



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Insulin sensitivity : modulation by the gut-brain axis

Heijboer, A.C.

Citation

Heijboer, A. C. (2006, April 25). *Insulin sensitivity : modulation by the gut-brain axis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4370>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4370>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en conclusies

Het handhaven van constante glucose spiegels in het bloed is erg belangrijk voor de normale lichaamsfysiologie en in het bijzonder voor het centrale zenuwstelsel dat glucose als noodzakelijke brandstof gebruikt en geen endogene glucose voorraad heeft. Het hormoon insuline, uitgescheiden door de alvleesklier, is belangrijk bij het nauwkeurig reguleren van de glucose homeostase. Insuline remt de endogene glucose productie en stimuleert de glucose opname door perifere weefsels, zoals spier- en vetweefsel, en verlaagt daardoor glucose spiegels. In het geval van insuline resistentie zijn deze weefsels minder gevoelig voor de werking van insuline, wat gereflecteerd wordt door een verminderde remming van de endogene glucose productie en een verminderde remming van de glucose opname in de periferie bij gelijke insuline concentraties. In het begin zullen de beta cellen van de alvleesklier compenseren voor de insuline resistentie door de insuline secretie te verhogen. Echter, wanneer dit compensatoire mechanisme faalt, zullen hyperglycemie en type II diabetes volgen. Insuline resistentie is een dominant kenmerk van mensen met obesitas en type II diabetes. Zonder behandeling zal de hyperglycemie verergeren in de tijd, wat deze patiënten gevoelig maakt voor het ontwikkelen van secundaire complicaties.

Tot nu toe is er slechts een schaarse hoeveelheid data beschikbaar over de fysiologische regulatie van insuline gevoeligheid door voedingsstatus in interactie met gastrointestinale hormonen en de hersenen. De voedingsstatus lijkt effect te hebben op insuline gevoeligheid. Recente studies hebben intensieve interacties tussen darmhormonen en hersenkernen in de regulatie van voedselinname laten zien. De nucleus arcuatus in de hypothalamus lijkt hier een centrale rol bij te spelen. Aangezien nauwkeurige regulatie van de glucose homeostase essentieel is in tijden van voedselschaarste, hebben we ons in dit proefschrift geconcentreerd op de fysiologische modulatie van insuline gevoeligheid, met speciale aandacht voor de rol van voedingsstatus (vasten, hoog vet dieet), darmhormonen (PYY, ghrelin), de hersenen en darm-brein interacties.

Voedsel status en insuline gevoeligheid

Tijdens de nuchtere staat en langdurig vasten is het extreem belangrijk om glucose spiegels hoog genoeg te houden om de hersenen te laten functioneren. Tijdens vasten stijgt de lipolyse in vetweefsel, wat resulteert in een verhoogde toevoer van vrije vetzuren naar de lever en spierweefsel. In lever en spierweefsel kunnen de vetzuren of gebruikt worden voor β -oxidatie of worden opgeslagen als triglyceriden. In het geval van β -oxidatie transformeert de lever de vetzuren in ketonen, die als energiebron kunnen worden gebruikt door de hersenen. Als de vetzuropname groter is dan de β -oxidatie, zal een buitensporige triglyceriden-opslag de consequentie zijn. Bij obesitas zijn verhoogde vetzuurconcentraties en overmatige triglyceridenopslag geassocieerd met insuline resistentie. Vetzuurderivaten zijn liganden voor transcriptiefactoren zoals PPARs en SREBPs, die bekend staan om hun

