroepen. 15 muizen werden gerandomiseerd naar lichaamsgewicht en ingedeeld in een controlegroep en een interventiegroep. De controlegroep (n=8) werd in metabole kooien met een omgevingstemperatuur van 28°C gehuisvest. De interventiegroep (n=7) werd gehuisvest in metabole kooien met een omgevingstemperatuur van 21°.

2.1.2 Meting door metabole kooien

Voor het meten van het metabolisme van de muizen is gebruik gemaakt van 15 volledig geautomatiseerde metabole kooien. Dit zijn kooien waarin de voedselinname, de zuurstofconsumptie, koolstofdioxideproductie en lichamelijke activiteit van de dieren wordt gemeten. De muizen werden individueel gehuisvest in deze kooien op 28°C of 21°C en gedurende iedere 11 minuten werden voedselinname, zuurstofconsumptie, koolstofdioxideproductie en lichamelijke activiteit van de dieren gemeten. De lichamelijke activiteit werd constant gemeten door middel van infrarood sensoren en uitgedrukt in Arbitrary Units (A.U.). Dit is een willekeurige eenheid voor de beweging die verder niet te linken is aan verbruik of afgelegde afstand, maar wel een onderling verschil aangeeft. Uit de zuurstofconsumptie ($V \cdot O_2$) en koolstofdioxide productie ($V \cdot CO_2$) zijn de koolhydraat en vetoxidatie snelheden berekend, op de manier zoals eerder beschreven⁷⁹. Het totale energieverbruik is berekend als de som van de koolhydraat en vetoxidatie. In totaal werden er voor ruim drie dagen metingen verricht.

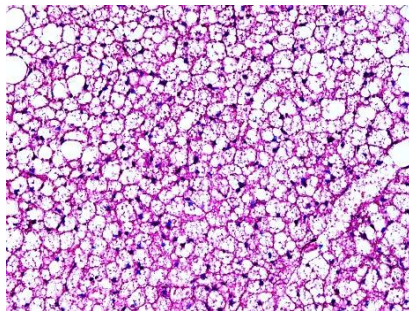
2.1.3 Data analyse

Alle verkregen data die vanuit metingen in de metabole kooien zijn verkregen, zijn aangegeven als gemiddelden $\pm$ Standard Error of Mean (SEM). De data zijn waar mogelijk getoetst op significantie door gebruik te maken van een ongepaarde T-test. Waarden onder $P < 0.05$ worden gezien als statistisch significant. Voor het uitvoeren van de statische analyses is gebruik gemaakt van Office Excel 2010. Bij het uitwerken van de figuren is gebruik gemaakt van Graphpad Prism 5, volgens de voorgeschreven methode van het LUMC.

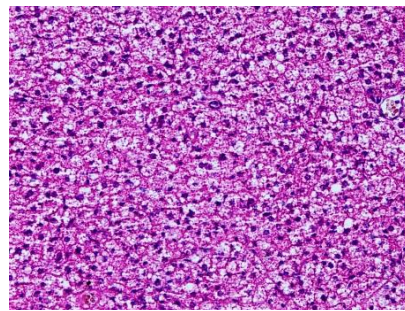
2.2 Resultaten

Bioptenonderzoek en UCP-1 expressie

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat BAT wordt geactiveerd door kou. Om aan te tonen dat BAT in muizen bij een temperatuur van 21°C werkelijk actiever is dan BAT van muizen die werden gehuisvest bij een temperatuur van 28°C, zijn er na de studie BAT biopten genomen. Daarnaast is er gekeken naar de UCP-1 expressie van muizen uit beide groepen. De UCP-1 expressie zegt iets over de activiteit van BAT, hoe meer UCP-1 in BAT; gevonden wordt, des te hoger de BAT activiteit is geweest (zie paragraaf 1.6.1).

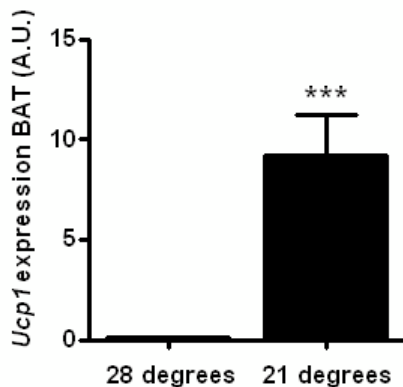


Figuur 11: Kleuring van BAT biopst op 28°C. Het biopst laat grote gevulde vetcellen zien. Dit wijst op inactief BAT bij een temperatuur van 28°C. (Afbeelding is 200 x vergroot)



Figuur 12: Kleuring van BAT biopst op 21°C
Het biopst laat kleine gevulde vetcellen zien. Dit wijst op actief BAT bij een temperatuur van 21°C. (Afbeelding is 200 x vergroot)

In figuur 11 is duidelijk te zien dat BAT van een muis die werd gehuisvest bij 28°C grotere gevulde vetcellen vertoond dan BAT van een muis die werd gehuisvest bij een temperatuur van 21°C (zie figuur 12). Dit wijst erop dat BAT van muizen uit de 21°C groep meer vetzuren hadden verbrand dan muizen uit de 28°C groep. Dit wijst op actiever BAT bij muizen die op 21°C werden gehuisvest. Als ondersteunend bewijs van de BAT activiteit bij muizen uit de 21°C groep laat figuur 13 zien dat muizen die op 28°C werden gehuisvest allen een zeer minimale UCP-1 expressie lieten zien. In de 21°C groep was daarentegen wel een toegenomen UCP-1 expressie waar te nemen is. Dit duidt op een toegenomen activatie en verbranding door BAT (zie figuur 13).



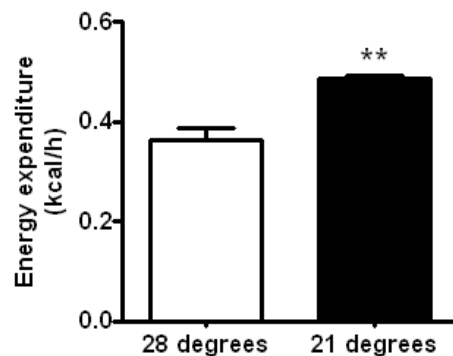
Figuur 13: UCP-1 expressie van BAT in muizen bij 21°C en 28°C. De UCP-1 expressie in BAT van muizen die werden gehuisvest op 21°C vertonen een hogere UCP-1 expressie dan muizen die werden gehuisvest op 28°C.

