

Public summary of PhD-thesis of Fianne Lia Polly Sips

PhD-defense date: 03 July 2019

Wiskundige modellen van galzoutprocessen verklaren effecten van maagverkleining

Afgelopen jaren is duidelijk geworden dat galzouten een veel veelzijdigere rol in de stofwisseling hebben dan eerder gedacht, en is er meer aandacht gekomen voor de rol van galzouten in stofwisselingsziektes. Helaas is het niet gemakkelijk om de galzoutprocessen in beeld te brengen, omdat de circulatie snel en complex is, en er maar beperkt in het lichaam gemeten kan worden. Fianne Sips werkte in haar promotieonderzoek aan een oplossing. Ze ontwikkelde computermodellen die op basis van bloedmetingen kunnen zeggen wat de status is van de galzoutprocessen elders in het lichaam. Met de gepersonaliseerde modellen, kunnen patiënten met en zonder stofwisselingsziektes verder onderzocht worden.

Galzouten helpen bij het afbreken van vetten in de darmen, zodat het lichaam de vetten kan opnemen. Maar galzouten doen meer qua stofwisseling, is de afgelopen jaren duidelijk geworden. Ze hebben bijvoorbeeld ook invloed op de bacteriën in de dikke darm. Voor de behandeling van stofwisselingsaandoeningen, zoals diabetes type 2, is het daarom belangrijk om de rol van galzouten beter te begrijpen dan tot dusver mogelijk was.

Een interessant voorbeeld, is wat er gebeurt na een van de meest voorkomende operaties gericht op gewichtverlies, de Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB). Dit is een maagverkleining gecombineerd met een korte omleiding in de dunne darm, waardoor voedsel een stuk darm overslaat. Bij de RYGB wordt de patiënt al gezonder *voordat* het gewicht omlaag gaat, terwijl bij een dieet of maagverkleining alleen, de gezondheid van de patiënt vooruit gaat door het gewichtsverlies. Dit effect wordt in verband gebracht met veranderingen in de hormoonspiegel en de uitscheiding van verteringssappen die uniek zijn voor deze ingreep, waaronder een toename in de hoeveelheid galzouten in het bloed.

De precieze oorzaak van die toename, en de rol van galzouten in het positieve effect van de RYGB, was echter nog onbekend. Fianne Sips ontwikkelde daarom een serie wiskundige modellen van galzoutmetabolisme. Haar onderzoek was onderdeel van het EU-project RESOLVE, dat zich richt op metabole veranderingen die optreden bij ernstig overgewicht (het zogenaamde metaboolsyndroom).

Volgens het model komt de verhoogde concentratie galzouten door een combinatie van factoren. Een daarvan is de snelheid waarmee voedsel zich door de darmen voortbeweegt. Na de operatie is deze sterk veranderd, doordat voedsel niet wordt tegengehouden door de maag en een kortere route aflegt in het lichaam. Echter lijkt er ook een tweede cruciale factor aanwezig te moeten zijn, namelijk het wegvallen van de controle op de galzoutconcentratie. Onder normale omstandigheden reguleert het lichaam de galzoutpopulatie sterk, omdat goede vertering niet mogelijk is zonder galzouten. Na de operatie stijgen de concentraties echter, wat een indicatie is dat het complexe regulatienetwerk is veranderd.

In een grote studie aan het Amsterdam UMC wordt op dit moment het effect van RYGB in 1500 patiënten met metaboolsyndroom bestudeerd, waarbij er in het bijzonder naar de voorspelde rol van galzouten wordt gekeken. Met de gepersonaliseerde variant van het computermodel, dat werkt aan de hand van galzoutconcentraties in het bloed van individuele patiënten, kan verder worden gewerkt

naar een computermodel dat op individueel niveau kan voorspellen wat het effect van een behandeling is.

Title of PhD-thesis: Computational Modelling of bile acid and lipid metabolism. Supervisors: prof. dr. ir. Natal van Riel, TU/e, prof. dr. Peter Hilbers, TU/e.