

Plantaardige voeding, PPAR en de menselijke gezondheid

Het eiwit PPAR is de vetreceptor in het menselijk lichaam. Onverzadigde plantaardige vetzuren binden goed aan PPAR. Het mechanisme dat vervolgens op gang komt, werkt mogelijk beschermend tegen hart- en vaatziekten en bij overgewicht.

In de kern van een biologische cel komt het eiwit PPAR voor. PPAR staat voor 'peroxisome proliferator activated receptor' en van die vier woorden is alleen het laatste woord, 'receptor', nog echt relevant. De eerste drie woorden stammen uit de tijd dat de PPAR ontdekt werd, toen men het eiwit alleen geactiveerd zag worden door zogeheten peroxisome proliferatoren. Inmiddels is de term PPAR onnauwkeurig geworden, omdat de biologische wetenschap ontdekt heeft dat er meer stoffen zijn die PPAR activeren.

PPAR fungeert in de celkern dus als receptor, als ontvanger. Zodra zich daar een stof aan bindt, komt de cel in actie: de DNA-transcriptie komt op gang en daarmee een heel biologisch proces. Dr.ir. Sander Kersten werkt op de afdeling Humane Voeding van de Wageningen Universiteit en heeft veel onderzoek gedaan naar PPAR. Hij legt uit welke stoffen zich precies aan PPAR binden: 'PPAR is een factor in het menselijk lichaam waar vetzuren zich aan binden. Vetzuren zijn vetachtige stoffen in de voeding en door binding aan PPAR zetten deze vetzuren genen in de cel aan of uit. PPAR is daarom kort gezegd verantwoordelijk voor de effecten van vetten uit de voeding op het genoom. Behalve op vetzuren reageert de receptor ook op farmaca.'

Alfa en gamma

De vetreceptor PPAR reageert op vetzuren uit de voeding, maar omdat PPAR in verschillende soorten cellen voorkomt, verschilt het effect van de binding. Er worden dan

ook verschillende PPAR's onderscheiden. Kersten: 'Er zijn drie vormen van PPAR: alfa (α), bèta (β) en gamma (γ). Van de eerst- en de laatstgenoemde is het meest bekend. PPAR-gamma zit in de cellen van vetweefsels en stimuleert de vetvorming, de vetaanwas van de cel. Muizen waarbij PPAR-gamma ontbreekt, vormen dan ook geen vetcellen. PPAR-gamma zorgt dus voor de vetopslag in de vetweefsels. PPAR-alfa zit in andere organen, die vet als energiebron hebben. Voorbeelden zijn de lever, de darm, spieren en het hart. PPAR-alfa activeert in die cellen de afbraak van vetten.'

In de vetcellen stimuleert PPAR dus de vetopslag, maar in bijvoorbeeld levercellen juist de vetverbranding. Hiertoe moet de PPAR zelf eerst geactiveerd worden door vetzuren. Het zijn met name de onverzadigde vetzuren die

Onverzadigde vetzuren via PPAR-alfa goed bij obesitas

voor de genoemde celfuncties zorgen. Onverzadigde vetzuren binden goed aan PPAR, of liever gezegd: ze binden anders dan verzadigde vetzuren. Kersten: 'De rol van de verzadigde vetzuren wordt nog onderzocht. Mogelijk

is het zo dat PPAR door verzadigde vetzuren minder goed geactiveerd wordt. Ook is het mogelijk dat PPAR anders geactiveerd wordt door verzadigde vetzuren dan door onverzadigde vetzuren. Onze hypothese is dat beide vetzuren PPAR activeren, maar op een andere manier, ze zetten andere genen aan en uit.'

Onverzadigde vetzuren

Door de binding van onverzadigde vetzuren aan PPAR gaan cellen op een bepaalde manier werken. Zijn de on-



Dat onverzadigde vetzuren via de PPAR-vetreceptor een positieve werking hebben op obesitas en hart- en vaatziekten is heel aannemelijk.

verzadigde vetzuren om die reden ook goed voor de menselijke gezondheid? Kersten: 'In het verleden is heel veel onderzoek gedaan naar onverzadigde vetten. Op een aantal parameters scoren ze positief, zoals het cholesterolgehalte. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt ook een positieve invloed op andere ziekten. Er zijn allerlei onverzadigde vetten, uit plantaardige oliën en uit vette vis, met verschillende effecten. Maar de invloed van onverzadigde vetten is in alle gevallen positief in vergelijking met die van verzadigde vetten, die in bijvoorbeeld melk en vlees voorkomen. De vraag is nog niet beantwoord wat de precieze rol van PPAR in dit hele verhaal nu is. Zo ver is het onderzoek nog niet. Maar dát onverzadigde vetzuren via PPAR een positieve werking hebben op obesitas en hart- en vaatziekten is wel heel aannemelijk.'