*** ($P < 0.001$)

(ongepubliceerde data, M.R.Boon)

Energieverbruik 21°C versus 28°C

Wanneer muizen in de interventiegroep ($n=7$) aan een temperatuur van 21°C werden blootgesteld, hadden zij per uur een gemiddeld **33,7%** hoger energieverbruik dan controlemuizen ($n=8$) die aan een temperatuur van 28°C werden blootgesteld ($P < 0.01$). De 21°C muizen verbruikten gemiddeld 0,484 kcal/h terwijl de 28°C gemiddeld 0,362 kcal/h verbruikten. (Zie figuur 14).

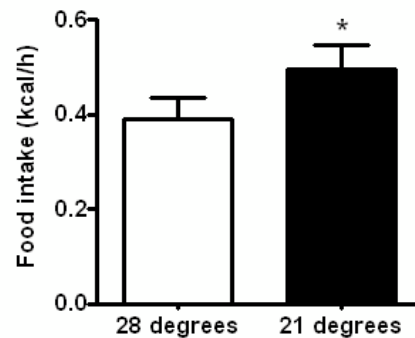


Figuur 14: Effect van temperatuur op energieverbruik. Vier weken oude C57Bl/6J muizen ($n=15$) werden ruim drie dagen gehuisvest in metabole kooien bij een omgevingstemperatuur van 21°C ($n=7$) of 28°C ($n=8$). Tijdens het verblijf in de metabole kooien werd iedere 11 minuten het energieverbruik van beide groepen muizen gemeten. Na ruim drie dagen verblijf in de metabole kooien werd het totale energieverbruik berekend en verrekend naar gemiddeld energieverbruik per uur.

** ($P < 0.01$)

Energie-inname 21°C versus 28°C

De interventiegroep (n=7) die aan een temperatuur van 21°C was blootgesteld, had per uur gemiddeld een **26,8%** hogere energie-inname dan controlemuizen (n=8) die aan een temperatuur van 28°C werden blootgesteld ($P < 0.05$). De 21°C muizen aten gemiddeld 0,494 kcal/h terwijl de 28°C gemiddeld 0,390 kcal/h aten. (Zie figuur 15). De compensatoire toename van voedsel na activatie van BAT is dus **26,8%**

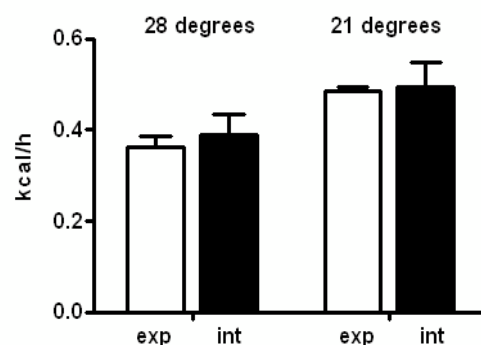


Figuur 15: Effect van temperatuur op de energie-inname. Vier weken oude C57Bl/6J muizen (n=15) werden ruim drie dagen gehuisvest in metabole kooien bij een omgevingstemperatuur van 21°C (n=7) of 28°C (n=8). Tijdens het verblijf in de metabole kooien werd iedere 11 minuten de energie-inname van beide groepen muizen gemeten. Na ruim drie dagen verblijf in de metabole kooien werd het totale energie-inname berekend en verrekend naar gemiddelde energie-inname per uur.

* = ($P < 0.05$)

Energieverbruik vs energie-inname

28°C controlegroep zonder BAT activatie Binnen de controlegroep die op 28°C was gehuisvest, was er een gemiddeld energieverbruik van 0,362 kcal/h, terwijl de energie-inname gemiddeld 0,390 kcal/h was. Dus de muizen in deze groep aten per uur gemiddeld 0,028 kcal meer dan zij verbruikten. Dit komt neer op een 7,8% hogere energie-inname dan energieverbruik binnen de groep muizen die op 28°C werd gehuisvest en over weinig geactiveerd BAT beschikte (Zie figuur 16).



21°C interventiegroep met actief BAT

Binnen de interventiegroep was er een gemiddeld energieverbruik van 0,484 kcal/h, terwijl de energie-inname compensatoir toenam tot een inname van 0,494 kcal/h. Na activatie van BAT in muizen is de energie inname gemiddeld 0,010 kcal/h hoger dan het energieverbruik. Dit komt neer op een **2,2%** hogere energie-inname tegenover het energieverbruik bij muizen met geactiveerd BAT (zie figuur 16).

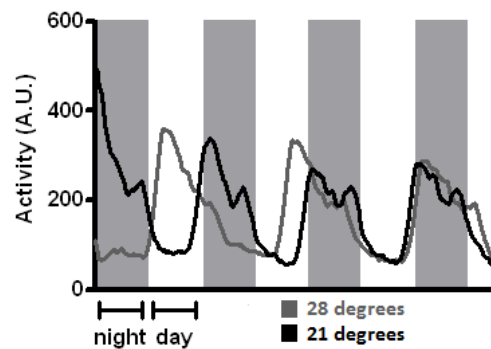
Figuur 16: Energieverbruik vs. energie-inname binnen de 28°C en 21°C groepen. Er is binnen de groep van 28°C en 21°C gekeken naar het verschil in energieverbruik en energie-inname. Dit met het oog op een compensatoire toename in voedsel inname tijdens het activeren van BAT. Daarnaast is gekeken naar het verschil in compensatoire voedselinname tussen de groep met (21°C) en groep zonder (28°C) geactiveerd BAT.

Effect op het gewicht

Het begin- en eindgewicht voor de periode in de metabole kooien is voor beide groepen gemeten. De 28°C controlegroep kwam **0,5 gram** aan in gewicht. De 21°C interventiegroep kwam **0,2 gram** aan in gewicht. Deze resultaten komen overeen met de resultaten die worden gezien in figuur 16, waarbij er een hogere energie inname versus energieverbruik wordt gezien bij de 28°C controlegroep in vergelijking met de 21°C interventiegroep.

Bewegingspatroon binnen de groepen

Zoals in figuur 17 te zien is, bewogen de muizen uit de 21°C groep over ruim drie dagen gemiddeld **10,7%** meer dan muizen uit de 28°C groep (21°C: 181,4 A.U en 28°C: 163.93 A.U). Ondanks de acclimatiseringsperiode van de eerste 20 uur die niet meegenomen is in deze grafiek te zien dat de 21°C groep aan het begin van de meting veel onrustiger was dan de 28°C groep. Dit zou mogelijk te wijten kunnen zijn aan een bepaalde vorm van stress, de oorzaak van deze stress is ons niet duidelijk. Na de eerste nacht is te zien dat de activiteit redelijk stabiel bleef. De hogere activiteit van de 21°C groep lijkt dan ook vooral te wijten aan de onrustige periode in de eerste nacht. Het hogere energieverbruik in de 21°C groep zou naast de activatie van BAT deels te wijten kunnen zijn aan de licht verhoogde activiteit.