vermogen de expressie van enzymen/eiwitten betrokken bij het glucose en lipiden metabolisme te veranderen. Deze transcriptiefactoren hebben effecten op de insuline gevoeligheid. Het effect van vasten op weefsel-specifieke insuline gevoeligheid was onbekend. Daarom hebben we de effecten bestudeerd van 16 uur vasten (langdurig vasten) versus 4 uur vasten (postprandiaal) op insuline gevoeligheid van lever en spier in wildtype muizen in vivo, in relatie met weefsel-specifieke triglyceridenstapeling en met veranderingen in mRNA expressie van transcriptie factoren en gerelateerde eiwitten betrokken bij glucose en lipiden metabolisme (**hoofdstuk 2**). Totale en lever-specifieke insuline gevoeligheid werden gemeten met behulp van een hyperinsulinemische euglycemische clamp, in combinatie met D- ^{14}C glucose infusie. Voor het meten van weefsel-specifieke insuline gevoeligheid werd gebruik gemaakt van 2-deoxy-D- ^3H glucose. Zestien uur vasten had geen effect op de hepatische insuline gevoeligheid met betrekking tot de glucose productie in de aanwezigheid van een verhoogde triglyceridenstapeling in de lever (71 ± 19 versus 12 ± 7 $\mu\text{g}/\text{mg}$ eiwit, $p < 0.01$). In spier echter, resulteerde vasten in een verhoogde insuline gevoeligheid met verhoogde glucose opname door de spier (4.0 ± 2.6 versus 1.3 ± 0.3 % glucose opname/g weefsel, $p < 0.01$), zonder veranderingen van triglyceride inhoud in spierweefsel (25 ± 7 versus 29 ± 13 $\mu\text{g}/\text{mg}$ eiwit, ns). In de lever resulteerde vasten in verhoogde mRNA expressies van genen die de gluconeogenese (PGC1 en PEPCK) en triglyceride synthese (PPAR γ , DGAT1 and DGAT2) promoten, maar in verlaagde mRNA expressies van genen die betrokken zijn bij glycogenolyse (GP) en vetzuursynthese (SREBP1c, FAS en ACC1). In spier resulteerde vasten in verhoogde mRNA expressies van genen die glucose opname (PGC1 en GLUT-4), als ook lipogenese (PPAR γ , FAS, ACC1, DGAT-1 and -2) en β -oxidatie (PPAR α) promoten. We concluderen uit deze studie dat 16 uur vasten geen hepatische insuline resistentie induceert, ondanks het veroorzaken van lever steatose, terwijl spier-specifieke insuline gevoeligheid verbetert zonder veranderingen in triglyceridenstapeling in de spier. Vasten induceert dus differentiële veranderingen in weefsel-specifieke insuline gevoeligheid en het is onwaarschijnlijk dat triglyceriden stapeling in lever en spier betrokken zijn bij deze veranderingen. Met betrekking tot de fysiologische relevantie van de verbetering van de spier-specifieke insuline gevoeligheid tijdens vasten, kunnen we speculeren dat dit mechanisme zou kunnen dienen als een extreem efficiënte manier om de perifere weefsels metabool gezien voor te bereiden op glucose opname zodra de volgende maaltijd komt en insuline spiegels gaan stijgen, om op deze manier glucose pieken na een maaltijd te voorkomen.

Hoog vet dieet, insuline gevoeligheid en de hersenen

Het westerse type dieet in onze huidige tijd bevat te veel vet. Dit hoog vet dieet is een risicofactor voor het krijgen van overgewicht, insuline resistentie en dus voor type II diabetes. Studies in ratten en honden op een hoog vet dieet laten de inductie van hepatische insuline resistentie als een vroege consequentie zien, wat later gevolgd wordt door insuline resistentie in de spier (1;2). De nucleus arcuatus integreert een groot aantal gedrags- en metabole aanpassingen aan voedselinname en gebrek aan voeding, wat nodig is om de energie homeostase te handhaven ondanks variaties in de beschikbaarheid van voedsel. Twee types neuronen in de nucleus arcuatus in hypothalamus zijn hoogst belangrijk voor de controle van deze processen: de eetluststimulerende neuronen die zowel AgRP als NPY tot uiting brengen, en de eetlustremmende neuronen die POMC/ α -MSH tot uiting brengen. α -MSH bindt aan en stimuleert melanocortine (MC) receptoren. Recente data van andere groepen en ook onze groep, laat zien dat het NPY/POMC circuit in de nucleus arcuatus betrokken is bij de modulatie van insuline gevoeligheid, onafhankelijk van de effecten van NPY/POMC op voedselinname.

