



Vetweefsel: de oorzaak en de oplossing van chronische wonden

J.A. van Dongen *

Het onderhuidse vetweefsel kan gezien worden als een van de grootste organen van het lichaam en heeft verschillende functies, zoals het opslaan van energie, temperatuurregulatie, immuunmodulatie en regeneratie van weefsel (1). Dit geeft aan dat vetweefsel een significante rol speelt in het alledaags functioneren van ons lichaam. Helaas is er geen positief verband te vinden tussen de hoeveelheid vetweefsel en de mate waarin we functioneren. Ondanks dit gegeven is er de laatste jaren een forse toename van het aantal mensen met overgewicht dan wel obesitas.

De cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek liegen er niet om; in 2017 leed 50% van de Nederlanders aan zwaarlijvigheid waarvan 14% kampte met obesitas (BMI > 30). Overgewicht leidt tot allerlei gezondheidsproblemen waaronder het ontstaan van chronische wonden. Deze wonden ontstaan vaak op de onderste extremiteiten doordat daar de mechanische druk op de huid en het onderhuidse vetweefsel het grootst is. Daarnaast gaat overgewicht vaak gepaard met co-morbiditeit, zoals diabetes mellitus type 2. Diabetes mellitus type 2 leidt weer tot versuikering van de bloedvaten en de extracellulaire matrix in het vetweefsel, wat zorgt voor een verminderde doorbloeding naar een wondbed waardoor een wond minder snel geneest (2,3). Verder lijden patiënten met type 2 diabetes vaak aan neuropathie waardoor ze beginnende wonden niet voelen en hier gedurende een langere periode mee blijven lopen.

Transplanteren van vetweefsel (lipofilling)

Ondanks dat het vetweefsel een belangrijke rol speelt in het ontstaan en in stand houden van wonden, lijkt het vetweefsel ook onderdeel te kunnen zijn van de oplossing van dit chronische probleem. Door middel van het transplanteren van vetweefsel, oftewel lipofilling, kan de wondgenezing namelijk versneld worden (4). Ondanks het feit dat lipofilling al decennia gebruikt wordt binnen de geneeskunde is pas zeer recent ontdekt dat lipofilling meer is dan alleen een manier om het verlies van volume op te vullen (5). Lipofilling werd voor het eerst beschreven in 1893 door Gustav Neuber (6). Gustav Neuber gebruikte vetweefsel om het verlies van volume te herstellen door traumatische events of aangeboren afwijkingen. In de eerste jaren werd het vetweefsel verkregen middels het letterlijk eruit snijden van een stuk vet. Op dezelfde manier werd het vet ook aangebracht in het gewenste gebied, zoals het gezicht. Dit resulteerde logischerwijs in twee

grote littekens: een litteken op de plek van het verwijderen van het vetweefsel alsmede een litteken in het gebied waar het vetweefsel werd aangebracht. Het duurde enige tijd voordat Arpad en Giorgio Fischer in 1975 de eerste spuiten en canules ontwikkelden die de basis creëerde voor de huidige liposuctie- en lipofillingtechniek (7). Doordat de techniek van het oogsten van het vetweefsel door negatieve druk middels een liposuctiecanule weinig schade aanbracht aan de donorsite werd de lipofillingbehandeling steeds interessanter voor esthetische doeleinden. Echter, het gebruik van vetweefsel bleef lange tijd impopulair gezien het volumebehoud na transplantatie zeer wisselend was tussen de ene en de andere patiënt. Dat veranderde toen Patricia Zuk in 2001 ontdekte dat er stamcellen in het vetweefsel bleken te zitten (8). Zij toonde aan dat deze cellen via een enzymatische behandeling te isoleren waren en dat deze cellen de potentie hadden om te differentiëren in andere cellijnen (8). Het enzymatisch losmaken van deze cellen en later toevoegen aan de lipofilling zou daarmee in theorie het volumebehoud na transplantatie kunnen vergroten door differentiatie van deze stamcellen in volwassen adipocyten. Tot op heden is het nog onduidelijk of het toevoegen van stamcellen aan lipofilling zorgt voor een beter behoud van het volume na transplantatie, ondanks vele studies (9,10)