Figuur 17: Bewegingspatroon binnen de 28°C en 21°C groep: Het bewegingspatroon van zeven muizen (n=7) op 21°C en acht muizen (n=8) op 28°C, is voor ruim drie dagen bijgehouden met gebruik van infrarood sensoren die zich in de metabole kooien bevonden.

3. Conclusies, discussie en aanbevelingen

3.1 Conclusies

3.1.1 Literatuuronderzoek

Uit het literatuuronderzoek kan geconcludeerd worden dat BAT na activatie door kou via het ontkoppelingseiwit UCP-1 in staat is vetzuren en glucose tot warmte om te zetten, om het menselijk lichaam op die manier op temperatuur te houden. BAT kan daarmee na activatie door kou een aanzienlijk aandeel nemen in het totale energieverbruik en kan daardoor een positieve invloed hebben op het handhaven van een gunstige energiebalans. Wat betreft de directe invloed van voeding op de activatie van BAT kan geconcludeerd worden dat hier nog veel onduidelijkheid over bestaat. Er zijn zeer weinig studies die het directe verband tussen voedselinname en activatie van BAT aantonen. Alleen enkele stoffen uit chili peper genaamd capsinoiden, blijken een directe invloed op de activatie van BAT in de mens te hebben. Dit is tot nu toe maar in enkele studies aangetoond. Voor de rest lijkt voeding vooral indirect invloed op de activatie van BAT te hebben. Leptine en insuline die beide tijdens het nuttigen van een maaltijd afgegeven worden, lijken een belangrijke rol te spelen in de activatie van het sympathisch zenuwstelsel en daarmee van BAT. Hier heerst echter nog veel onduidelijkheid over. Er wordt vaak genoemd dat er meer specifiek onderzoek nodig is naar de relatie tussen BAT-activiteit en voeding.

Uit de literatuur blijkt verder dat BAT-activiteit zoals gemeten door middel van ¹⁸F-DG PET-CT-scans negatief correleert met een hoge BMI en hoog vetpercentage. Mensen die al te dik zijn, laten hierdoor een verminderde werking van BAT zien na activatie door kou. Dit is mogelijk te wijten aan toegenomen isolatie door de grote hoeveelheid WAT waar mensen met overgewicht en obesitas over beschikken, maar zou ook een onderliggende causale factor kunnen zijn geweest waardoor juist deze mensen obesitas ontwikkelden. Hoe dan ook lijkt de groep mensen die het meeste baat bij een toegenomen verbranding door BAT kan hebben, het minst van BAT te kunnen profiteren. BAT blijkt daarnaast vooral voor te komen in baby's, kinderen en jong volwassen personen. Naarmate de leeftijd toeneemt, lijkt de hoeveelheid BAT af te nemen. Hierdoor kan BAT vooral als anti-obesitas orgaan dienen in slanke jonge mensen, die door activatie van BAT preventief slank blijven.

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat er veel onduidelijkheid bestaat over een compensatoire voedselinname na activatie van BAT. Veel onderzoekers spreken over een mogelijke toename in voedselinname na verbranding door BAT in muizen, maar hebben dit nog nooit concreet onderzocht of erover gepubliceerd. Vanuit de literatuur is dus niet te concluderen of er een toename in voedselinname is, en of BAT na die mogelijke toename zelfstandig als anti-obesitas orgaan kan dienen. Het door ons uitgevoerde praktijkonderzoek geeft antwoord op deze vraag. De conclusies uit dit onderzoek beschrijven we in paragraaf 3.1.2.

3.1.2 Praktijkonderzoek

Muizen waarbij BAT geactiveerd wordt met een subthermoneutrale omgevingstemperatuur hebben zoals verwacht een hoger energieverbruik dan muizen waarbij BAT niet geactiveerd is. Daarnaast is gezien dat de muizen die meer energie verbruiken door geactiveerd BAT, compensatoir meer zijn gaan eten. Omdat BAT activatie in muizen zorgt voor een toegenomen energieverbruik, maar ook voor een nog grotere toegenomen compensatoire voedselinname en daardoor een toename in gewicht, kan verondersteld worden dat BAT activatie alleen door specifiek aandacht te besteden aan de energie-inname, zorgt voor het gewenste positieve effect op de energiebalans. Aangezien geactiveerd BAT zorgt voor een verhoogd energieverbruik, kan het activeren van BAT in combinatie met een energiebeperkt dieet daarentegen mogelijk zorgen voor een positief effect op de energiebalans. BAT is in dit opzicht dus een erg interessant middel voor de diëtetiek.

3.1.3 Eindconclusie

Alhoewel activatie van BAT in muizen en mensen het energieverbruik verhoogt, laat de muisstudie zien dat door kou geactiveerd BAT door een toename in de compensatoire voedselinname geen gunstig effect op de energiebalans heeft. Activatie van BAT, zonder aandacht te besteden aan de energie-inname, zal daardoor allerm minst zorgen voor gewichtsverlies.

3.2 Discussie en aanbevelingen

3.2.1 Discussie en aanbevelingen literatuuronderzoek

In het literatuuronderzoek waar de werking van BAT en de kennis over compensatoire voedselinname na activatie van BAT onderzocht zijn, komen een aantal discussiepunten aan het licht, die puntsgewijs beschreven worden. Daaruit hebben wij enkele aanbevelingen geschreven.

Wetenschappelijke artikelen

De complexiteit en actualiteit van het bruine vet leidt tot alsmaar vernieuwde aannames en ontdekkingen. De aannames die wij uit de literatuur hebben beschreven, kunnen hierdoor in de toekomst mogelijk achterhaald worden. Wij hebben gemerkt dat er zelfs in de korte periode van ons literatuuronderzoek nieuwe onderzoeken gepubliceerd werden die aannames uit recente onderzoeken onderuit haalden. Het is volgens ons dan ook erg belangrijk om het onderzoek naar de werking van BAT regelmatig te actualiseren naar de nieuwste inzichten. Daarnaast zijn een aantal van de onderzoeken die wij gebruikt hebben in de literatuurstudie, enkel toegepast op muizen. Hierdoor kan niet met zekerheid gezegd worden of het effect op mensen hetzelfde zal zijn. Hierover wordt in paragraaf 3.2.2 meer verteld.