Het effect van een hoog vet dieet op weefsel-specifieke insuline gevoeligheid in muizen en triglyceridenstapeling, in relatie tot veranderingen in mRNA expressie van NPY, POMC, AgRP en CART in de hypothalamus is onbekend. Wij bestudeerden daarom de effecten hierop van 2 weken hoog vet dieet in wildtype muizen (**hoofdstuk 3**). Totale en lever-specifieke insuline gevoeligheid werden gemeten met behulp van een hyperinsulinemische euglycemische clamp, in combinatie met D-[¹⁴C]glucose infusie. Voor het meten van weefsel-specifieke insuline gevoeligheid werd gebruik gemaakt van 2-deoxy-D-[³H]glucose. Twee weken hoog vet dieet liet hepatische insuline resistentie met betrekking tot de remming van de hepatische glucose productie zien ($35 \pm 20\%$ versus $61 \pm 23\%$, $p < 0.05$), in de aanwezigheid van verhoogde triglyceridenstapeling in de lever (32 ± 10 versus 12 ± 6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ eiwit, $p < 0.05$). Tijdens hyperinsulinemische omstandigheden was de totale glucose opname niet verschillend tussen de hoog vet gevoede groep en de controle groep (66 ± 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$ versus 59 ± 8 $\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$, ns), wat ook gereflecteerd werd door een onveranderde spier-specifieke glucose opname in de hoog vet gevoede groep vergeleken met de controle groep (1.3 ± 0.6 versus $1.3 \pm 0.3\%$ per g tissue). We zagen geen veranderingen in hypothalamische mRNA expressies van NPY, AgRP, POMC en CART in muizen na 2 weken hoog vet dieet vergeleken met controle muizen.

Uit deze studie kunnen we concluderen dat 2 weken hoog vet dieet in muizen mRNA expressies van NPY, AgRP, POMC of CART in de hele hypothalamus niet beïnvloedt, ondanks inductie van hepatische, maar niet perifere, insuline resistentie. Omdat in onze

studie mRNA expressies gemeten zijn in de gehele hypothalamus zonder regionale dissectie van de verschillende kernen, kunnen we de betrokkenheid van specifieke hypothalamische kernen in de regulatie van hepatische insuline resistentie tijdens een hoog vet dieet niet totaal excluderen. Bovendien hebben we geen expressie niveaus van relevante eiwitten gemeten. Meer onderzoek is nodig om de mogelijke rol van de verschillende specifieke hypothalamische kernen bij de regulatie van insuline gevoeligheid tijdens hoog vet dieet te evalueren.