Echter, er moet wel een kanttekening geplaatst worden bij de terminologie 'stamcellen', gezien deze cellen geen echte stamcellen zijn zoals embryonale stamcellen. De vetstamcellen zijn eigenlijk voorlopercellen die slechts in een beperkt aantal cellijnen kunnen delen en niet het oneindige leven hebben. Toch wordt de term 'vet stamcel' nog veelvuldig gebruikt door klinici omdat het een makkelijke benaming is die meer sexy klinkt dan de juiste benaming 'stromale cel'. Daarnaast is het woord stamcel onlosmakelijk verbonden aan de embryonale stamcel die staat voor het begin van het leven en daarom ook iets magisch heeft.

In de jaren na de ontdekking van de stromale cellen lieten verschillende onderzoeksgroepen zien dat deze stromale cellen niet alleen in andere cellen konden differentiëren, maar dat zij ook allerlei factoren uitscheiden die verschillende processen in het lichaam kunnen stimuleren, zoals angiogenese of remodeling van extracellulaire matrix of juist processen kunnen remmen zoals, ontstekingen (11). Al deze processen spelen een belangrijke rol in de fysiologie van de wondgenezing.

Studies

Verschillende prospectieve studies hebben inmiddels aangetoond dat getransplanteerd vetweefsel in de vorm van lipofilling de wondgenezing kan versnellen bij chronische wonden van verschillende origine, zoals diabetes wonden, posttraumatische wonden of wonden op basis van perifeer arterieel vaatlijden (12-19). Een van de meest uit het oog springende studies is de studie van Stasch et al. uit 2015 (19). Stasch behandelde 25 patiënten met niet-helende chronische wonden van minimaal twee maanden oud middels uitgebreid debridement en vervolgens lipofilling. Van de 25 chronische wonden gingen er 22 dicht na gemiddeld 68 dagen en na 4 weken waren de wonden gemiddeld 50% afgenomen in grootte (19). Alle andere studies laten soortgelijke resultaten zien met een zeer laag aantal van kleine complicaties, zoals infecties en hematomen.

Conclusie en bewijs

Ondanks dat het gebruik van lipofilling voor chronische wonden nog in een experimentele fase zit, lijkt het in de toekomst een plek te hebben in de behandelcascade van chronische wonden. Echter, om de conclusie te trekken dat lipofilling de oplossing is voor het probleem van chronische wonden is te voorbarig. Daarentegen is lipofilling bij uitstek geschikt om de wondgenezing net dat extra zetje te geven wanneer conventionele wondzorg niet meer werkt, bijvoorbeeld in combinatie met perifere en crurale revascularisatietechnieken, zoals dotterprocedures. Crurale dotterprocedures zorgen ervoor dat de kleine vaten in de voeten en enkels voor een aantal weken open blijven staan waardoor genezing van een wond kan plaatsvinden. De toevoeging van lipofilling aan crurale revascularisatietechnieken kan er wellicht voor zorgen dat maximale genezing bereikt kan worden zolang de kleine vaten open staan. Hiermee kunnen uiteindelijk rigoureuze behandelopties, zoals amputaties, met grote maatschappelijke gevolgen voorkomen of uitgesteld worden.

Het gebruik van lipofilling als behandeling van chronische wonden lijkt veelbelovend, maar al het bewijs tot op heden is gebaseerd op retrospectieve of prospectieve studies zonder controlegroepen. Gedegen prospectieve gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies zijn nodig om

het effect van lipofilling op chronische wonden aan te tonen. Alleen op deze manier komen we verder in de behandeling van chronische wonden.