Activeren van BAT door kou of voeding

Uit zowel het literatuuronderzoek als het praktijkonderzoek is gebleken dat BAT in zowel muizen als mensen geactiveerd wordt door blootstelling aan kou. Er wordt door sommige onderzoekers dan ook geadviseerd om de thermostaat in huis en op het werk een aantal graden lager te zetten of wat minder dikke kleding te dragen. In de Verenigde Staten worden dergelijke strategieën al toegepast, hier worden dikke werknemers dan in aparte, koudere ruimtes geplaatst tijdens het werk. Maar is dit wel een toegankelijk advies? Het is gebleken dat mensen de afgelopen jaren juist in steeds hogere omgevingstemperaturen verblijven. Kan er nu verwacht worden dat mensen plotseling in een koudere omgeving gaan verblijven? Kou wordt immers gezien als onaangenaam. Wij denken dan ook

dat een dergelijk advies niet gemakkelijk door de diëtist te gebruiken is. Wij vinden het belangrijk om deze ethische discussie in ons onderzoek te noemen.

Activatie van BAT door voeding kan voor de diëtetiek interessant zijn. Wanneer er duidelijk wordt dat bepaalde voedingsmiddelen BAT in de mens kunnen activeren, kan de diëtist zijn of haar voedingsadviezen hier op aanpassen. Daarnaast zou de diëtist het compensatoire eetgedrag te gevolgen van BAT activatie kunnen monitoren en kunnen beperken doormiddel van het opstellen van een voedingsadvies. Zoals reeds beschreven, is de invloed van voeding op BAT-activatie in de mens nog erg onduidelijk, er is nog erg veel onderzoek nodig naar de invloed van voeding op de activatie van BAT.

Is ^{18}FDG de beste methode om BAT activiteit te visualiseren?

Uit ons literatuuronderzoek is gebleken dat er voor de huidige meetmethode naar substraat opname in BAT meestal gebruik wordt gemaakt van radioactief gelabeld glucose (^{18}FDG). Daarnaast blijkt uit het literatuuronderzoek dat mensen met overgewicht of obesitas een verminderde opname van ^{18}FDG in BAT vertonen. Dit zou volgens de literatuur kunnen komen door een betere warmte isolatie door WAT in mensen met overgewicht of obesitas. Echter door het feit dat mensen met overgewicht en obesitas ook vaker aan insulineresistentie lijden en daardoor een verlaagde glucose opname hebben in de lichaamscellen, kan niet met volle zekerheid gesteld worden of deze mensen over het algemeen een verminderde substraat opname in BAT hebben, of enkel minder ^{18}FDG opnemen. De conclusie dat mensen die aan overgewicht of obesitas lijden een verminderde BAT werking hebben is dus nog niet voldoende te onderbouwen, ondanks het feit dat lang niet alle personen met overgewicht of obesitas insulineresistentie hebben. Zoals beschreven, is er een vetzuurtracer ($^{18}\text{FTHA}$) ontwikkeld, deze geeft echter nog niet een even duidelijk beeld als het ^{18}FDG . Met de vetzuurtracer kan in de toekomst wellicht meer duidelijkheid gegeven worden over de activiteit van BAT in mensen met overgewicht of obesitas, omdat insulineresistentie bij de opname van vetzuren geen rol speelt. De verdere ontwikkeling van een goed werkende vetzuurtracer is van groot belang omdat het voor nieuwe inzichten over de vetzuurverwerking van BAT kan zorgen. Wanneer blijkt dat mensen met overgewicht of obesitas ook een verminderde opname van vetzuren in BAT hebben, kan BAT niet als anti obesitas orgaan gezien worden in mensen die reeds aan overgewicht of obesitas lijden. Doordat BAT in slanke mensen wel aantoonbaar werkt kan BAT voor slanke mensen wel gelden als preventief anti obesitas-orgaan waardoor mensen slank blijven. Het verder ontwikkelen van de vetzuurtracer is daarom erg belangrijk.

Energiebalans en anti-obesitas orgaan

In de literatuur wordt bijna alleen geschreven over de energieverbranding door geactiveerd BAT en amper gekeken naar de energie-inname na activatie van BAT. Maar mag er door enkel naar het energieverbruik door BAT te kijken, zonder naar de compensatoire toename in voedselinname gekeken te hebben wel over de positieve werking van BAT gesproken worden? Wij vinden van niet en het woord anti-obesitas orgaan is wat ons betreft te speculatief. Wij hebben met dit onderzoek naar de compensatoire energie-inname na activatie van BAT een aftrap gegeven voor mogelijke toekomstige onderzoeken. De discussie of geactiveerd BAT op zichzelf wel, of niet bijdraagt aan gewichtsverlies, willen we doormiddel van dit onderzoek aanwakken. Vervolgonderzoeken over dit onderwerp achten wij zeker nodig.

3.2.2 Discussie en aanbevelingen praktijkonderzoek

Na het uitvoeren van de muizenstudie die gericht was op het beantwoorden van de onderzoeksvraag zijn enkele discussiepunten en aanbevelingen naar voren gekomen die mogelijk meegenomen kunnen worden in vervolgonderzoeken.

Muis versus mens

Niet alle uitkomsten in proefdierstudies zijn te vertalen naar mensen. Het is dus mogelijk dat resultaten die wij tijdens ons praktijkonderzoek hebben gevonden, in de mens anders zullen zijn. Wel blijkt uit de literatuur dat mens en muis wat betreft de werking van bruin vetweefsel veel overeenkomsten vertonen. Het is echter erg lastig en volgens ons ethisch onverantwoord om een dergelijke studie op de mens uit te voeren. Dit achten wij niet ethisch omdat mensen simpelweg niet voor vier weken in de kou gezet kunnen worden om vervolgens drie dagen metingen te ondergaan. Wel zou er nagedacht kunnen worden over een studie die het effect van een tijdelijke temperatuurverlaging op de eetlust aantoonst.

Aantal muizen en tijdsduur van de interventie

Er is tijdens het praktijkonderzoek gebruik gemaakt van 15 muizen. Volgens onderzoekers van het LUMC was dit een voldoende aantal om een dergelijke studie uit te voeren. Wij verwachten dat een groter aantal muizen een betrouwbaarder beeld zou kunnen geven omdat in een grotere populatie uitschieters beter gecompenseerd kunnen worden. Daarnaast hebben de muizen ruim drie dagen in de metabole kooien gezeten en zijn er ruim drie dagen metingen uitgevoerd. Het was niet mogelijk langer gebruik te maken van de kooien omdat zij zeer frequent voor verschillende studies nodig zijn. Een langere tijdsperiode had wellicht nog duidelijkere en betrouwbaardere uitslagen kunnen verschaffen. Wij raden dan ook aan een langer durende vervolgstudie uit te voeren met een groter aantal muizen.