Naast effecten op voedselinname, belemmert icv toediening van NPY ook acuut de capaciteit van insuline om de hepatische glucose productie te remmen. POMC lijkt ook betrokken te zijn bij de regulatie van insuline gevoeligheid. Chronische (7 dagen) icv infusie van α -MSH verbetert perifere en hepatische insuline gevoeligheid in ratten (3) en POMC overexpressie verbetert insuline resistentie in leptine deficiënte muizen(4). In deze laatste studies doen de effecten op insuline gevoeligheid zich voor in de aanwezigheid van een begeleidende reductie in voedselinname en vetmassa, wat het maken van een onderscheid tussen vermeende *directe* effecten van POMC/ α -MSH op insuline gevoeligheid en *indirecte* effecten via voedselinname en lichaamscompositie belet. Om de *directe* effecten van activatie van MC3/4 receptoren op de insuline gevoeligheid te documenteren, injecteerden we melanotan II (MTII), een agonist van deze MC3/4 receptoren, icv en kwantificeerden we hepatische en perifere insuline gevoeligheid van het glucose metabolisme in muizen zonder toegang tot voedsel (**hoofdstuk 4**). We hebben deze studie uitgevoerd in 24 uur gevaste muizen, die gedurende deze periode 3 keer een icv injectie kregen met MTII. Totale en lever-specifieke insuline gevoeligheid werden gemeten met behulp van een hyperinsulinemische euglycemische clamp, in combinatie met D- 3 H]glucose infusie. Een real-time PCR werd gebruikt om mRNA expressie van GLUT4 in spierweefsel te meten. Hepatische insuline gevoeligheid was onveranderd, aangezien hyperinsulinemie de hepatische glucose productie van MTII- en vehicle behandelde muizen met gelijke hoeveelheid remde ($45 \pm 27\%$ vs. $50 \pm 20\%$, ns). De glucose opname snelheid was echter significant hoger in MTII behandelde muizen (151 ± 20 vs. 108 ± 20 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$, resp., $p < 0.01$), in aanwezigheid van een verhoogde GLUT4 mRNA expressie in spier in de MTII behandelde groep vergeleken met de controle groep (307 ± 94 vs. 100 ± 56 %, $p < 0.01$).

Uit deze studie kunnen we concluderen dat activatie van centrale MC3/4 receptoren door MTII zorgt voor een verbetering van de insuline gevoeligheid met betrekking tot de totale glucose opname, onafhankelijk van voedselinname en lichaamsgewicht, terwijl er geen effect is op het vermogen van insuline om de endogene glucose productie te remmen. Deze observaties komen overeen met het concept dat steeds meer naar voren komt, dat neurale circuits, naast effecten op voedselinname, insuline gevoeligheid moduleren om metabole

condities aan te passen in het aangezicht van fluctuaties in beschikbaarheid van voedingmiddelen.

Gastrointestinale hormonen en insuline gevoeligheid

Gastrointestinale hormonen variëren afhankelijk van voedingsstatus en staan bekend om hun effect op voedselinname. Ter illustratie, PYY₃₋₃₆ concentraties zijn laag tijdens vasten en verhoogd in de gevoede staat, terwijl ghrelin concentraties hoog zijn na vasten en net voor de maaltijd pieken. Dienovereenkomstig remt PYY₃₋₃₆ voedselinname, terwijl ghrelin voedselinname stimuleert. Van gastrointestinale hormonen is bekend dat ze de eetlust kunnen beïnvloeden door de regulatie van neuropeptides in de hypothalamus. Aangezien deze neuropeptides insuline gevoeligheid kunnen beïnvloeden, zouden gastrointestinale hormonen ook betrokken kunnen zijn bij de regulatie van insuline gevoeligheid.