Literatuur

1. Freedman BR, Mooney DJ. **Biomaterials to Mimic and Heal Connective Tissues**. *Adv Mater* 2019;31(19):e1806695.
2. Voziyan P, Brown KL, Chetyrkin S, et al. **Site-specific AGE modifications in the extracellular matrix: a role for glyoxal in protein damage in diabetes**. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2014;52(1):39-45.
3. Peng Z, Yang X, Qin J, et al. **Glyoxalase-1 Overexpression Reverses Defective Proangiogenic Function of Diabetic Adipose-Derived Stem Cells in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice Model of Critical Limb Ischemia**. *Stem cells translational medicine*, 2017;6(1):261-71.
4. van Dongen JA, Harmsen MC, van der Lei B, et al. **Augmentation of Dermal Wound Healing by Adipose Tissue-Derived Stromal Cells (ASC)**. *Bioengineering (Basel)*, 2018; 5(4).
5. van Dongen JA, van Boxtel J, Harmsen MC, et al. **The Development of Facial Lipofilling from a Historical Point of View**. *Facial plastic surgery: FPS*, 2019;35(4):358-67.
6. Neuber G. **Fettransplantation**. *Chir Kongr Verhandl Deutsche Gesellschaft für Chir*, 1893;22:66.
7. Fischer A, Fischer G. **First surgical treatment for molding body's cellulite with three 5 mm incisions**. *Bull Int Acad Cosmet Surg*, 1976;3(35).
8. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. **Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies**. *Tissue engineering* 2001;7(2):211-28.
9. Peltoniemi HH, Salmi A, Miettinen S, et al. **Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: a prospective comparative study**. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*, 2013;66(11):1494-503.
10. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. **Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells**. *Aesthetic plastic surgery*, 2008;32(1):48-55;discussion 6-7.
11. Spiekman M, van Dongen JA, Willemsen JC, et al. **The power of fat and its adipose-derived stromal cells: emerging concepts for fibrotic scar treatment**. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2017.
12. van Abeelen MH, Ulrich DJ. **Lipofilling of skin contour defects in a leaking stoma: a new method to solve a difficult problem**. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 2015;68(1):139-40.
13. Bene MD, Pozzi MR, Rovati L, et al. **Autologous fat grafting for scleroderma-induced digital ulcers. An effective technique in patients with systemic sclerosis**. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefasse*, 2014;46(4):242-7.
14. Caviggioli F, Klinger FM, Vinci V, et al. **Treatment of chronic posttraumatic leg injury using autologous fat graft**. *Case reports in medicine*, 2012;2012:648683.
15. Cervelli V, Gentile P, Grimaldi M. **Regenerative surgery: use**

- of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic plastic surgery*, 2009;33(3):40-5.
16. Cervelli V, De Angelis B, Lucarini L, et al. **Tissue regeneration in loss of substance on the lower limbs through use of platelet-rich plasma, stem cells from adipose tissue, and hyaluronic acid.** *Advances in skin & wound care*, 2010;23(6):262-72.
 17. Cervelli V, Gentile P, De Angelis B, et al. **Application of enhanced stromal vascular fraction and fat grafting mixed with PRP in post-traumatic lower extremity ulcers.** *Stem cell research*, 2011;6(2):103-11.
 18. Klinger M, Caviggioli F, Vinci V, et al. **Treatment of chronic posttraumatic ulcers using autologous fat graft.** *Plastic and reconstructive surgery*, 2010;126(3):154e-5e.
 19. Stasch T, Hoehne J, Huynh T, **De Baerdemaeker R, Grandel S, Herold C. Debridement and Autologous Lipotransfer for Chronic Ulceration of the Diabetic Foot and Lower Limb Improves Wound Healing.** *Plastic and reconstructive surgery*, 2015;136(6): 357-66.

** Joris van Dongen, AIOS plastische chirurgie, afdeling Plastische Chirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht. PhD student, afdeling Pathologie & Medische Biologie en afdeling Plastische Chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Nederland.*