Het dieet van de muizen

Het dieet dat de muizen tijdens de interventie kregen, bestond uit een hoog vet dieet (45% vet) met een hoog caloriegehalte. Het is mogelijk dat dit dieet de data voor energie-inname beïnvloed heeft. Het is echter niet te bepalen of een dieet met een lagere caloriedichtheid ervoor gezorgd zou hebben dat de energie-inname na activatie van BAT lager zou zijn. Wij raden aan een gelijkende studie uit te voeren waarin niet alleen naar het effect van een hoog vet/hoog calorie dieet wordt gekeken, maar ook naar het effect van andere diëten als een normaal calorie dieet en een calorie-arm dieet. Daarnaast hadden alle muizen binnen ons experiment onbeperkt toegang tot voeding waardoor de muizen hun energie-inname zelf hebben kunnen bepalen. In een vervolg studie kan gekeken worden naar de effecten van gecontroleerd voeren (pair feeden) op het lichaamsgewicht na activatie van BAT.

Het wegen van de muizen

Het is enkel mogelijk om muizen voor en na de interventie te wegen. Wanneer muizen tijdens de interventie gewogen worden, raken zij gestrest en zijn de data die daarna worden verzameld niet meer betrouwbaar. Wij hebben tijdens onze studie dus geen data over het gewichtsverloop tussendoor kunnen verzamelen. Helaas is hier nog geen andere methode voor. Als dit in de toekomst wel mogelijk wordt, kan men een duidelijker beeld krijgen over het gewichtsverloop tijdens het onderzoek.

Beweging tijdens de interventie

Tijdens een dergelijke studie kan niet gemeten worden hoeveel kilocalorieën er verbrand worden door lichamelijke activiteit. Het aandeel van lichamelijke activiteit aan het energieverbruik kan dus niet bepaald worden. Er kan enkel gekeken worden naar de hoeveelheid die bewogen wordt in Arbitraire Eenheden (A.U.). Helaas kan hierdoor nooit met zekerheid bepaald worden welk aandeel beweging nu werkelijk had in het toegenomen energieverbruik. Wel is door de twee groepen muizen te vergelijken, een indruk verkregen over het aandeel van beweging op het energieverbruik. Het niet te verklaren actieve gedrag aan het begin van de meting, bij muizen in de 21°C kooien kan daarnaast invloed hebben gehad op het toegenomen energieverbruik binnen deze groep. Als dit in de toekomst wel mogelijk wordt, kan men een duidelijker beeld krijgen over het aandeel van de energieverbranding door beweging tijdens het onderzoek.

4. Bronnen

*	Literatuur
A1	¹ Fruhbeck, G., Becerril, S., Sainz, N., Garrastachu, P., Garcia-Velloso, M.J. BAT: a new target for human obesity? Trends Pharmacol Sci. 2009;30:387-96.
A1	² Schellekens, H., Dinan, T.G., Cryan, J.F. Ghrelin At the Interface of Obesity and Reward. 2013;91-285-323.
D	³ Hossain, P., Kavar, B., El Nahas, M. Obesity and diabetes in the developing world — a growing challenge. N Engl J Med. 2007;356:213–5.
A1	⁴ WHO (World Health Organisation) Fact sheets; <i>Obesity and overweight</i> . (Geüpdatet Maart 2013). Geraadpleegd via http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ . Geraadpleegd op 7-3-2013.
C	⁵ Haider, Y.M., Cosman, B.C. Obesity Epidemiology. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24(4): 205–10.
B	⁶ Spalding, K.L., Arner, E., Westermark, P.O., Bernard, S., Buchholz, B.A., Bergmann, O. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature. 2008;453(7196):783-7.
D	⁷ Whitney, E.N., Rolfes, S.R. Understanding nutrition. 11 th e.d. Belmont: Brooks/Cole; 2007
A1	⁸ Mann, T., Tomiyama, A.J., Westling, E., Lew, A.M., Samuels, B., Chatman, J. Medicare’s search for effective obesity treatments: diets are not the answer. Am Psychol. 2007;62(3):220–33.
A1	⁹ Nedergaard, J., Bengtsson, J., Cannon, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 293:E444-E452.
A1	¹⁰ Cannon, B., Nedergaard, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev. 2004;84(1):277–359.
C	¹¹ Virtanen, K.A., Lidell, M.E., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med. 2009;360: 1518–25.
B	¹² Cypess, A.M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A.B. et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med. 2009;360: 1509–17.
A1	¹³ Cannon, B., Nedergaard, J. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control. P Nutr Soc. 2009;68, 401-07.
A1	¹⁴ Chaudhri, O.B., Small, C.J., Bloom, S.R. The gastrointestinal tract and the regulation of appetite. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006;361:1187–209.
A1	¹⁵ Claessens – van Ooijen, A.M.J. Human thermoregulation: individual differences in cold induced thermogenesis. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht; 2008.
A1	¹⁶ Westerterp, K.R. (2004). Diet induced thermogenesis. Nutrition & Metabolism. 2004;1-5
A2	¹⁷ van Marken Lichtenbelt, W.D., Vanhomerig, J.W., Smulders, N.M., Drossaerts, J.M.A.F.L., Kemerink, G.J., Bouvy, N.D. et al. Cold activated Brown adipose tissue in healthy men. N Engl J