PYY₃₋₃₆

Aangezien PYY₃₋₃₆ de neuronale activiteit van NPY remt en die van POMC stimuleert, vroegen we ons af of PYY₃₋₃₆ insuline gevoeligheid kan verbeteren, onafhankelijk van de effecten op voedselinname en lichaamsgewicht. Daarom hebben we PYY₃₋₃₆ intraveneus geïnfuseerd en het glucose en lipidenmetabolisme gekwantificeerd tijdens een hyperinsulinemische euglycemische clamp in muizen die 2 weken een hoog vet dieet hadden gegeten (**hoofdstuk 5**). Om insuline gevoeligheid met betrekking tot het glucose metabolisme van de lever en de periferie te meten werd een hyperinsulinemische euglycemische clamp, in combinatie met radioactief gelabeld glucose en 2-deoxy-glucose, uitgevoerd. Om de insuline gevoeligheid met betrekking tot het vetzuurmetabolisme te meten werd ook een hyperinsulinemische euglycemische clamp, in combinatie met ¹⁴C palmitaat, uitgevoerd. PYY₃₋₃₆ verbeterde de door insuline geïnduceerde glucose opname (103.8 ± 10.9 vs. 76.1 ± 11.4 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$, respectievelijk, $p=0.001$). Dienovereenkomstig was glucose opname in spier en vetweefsel tijdens hyperinsulinemische condities hoger gedurende PYY₃₋₃₆ infusie, hoewel het verschil met de controle groep alleen statistische significantie bereikte voor spierweefsel (2.1 ± 0.5 vs. 1.5 ± 0.5 %/ g tissue, $p<0.05$). Daartegenover had PYY₃₋₃₆ geen effect op de capaciteit van insuline om de endogene glucose productie te remmen (62 ± 29 vs. $42 \pm 18\%$, ns). PYY₃₋₃₆ had ook geen effect op actie van insuline met betrekking tot het vetzuur metabolisme, wat aangeduid werd door gelijke lipolyse snelheden gedurende hyperinsulinemie (22.4 ± 12.3 vs. 21.3 ± 10.9 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$, ns) in dieren die met PYY₃₋₃₆ of vehicle zijn geïnfuseerd. Uit deze studie kunnen we concluderen dat PYY₃₋₃₆ de actie van insuline versterkt in muizen die op hoog vet dieet gehouden zijn, onafhankelijk van zijn effecten op voedselinname en lichaamsgewicht. In deze context blijkt PYY₃₋₃₆ voornamelijk effect te hebben op insuline gemedieerde glucose opname, terwijl het de actie van insuline

op de glucose productie grotendeels onbeïnvloed laat. Deze data suggereren dat PYY₃₋₃₆ of synthetische analogen van dit eiwit waardevolle middelen zijn in de strijd tegen insuline resistentie en type II diabetes mellitus.

De waarde van PYY₃₋₃₆ als een nieuw geneesmiddel hangt af van de duur van zijn effecten. Daarom hebben we onderzoek gedaan naar de lange termijn effecten van PYY₃₋₃₆ (toediening gedurende 7 dagen, of continu via subcutane minipompjes of intermitterend via subcutane injectie eenmaal per dag) op insuline gevoeligheid (**hoofdstuk 6**). Totale en lever-specifieke insuline gevoeligheid werden gemeten met behulp van een hyperinsulinemische euglycemische clamp, in combinatie met D-[¹⁴C]glucose infusie. Weefsel specifieke insuline gevoeligheid werd gemeten met behulp van 2-deoxy-D[³H] glucose infusie. Lange termijn toediening van PYY₃₋₃₆ leek geen nadelige of counterregulatorische effecten te hebben, aangezien lange termijn toediening dezelfde effecten liet zien als acute toediening, namelijk verhoogde perifere insuline gevoeligheid. Opmerkelijk genoeg was er geen verschil tussen continue en intermitterende toediening.

Ghrelin

Aangezien ghrelin zijn werking heeft in de hypothalamus, waar het NPY en orexine expressie stimuleert en POMC/ α -MSH expressie remt via activatie van de growth hormone secretagogue (GHS) receptor, vroegen we ons af of ghrelin effect zou kunnen hebben op insuline gevoeligheid via deze GHS receptor. Om onze hypothese te staven, hebben we vehicle, ghrelin en growth hormone releasing peptide 6 (GHRP-6, een specifieke agonist van de GHS receptor) intraveneus toegediend in wildtype muizen en insuline gevoeligheid gemeten (**hoofdstuk 7**). Tot voor kort werd geloofd dat acylatie van serine-3 van het ghrelin molecuul noodzakelijk zou zijn voor bioactiviteit. Recente data suggereren echter dat des-ghrelin ghrelin kan tegenwerken in de controle van de energie balans (5), en in vitro experimenten laten tegengestelde effecten van ghrelin en des-ghrelin op glucose productie in hepatocyten zien (6). Om de rol van des-ghrelin in de regulatie van energie fluxen verder te onderzoeken, hebben we de effecten van dit peptide in dezelfde context onderzocht. Totale en lever-specifieke insuline gevoeligheid werden gemeten met behulp van een hyperinsulinemische euglycemische clamp, in combinatie met D-[¹⁴C]glucose infusie. Weefsel specifieke insuline gevoeligheid werd gemeten met behulp van 2-deoxy-D[³H] glucose infusie. Hyperinsulinemie onderdrukte de endogene glucose productie significant minder in muizen die ghrelin kregen dan in de controles (controle: 71 \pm 11 %, ghrelin: 46 \pm 22 %, GHRP-6: 70 \pm 22 %; p<0.05). In tegenstelling, de glucose opname snelheid was significant hoger in de dieren die ghrelin ontvingen ten opzichte van de controle groep (controle: 59 \pm 8 μ mol/kg/hour, ghrelin: 77 \pm 16 μ mol/kg/hour, GHRP-6: 60 \pm 9 μ mol/kg/hour; p<0.05), wat in overeenstemming was met de insuline gemedieerde 2-DG opname in spier en vetweefsel,