Dat onverzadigde vetzuren via PPAR-alfa goed zijn bij obesitas, lijkt evident. Door de binding worden de cellen im-

mers aangezet tot vetverbranding. Maar is het tegelijkertijd niet zo dat diezelfde vetzuren via PPAR-gamma andere cellen juist activeren tot het opslaan van vet? Kersten: 'Vetzuren activeren inderdaad beide receptoren, terwijl je medicijnen goed kunt richten op één bepaalde PPAR. De vetopslag in vetweefsel moet echter niet als negatief worden gezien wanneer daarmee voorkomen wordt dat het vet zich gaat stapelen in het hart, de spieren en de lever.' 'Een ander gunstig effect van activatie van PPAR door onverzadigde vetzuren zou de remming van de groei van ontstekingscellen kunnen zijn', vervolgt Kersten. De laatste tijd is duidelijk geworden dat in vetweefsels niet alleen vetcellen zitten die zijn opgevuld met olie, maar ook andere cellen. Die andere cellen zijn ontstekingscellen, zij nemen in aantal toe bij het dikker worden en zorgen dat vetweefsel ontstoken raakt. Bij een infectie is een ontsteking goed, maar op langere termijn is een ontsteking on-

Fasting Induced Adipose Factor (FIAF)

Een relatief nieuw onderzoeksterrein is dat naar FIAF. FIAF staat voor 'fasting induced adipose factor', een hormoon dat in de jaren negentig is ontdekt door dr. Sander Kersten en dat wordt aangemaakt in vetcellen en in de lever. Dit onderwerp staat los van PPAR, al zijn het wel onder andere de PPAR's en de vetzuren die de productie van het FIAF-eiwit aanzetten. Interessant aan FIAF is dat het een geheel nieuwe speler is in de beïnvloeding van het cholesterolgehalte van het bloed. Het eiwit wordt vooral bij vasten gestimuleerd, maar ook door onverzadigde vetten in de voeding gaat de FIAF-productie omhoog. We onderzoeken nu wat de consequenties zijn voor mensen. In dierstudies zijn tot nu toe twee effecten ontdekt. Bij muizen werd een verhoogde hoeveelheid triglyceriden in het bloed aangetroffen, maar ook een verhoogd HDL-cholesterolgehalte. We bestuderen nu of er bij mensen een verband is tussen de concentratie van FIAF enerzijds en die van triglyceriden en HDL-cholesterol anderzijds. Dit laatste zou goed nieuws kunnen betekenen in de strijd tegen hart- en vaatziekten.



Activatie van PPAR door onverzadigde vetzuren kan de groei van ontstekingscellen remmen. In vetweefsels zitten niet alleen vetcellen gevuld met olie, maar ook andere cellen, zgn. ontstekingscellen. Zij nemen in aantal toe bij het dikker worden en zorgen dat vetweefsel ontstoken raakt. Bij dieren is aangetoond dat activatie van de PPAR de ontsteking in het vetweefsel remt.

gunstig. Bij dieren is nu aangetoond dat activatie van de PPAR die ontsteking in het vetweefsel remt.'

Hart- en vaatziekten

De activatie van PPAR door onverzadigde vetzuren zou ook beschermend kunnen werken tegen hart- en vaatziekten. Het complexe onderzoek daarnaar vindt plaats op allerlei deelgebieden. Kersten: 'Er zijn veel risicofactoren voor hart- en vaatziekten en veel biologische processen die daarmee te maken hebben. Zo is er het ontstaan van plaques aan de vaatwand, een ontstekingsproces. De ontsteking in het vetweefsel die bij obesitas optreedt, heeft ook gevolgen voor de plaquevorming. Als PPAR-alfa en PPAR-gamma inderdaad ontstekingsremmend zouden werken, kan dat een positief effect hebben op de plaquevorming. Dit is overigens moeilijk aan te tonen behalve in dieronderzoek, dus of het in de mens ook zo gaat, blijft de vraag.'

Kersten gaat door: 'Een ander deelaspect van hart- en vaatziekten is het oxideren van LDL-cholesterol. LDL-cholesterol is de cholesterolvorm die in plaques wordt opgenomen na oxidatie. Het is duidelijk dat die oxidatie moet worden geremd om opname in plaques te voorkomen. Ook hier zou PPAR een beschermende rol kunnen spelen. Maar er zijn misschien meer processen die de oxidatie van LDL-cholesterol tegengaan. Hetzelfde geldt in feite voor het

HDL-cholesterol. PPAR zorgt voor meer van dit cholesterol, waardoor het risico op hart- en vaatziekten verlaagd wordt. Maar ook bij HDL-cholesterol zijn er veel factoren en processen van invloed.'

'De rol van PPAR blijft dus onderwerp van onderzoek', besluit Kersten. 'Vooralsnog is alleen te zeggen dat onverzadigde vetzuren een positief effect hebben op hart- en vaatziekten en wellicht ook op obesitas en dat PPAR daar een zekere rol in speelt.'

Paul Poley

Literatuur

- 1 Kersten, S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *European Journal of Pharmacology* 2002; 440: 223-234.
- 2 Duval, C., Müller, M., Kersten, S. PPAR α and dyslipidemia. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007; 1771: 961-971.
- 3 Stienstra, R., Duval, C., Müller, M., Kersten, S. PPARs, Obesity, and Inflammation. *PPAR Research* 2007; article ID 95974, 10 pages.
- 4 Patsouris, D., Reddy, J.K., Müller, M., Kersten, S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Mediates the Effects of High-Fat Diet on Hepatic Gene Expression. *Endocrinology* 2006; 147 (3):1508-1516.