	Med.2009;360:1500-8.
A1	^{18.} Virtanen, K.A., van Marken Lichtenbelt, W.D., Nuutila, P. Brown adipose tissue functions in humans. <i>Biochim. Biophys. Acta.</i> 2013;1831(5):1004-8
A1	^{19.} van den Berg, S.A.A, van Marken Lichtenbelt, W.D., Willems van Dijk, K., Schrauwen, P. Skeletal muscle mitochondrial uncoupling, adaptive thermogenesis and energy expenditure. <i>Curr Opin Clin Nutr Metab Care.</i> 2011;14:243–49
A1	^{20.} Lowell, B.B., Spiegelman, B.M. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. <i>Nature.</i> 2000;404:652-60.
A1	^{21.} van Marken Lichtenbelt, W.D. Human Brown fat and obesity: methodological aspects. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2011;2;52.
B	^{22.} Cypess, A.M., Chen, Y., Sze, C., Wang, K., English, J., Chan, O. et al. Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue in vivo. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2012;109(25):10001–5
B	^{23.} Dauncey, M.J. Influence of mild cold on 24 hour energy expenditure, resting metabolism and diet induced thermogenesis. <i>Br J Nutr.</i> 1981;45:257-67.
A1	^{24.} Stock, M.J. Gluttony and thermogenesis revisited. <i>Int J Obes Relat Metab Disord.</i> 1999;23:1105–17.
A1	^{25.} Henry, S.L., Bensley, J.G., Wood-Bradley, R.J., Cullen-McEwen, L.A., Bertram, J.F., Armitage, J.A. White adipocytes: More than just fat depots. <i>Int J Biochem Cell Biol.</i> 2012;44(3):435-40
A1	^{26.} Saito, M. Brown Adipose Tissue as a Regulator of Energy Expenditure and Body Fat in Humans. <i>Diabetes Metab J.</i> 2013;37:22-29.
C	^{27.} Mathus-Vliegen, E.M.H. Voeding en gezondheid – streefgewicht bij obesitas niet realistisch; wel gezondheidswinst door matige stabiele gewichtsreductie. <i>Ned Tijdschr Geneesk.</i> 2003;147:1168-72.
B	^{28.} Ouellet, V., Labbé, S.M., Blondin, D.P., Phoenix, S., Guérin B., Haman, F. et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. <i>J Clin Invest.</i> 2012;122(2):545–52.
C	^{29.} Hill, J.O., Wyatt, H.R., Reed, G.W., Peters, J.C. Obesity and the environment: where do we go from here? <i>Science.</i> 2003;299(5608):853-5.
A1	^{30.} Hainer, V., Toplak, H., Mitrakou, A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? <i>Diabetes Care.</i> 2008;31:S269–S277
A1	^{31.} Pico, C., Oliver, P., Sanchez, J., Palou, A. Gastric leptin: a putative role in short term regulation of food intake. <i>Br J Nutr.</i> 2003;90(4):735-41.
A1	^{32.} Myers, M.G., Cowley, M.A., Munzberg, H. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. <i>Annu Rev Physiol.</i> 2008;70:537-56.
D	^{33.} Smet, F., Lambers, P. <i>Biochemie: Leerboek voor paramedici.</i> 6 th ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 1996.

A1	^{34.} Jazet, I.M., Pijl, H., Meijnders, E.A. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. <i>Neth J Med.</i> 2003;61(6):194-212.
A1	^{35.} Kershaw, E.E., Flier, J.S. Adipose tissue is an endocrine organ. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2004;89(6):2548-56
-	^{36.} Smith, RE. Thermogenic activity of the hibernating gland in the cold-acclimated rat. <i>Physiologist.</i> 1961;4:113-8
B	^{37.} Rothwell, N.J., Stock, M.J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. <i>Nature.</i> 1979;281:31-35.
A2	^{38.} Zingaretti, M.C., Crosta, F., Vitali, A., Guerrieri, M., Frontini, A., Cannon, B. et al. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. <i>FASEB J.</i> 2009;23:3113-20.
A2	^{39.} Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanebe, K., Yoneshiro, T. Nio-Kobayashi, J. et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: Effects of cold exposure and adiposity. <i>Diabetes.</i> 2009;58:1526-31.
B	^{40.} Orava, J., Nuutila, P., Lidell, M.E., Oikonen, V., Noponen, T., Viljanen, T. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. <i>Cell Metab.</i> 2011;14:272-9.
C	^{41.} Nedergaard, J., Bengtsson, T., Cannon, B. Three years with adult human brown adipose tissue. <i>Ann NY Acad Sci.</i> 2011;1212:E20-E36.
C	^{42.} Enerback, S. Human Brown Adipose Tissue. <i>Cell Metab.</i> 2010;11(4):248-52.
A1	^{43.} Lidell, M.E., Enerback, S. Brown adipose tissue – a new role in humans? <i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2010;6(6):319-25.
A1	^{44.} Lowell, B.B., Flier, J.S. Brown adipose tissue, β 3-adrenergic receptors, and obesity. <i>Annu. Rev. Med.</i> 1997;48:307-16.
B	^{45.} Hany, T.F., Gharehpapagh, E., Kamel, E.M., Buck, A., Himms-Hagen, J., van Schulthess, G.K. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> 2002;10:1393-8.
B	^{46.} Ma, S.W., Foster, D.O., Nadeau, B.E., Triandafillou, J. Absence of increased oxygen consumption in brown adipose tissue of rats exhibiting “cafeteria” diet-induced thermogenesis. <i>Can J Physiol Pharmacol.</i> 1988;66(11):1347-54.
B	^{47.} Ouellet, V. Routhier-Labadie, A., Bellemare, W., Lakhal-Chaieb, L., Turcotte, E., Carpentier, A.C. et al. Outdoor Temperature, Age, Sex, Body Mass Index, and Diabetic Status Determine the Prevalence, Mass, and Glucose-Uptake Activity of ¹⁸ F-FDG-Detected BAT in Humans. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2011;96(1):192-9
C	^{48.} Boon, M.R., Bakker, L.E.H., Meinders, A.E., van Marken Lichtenbelt, W.D., Rensen, P.C.N., Jazet, I.M. Bruin vet; Een lichaamseigen middel in de strijd tegen obesitas. <i>Ned Tijdschr Geneesk.</i> 2013;157:A5502