welke hoger was in de met ghrelin behandelde dieren vergeleken met de controle groep (spier: control: 8.6 ± 4.4 ; ghrelin: 26 ± 21 ; GHRP-6: 7.1 ± 3.4 $\mu\text{mol/g}$ weefsel, $p < 0.05$), hoewel dit niet statistisch significant was in vetweefsel (vetweefsel: controle: 2.6 ± 1.7 ; ghrelin: 7.9 ± 11 ; GHRP-6: 3.6 ± 1.5 $\mu\text{mol/g}$ weefsel, $p = 0.09$). Met betrekking tot des-ghrelin was, gedurende de hyperinsulinemisch periode, de insuline gestimuleerde glucose opname en de weefsel specifieke glucose opname niet verschillend van de controle groep. Hyperinsulinemie onderdrukte, in tegenstelling, de hepatische glucose productie significant minder in dieren die des-ghrelin kregen dan in de controle dieren (47 ± 13 versus 71 ± 11 %, $p < 0.01$). Uit deze studie kunnen we concluderen dat ghrelin differentiele effecten heeft op weefsel-specifieke insuline actie, namelijk het verminderen van het vermogen om de endogene glucose productie te remmen, terwijl het de impact op de glucose opname versterkt. Deze effecten komen acuut voor en zijn niet secundair aan ghrelin's bekende effecten op voedselinname en lichaamsgewicht. De GHS receptor is waarschijnlijk niet de mediair van de metabole effecten van ghrelin. Des-ghrelin lijkt ook energie fluxen te moduleren en kan ghrelin tegenwerken tijdens de controle van het glucose metabolisme.

Conclusies

De nucleus arcuatus in de hypothalamus speelt een centrale rol in de regulatie van eetlust en voedselinname. Tijdens vasten veranderen de expressies van neuropeptiden in de nucleus arcuatus die betrokken zijn bij de regulatie van voedselinname: expressie van het eetluststimulerende neuropeptide NPY stijgt, terwijl de expressie van het eetlustremmende neuropeptide POMC daalt, wat resulteert in de stimulatie van voedselinname. In gevoede toestand stijgt de expressie van POMC en daalt de expressie van NPY, wat resulteert in remming van voedselinname.

Recente studies laten zien dat de hersenen de eetlust en voedselinname reguleren in samenspraak met het maag-darmstelsel. De uitscheiding van gastrointestinale hormonen in het bloed varieert afhankelijk van voedingsstatus. Tijdens vasten stijgt de uitscheiding van ghrelin, een activator van NPY neuronen en een remmer van POMC neuronen, terwijl de uitscheiding van PYY₃₋₃₆, een agonist van de presynaptische NPY Y2 receptor en daardoor een remmer van NPY neuronen en activator van POMC neuronen, vermindert, wat resulteert in een verhoogde voedselinname. In gevoede toestand worden tegenovergestelde effecten gezien.