A1	^{49.} Richard, D., Monge-Roffarello, B., Chechi, K., Labbé, S.M., Turcotte, E.E. (2012) Control and physiological determinants of sympathetically mediated brown adipose tissue thermogenesis. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:36.
B	^{50.} Perkins, A.C., Mshelia, D.S., Symonds, M.E., Sathekge, M. Prevalence and pattern of brown adipose tissue distribution of 18F-FDG in patients undergoing PET-CT in a subtropical climatic zone. Nucl Med Commun. 2013;34(2):168-74
C	^{51.} Enerback, S. The origins of brown adipose tissue. N Engl J Med. 2009;360;19:2021-3
A2	^{52.} Boon, M.R., van der Horst, G., van der Pluijm, G., Tamsma, J.T., Smit, J.W., Rensen P.C. Bone morphogenetic protein 7: a broad-spectrum growth factor with multiple target therapeutic potency. Cytokine Growth Factor Rev. 2011;22:221-9.
A1	^{53.} Cannon, B., Nedergaard, J. Yes, even human brown fat is on fire! J Clin Invest. 2012;122(2):486–89.
A1	^{54.} Nedergaard, J., Cannon, B. UCP1 mRNA does not produce heat. Biochim Biophys Acta.2013;1831(5):943-9.
A2	^{55.} Fedorenko, A., Lishko, P.V., Kirichok, Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. Cell. 2012;151(2):400–13
A1	^{56.} Nedergaard, J., Cannon B. (2010). The changed metabolic world with human brown adipose tissue: Therapeutic visions. Cell Metabolism. 2010;11(4):268–72.
A2	^{57.} Tatsumi, M., Engles, J.M., Ishimori, T., Nicely, O., Cohade, C., Wahl, R.L. Intense (18)F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically. J Nucl Med. 2004;45:1189-93.
A2	^{58.} Mattson, C.L., Csikasz R.I., Chernogubova, E., Yamamoto, D.L., Hogberg, H.T., Amri, E. et al. β_1 -Adrenergic receptors increase UCP1 in human MADS brown adipocytes and rescue cold-acclimated β_3 -adrenergic receptor-knockout mice via nonshivering thermogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(6):E1108-18.
D	^{59.} Campbell, M.K., Farrell, S.O. Biochemistry. 6 th ed. Belmont: Brooks/Cole; 2008.
D	^{60.} Klaus, S. Adipose tissue. Austin; Landes bioscience. 2001. (Afbeelding). Geraadpleegd via http://www.landesbioscience.com/curie/images/chapters/Klaus4.jpg . Geraadpleegd op 25-3-2013.
D	^{61.} Schuit, F.C. Medische biochemie: moleculaire benadering van de geneeskunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2000.
D	^{62.} Leijnse, B. Biochemie van de mens. Amsterdam/Brussel: Elsevier; 1985.
D	^{63.} de Groef, B., Roels, P. De wetenschap van het leven: over eenheid in biologische diversiteit. Leuven: ACCU; 2009.
D	^{64.} Phoenix pharmaceuticals, Inc. Uncoupling Proteins Provide New Clue to Obesity's Causes. (Afbeelding). Geraadpleegd via http://www.phoenixpeptide.com/catalog/pnxfoget.php?id=pxnews_000000294&title=Compound&sum=Function . Geraadpleegd op 14-03-2013

D	^{65.} Biochemica.chemischgoedje. Electron transport keten. 2006. (Afbeelding). Geraadpleegd via http://biochemica.chemischgoedje.nl/artikel.php?artikelid=34 . Geraadpleegd op 14-03-2013
A1	^{66.} Morisson, S.F. Central Pathways Controlling Brown Adipose Tissue Thermogenesis. News Physiol Sci. 2004;19: 67-74.
A2	^{67.} Enriero, P.J., Sinnayah, P., Simonds, S.E., Garcia Rudaz C., Cowley, M.A. Leptin Action in the Dorsomedial Hypothalamus Increases Sympathetic Tone to Brown Adipose Tissue in Spite of Systemic Leptin Resistance. J Neurosci. 2011;31(34):12189-97.
B	^{68.} Commins, S.P., Watson, P.M., Frampton, I.C., Gettys, T.W. Leptin selectively reduces white adipose tissue in mice via a UCP1-dependent mechanism in brown adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280:E372-E377.
A1	^{69.} Scott, R., Tan, T., Bloom, S. Gut hormones and obesity: Physiology and therapies. Vitam Horm. 2012;91:143-72
A2	^{70.} Yoneshiro, T., Aita, S., Kawai, Y., Iwanaga, T., Saito, M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. Am J Clin Nutr. 2012;95(4):845-50.
A2	^{71.} Josse, A.R., Sheriffs, S.S., Holwerda, A.M., Andrews, R., Staples, A.W., Philips, S.M. Effects of capsinoids ingestion on energy expenditure and lipid oxidation at rest and during exercise. Nutr Metab. 2010;7:65.
A2	^{72.} Snitker, S., Fujishima Y., Shen H., Ott, S., Pi-Suner, X., Furuhashi, Y. et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. Am J Clin Nutr. 2009;89:45–50.
B	^{73.} Kawabata, F., Inoue, N., Yazawa, S., Kawada, T., Inoue, K., Fushiki, T. Effects of CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, in decreasing the body weight and suppressing body fat accumulation by sympathetic nerve activation in humans. Biosci Biotechnol Biochem. 2006;70(12):2824–35.
A1	^{74.} Birerdinc, A., Jarrar, M., Stotish, T., Randhawa, M., Baranova, A. Manipulating molecular switches in Brown adipocytes and their precursors: A therapeutic potential. Prog Lipid Res. 2012;52:51-61.
A1	^{75.} Vosselman, M.J., van Marken Lichtenbelt, W.D., Schrauwen, P. Energy dissipation in Brown adipose tissue: From mice to men. Mol Cell Endocrinol. 2013;13:162-7
A1	^{76.} Whittle, A. Searching for ways to switch on brown fat. Are we getting warmer? J of mol endo. 2012;49, 79–87.
A1	^{77.} Johnson, F., Mavrogianni, A., Ucci, M., Vidal-Puig, A., Wardle, J. Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases to population increases in obesity. Obes Rev. 2011;12:543–51.
A1	^{78.} Cottrell, E.C. Ozanne, S.E. Early life programming of obesity and metabolic disease. Physiol Behav. 2008;94(1):17-28
A2	^{79.} Van Klinken, J.B., Van den Berg, S.A.A., Havekes, L.M., Willems van Dijk, K. Estimation of activity related energy expenditure and resting metabolic rate in freely moving mice from indirect

	calorimetry data. PloS One. 2012;7(5):e36162.
-	^{80.} CBO, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. <i>Handleiding EBRO, bijlage A. Levels of evidence. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies</i> . Utrecht: CBO. 2007. Geraadpleegd via: www.cbo.nl/Downloads/1250/EBRO_handleiding.pdf . Geraadpleegd op 29-03-2013.

* Bronnen zijn waarmogelijk geklasseerd op de level of evidence, via de huidige CBO richtlijnen. ^{80.}

Bijlage 1 Lijst van gebruikte afkortingen:

Er is voor Engelse afkortingen gekozen wanneer deze toepasselijker waren.