Tot voor kort werd gedacht dat de regulatie van het glucose metabolisme het resultaat was van de samenspraak tussen lever, spier en vetweefsel met de alvleesklier en bijnieren, die glucoregulatorische hormonen produceren, met een hoofdrol voor insuline. Recentere studies echter veranderden deze 'perifere' blik naar een meer 'centraal' concept met een prominente rol voor de hersenen die de glucose homeostase reguleren. Recentere studies van Rossetti et

al laten zien, dat chronische blokkade van insuline receptor signalen in de hypothalamus resulteert in hepatische insuline resistentie van de glucose productie, terwijl bij acute verwijdering van insuline receptoren in de lever het effect van fysiologische hyperinsulinemie op de snelheid van de glucose productie niet verandert (7-9). Deze studies laten zien dat insuline actie in de hersenen noodzakelijk is voor een intacte glucose homeostase.

De studies die uitgevoerd zijn binnen dit proefschrift laten zien dat de hersenen niet alleen voedselinname reguleren, maar ook insuline gevoeligheid van het glucose metabolisme in de lever en perifere weefsels, zoals spier en vetweefsel (zie figuur 1), afhankelijk en onafhankelijk van voedingsstatus en waarschijnlijk via gerelateerde veranderingen in gastrointestinale hormonen. Op deze manier kan op ieder moment de weefsel-specifieke insuline gevoeligheid nauwkeurig worden gereguleerd, afhankelijk en onafhankelijk van voedingsstatus.

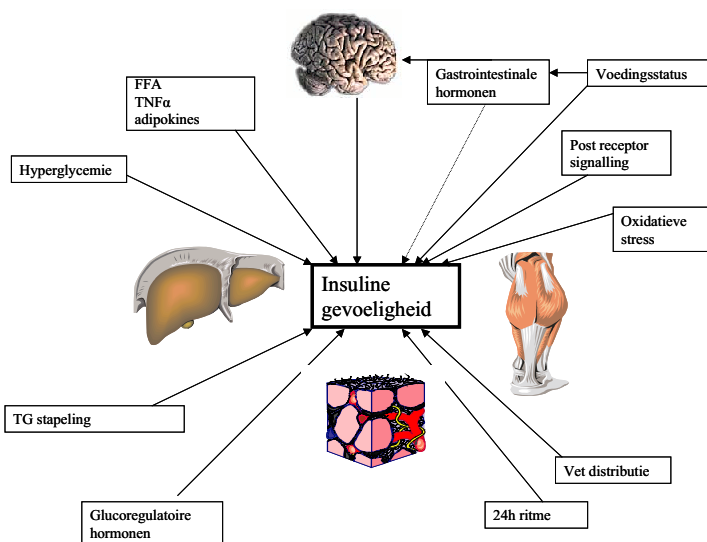
We hebben laten zien, dat vasten zelf resulteert in een verhoging van de spier-specifieke insuline gevoeligheid. Aangezien intraveneuze toediening van ghrelin in muizen ook een verhoogde spier-specifieke insuline gevoeligheid liet zien, kan worden gespeculeerd dat de effecten van vasten op de perifere insuline gevoeligheid gemedieerd worden door een verhoogde secretie van ghrelin, waarschijnlijk (gedeeltelijk) in samenspraak met de NPY/POMC neuronale circuits in de nucleus arcuatus. Interessant genoeg laten alle interventie studies, uitgevoerd door anderen en in dit proefschrift, weefsel-specifieke effecten van de verschillende interventies op insuline gevoeligheid zien. Van den Hoek et al lieten zien dat centrale infusie van NPY de insuline actie op hepatische glucose productie verminderde, zonder effecten op perifere insuline gevoeligheid (10). Centrale injecties van MTH (stimuleert het POMC pad), resulteerden in een verhoging van de perifere glucose opname zonder effect op hepatische insuline gevoeligheid. Intraveneuze toediening van ghrelin verhoogde de perifere insuline gevoeligheid, maar verlaagde de lever-specifieke insuline gevoeligheid. Intraveneuze infusie van PYY₃₋₃₆ verhoogde de perifere insuline gevoeligheid maar had geen effect op hepatische insuline gevoeligheid.