ADP	Adenosinedifosfaat. Energie arme vorm van ATP.
ATP	Adenosinetrifosfaat. De belangrijkste energiebron in veel organismen.
BAT	Brown Adipose Tissue (Bruin vetweefsel). Kan na activatie warmte produceren.
BMP7	Bone Morphogenetic Protein 7 (Botmorfogenetisch eiwit 7). Specifiek eiwit dat voor groei van BAT kan zorgen.
BMI	Body Mass Index. Index voor iemands gewicht in verhouding tot lichaamslengte.
cAMP	Cyclisch adenosinemonofosfaat. Secundaire signaal overbrenger binnen de cel.
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan. Richtlijnen voor de level of evidence van de literatuur.
CIT	Cold Induced Thermogenesis (Kou geïnduceerde thermogenese). Zorgt door kou voor thermogenese.
CO ₂	Koolstofdioxide.
CoA	Co-enzym A.
DIT	Diet Induced Thermogenesis (Dieet geïnduceerde thermogenese). Zorgt door voeding/energie-inname voor warmte ontwikkeling.
DEC	Dierenexperimentele commissie. Keurt dierenexperimenten binnen het LUMC.
et al.	En anderen. Wanneer literatuur meerdere schrijvers bevat, kan na de eerste naam et al. gebruikt worden. Of; Wordt gebruikt in plaats van meerdere schrijversnamen, na de eerste naam.
FADH ₂	Flavin adenine dinucleotide dihydrogen. Biochemische elektronendrager.
¹⁸ F _{FDG} PET-CT	¹⁸ fluordeoxyglucose positronemissietomografie-computertomografie. Gelabeld glucose kan in de combinatie van scans gevolgd worden en wordt zichtbaar bij opname.
¹⁸ F _{THA} PET-CT	¹⁸ fluoro-6-thia-heptadecanoic acid positronemissietomografie-computertomografie. Gelabeld vetzuur kan in de combinatie van scans gevolgd worden en wordt zichtbaar bij opname.
H ⁺	Waterstof ion
H ₂ O	Water
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum.
Myf5	Myogenic factor 5 (eiwit dat een sleutelrol speelt in de aanmaak van spier en BAT weefsel)
Myf5 ⁺	Myogenic factor 5 positief
Myf5 ⁻	Myogenic factor 5 negatief
n=	Number is. (Aantal is). Aanduiding voor het aantal gebruikte proefpersonen of – dieren.
NADH	Gereduceerd nicotinamide adenine dinucleotide. Biochemische elektronendrager.
O ₂	Zuurstofgas.
SEM	Standard error of the mean. Standaard afwijking van het gemiddelde.
SNS	Sympatic nerve system. (Sympathisch zenuwstelsel). Deel van het autonome zenuwstelsel dat de organen zodanig beïnvloedt dat het lichaam arbeid kan verrichten.
T3	Trijoodthyronine. Een hormoon van de schildklier.
UCP-1	Uncoupling protein-1 (ontkoppelingseiwit-1). Zet energie om in warmte in BAT
V O ₂	Volume van zuurstof dat wordt gebruikt door het lichaam.
V CO ₂	Geproduceerde hoeveelheid koolstofdioxide van het lichaam dat wordt uitgeademd.
WAT	White Adipose Tissue (Wit vetweefsel).

Bijlage 2 declaratie muizenvoeding

Open formula purified diets for lab animals



Product Data - D12451

Report ▶ Repeat ▶ Revise

Description

Rodent Diet with 45% kcal% fat.

Used in Research

Fatty Liver
Inflammation
Obesity
Diabetes

Packaging

Product is packed in 12.5 kg box.
Each box is identified with the product name, description, lot number and expiration date.

Lead Time

IN-STOCK.
Ready for next day shipment.

Gamma-Irradiation

Yes. Add 10 days to delivery time.

Form

Pellet, Powder, Liquid

Shelf Life

Most diets require storage in a cool dry environment. Stored correctly they should last 6 months.

Control Diets

D12450B, D12450H, D12450K

Formula

Product #D12451	gm%	kcal%
Protein	24	20
Carbohydrate	41	35
Fat	24	45
Total kcal/gm	4.73	100
Ingredient	gm	kcal
Casein, 30 Mesh	200	800
L-Cystine	3	12
Corn Starch	72.8	291
Maltodextrin 10	100	400
Sucrose	172.8	691
Cellulose, BW200	50	0
Soybean Oil	25	225
Lard*	177.5	1598
Mineral Mix S10026	10	0
DiCalcium Phosphate	13	0
Calcium Carbonate	5.5	0
Potassium Citrate, 1 H ₂ O	16.5	0
Vitamin Mix V10001	10	40
Choline Bitartrate	2	0
FD&C Red Dye #40	0.05	0
Total	858.15	4057

Formulated by E. A. Ulman, Ph.D., Research Diets, Inc., 8/26/98 and 3/11/99.

*Typical analysis of cholesterol in lard = 0.72 mg/gram.
Cholesterol (mg)/4057 kcal = 127.8
Cholesterol (mg)/kg = 148.9

Opleiding Voeding en Diëtetiek
 Johanna Westerdijkplein 75
 2521 EN Den Haag

Beoordelingsformulier Afstudeeropdracht

Versie Opdrachtgever

Naam Opdrachtgever: *drs. Mariette Boon*
 Naam Student(en): *Jens Verjaal en Roberto van Ginneel*
 Titel Afstudeeropdracht:
 Datum: *7 juni 2013*

Proces

	uitstekend	goed	voldoende	onvoldoende
Er is inzet en enthousiasme getoond	X			
Er is zelfstandig gewerkt	X			
Er is initiatief getoond	X			
Het probleem is professioneel aangepakt	X			
De uitwerking is volgens planning verlopen	X			
Afspraken zijn nagekomen	X			
Er is positief omgegaan met feedback	X			

Cijfer proces (50%) *9..*

Product

	uitstekend	goed	voldoende	Onvoldoende
Er wordt antwoord gegeven op de onderzoeksvraag	X			
Het antwoord is onderbouwd vanuit de literatuur	X			
De gehanteerde methodiek is goed beschreven	X			
De methodiek past bij de onderzoeksvraag	X			
Er is sprake van een creatieve aanpak	X			
Het gebruik van de Nederlandse taal is correct		X		
De vormgeving is adequaat	X			
Het eindresultaat is bruikbaar in de praktijk	X			

Cijfer product (50%) *9..*

Cijfer proces (50%) <i>9..</i>	
Cijfer Product (50%) <i>9..</i>	
Voorstel voor cijfer <i>9</i>	

Eventuele Toelichting

Zeer gemotiveerde en hardwerkende studenten. Hebben zich in korte tijd een uitstekende wetenschappelijke visie eigen gemaakt en verschaften waardevolle input. Ben zeer onder de indruk!

M. Boon