Aangezien, bijvoorbeeld, vasten en ghrelin de perifere insuline gevoeligheid verhogen, terwijl NPY, dat ook geactiveerd wordt door vasten, geen effect heeft op perifere insuline gevoeligheid, maar hepatische insuline resistentie veroorzaakt, kunnen de effecten van vasten en ghrelin op de perifere gevoeligheid niet slechts verklaard worden door de modulatie van NPY neuronen. Echter, de inductie van hepatische insuline resistentie door ghrelin zou (gedeeltelijk) het resultaat kunnen zijn van de activatie van NPY neuronen door ghrelin.

Hoewel anderen hebben laten zien dat de regulatie van voedselinname door gastrointestinale hormonen wordt gemedieerd door de hersenen, blijft dit speculatief voor de regulatie van insuline gevoeligheid in het lichaam. Receptoren van gastrointestinale

hormonen zijn overal in het lichaam te vinden, zowel centraal als perifeer. Uit de studies in dit proefschrift kunnen bovendien geen conclusies getrokken worden over de plaats van actie van gastrointestinale hormonen in het centrale zenuwstelsel. Er is meer onderzoek nodig, zoals perifere en centrale toediening van gastrointestinale hormonen in combinatie met blokkers van het NPY/POMC systeem en denervatie studies, om conclusies te trekken over de bijdrage van de hersenen en de plaats van actie in de hersenen met betrekking tot de regulatie van insuline gevoeligheid door veranderingen in concentraties gastrointestinale hormonen.

Aangezien glucose onontbeerlijk is als energiebron voor de hersenen, is de regulatie van voedselinname en insuline gevoeligheid van het grootst mogelijk belang voor de hersenen. Het is daarom niet verwonderlijk dat de hersenen zelf betrokken zijn bij de uiterst nauwkeurige regulatie van deze processen, om overleving veilig te stellen.



Figuur 1. Een rol voor gastrointestinale hormonen en de hersenen in de regulatie van insuline gevoeligheid

Reference List

1. Kim,SP, Ellmerer,M, Van Citters,GW, Bergman,RN: Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 52:2453-2460, 2003
2. Kraegen,EW, Clark,PW, Jenkins,AB, Daley,EA, Chisholm,DJ, Storlien,LH: Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* 40:1397-1403, 1991
3. Obici,S, Feng,Z, Tan,J, Liu,L, Karkanias,G, Rossetti,L: Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J Clin.Invest* 108:1079-1085, 2001
4. Mizuno,TM, Kelley,KA, Pasinetti,GM, Roberts,JL, Mobbs,CV: Transgenic neuronal expression of proopiomelanocortin attenuates hyperphagic response to fasting and reverses metabolic impairments in leptin-deficient obese mice. *Diabetes* 52:2675-2683, 2003
5. Asakawa,A, Inui,A, Fujimiya,M, Sakamaki,R, Shinfuku,N, Ueta,Y, Meguid,MM, Kasuga,M: Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 54:18-24, 2005
6. Gauna,C, Delhanty,PJ, Hofland,LJ, Janssen,JA, Broglio,F, Ross,RJ, Ghigo,E, van der Lely,AJ: Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin.Endocrinol.Metab* 90:1055-1060, 2005
7. Buettner,C, Patel,R, Muse,ED, Bhanot,S, Monia,BP, McKay,R, Obici,S, Rossetti,L: Severe impairment in liver insulin signaling fails to alter hepatic insulin action in conscious mice. *J Clin.Invest* 115:1306-1313, 2005
8. Obici,S, Zhang,BB, Karkanias,G, Rossetti,L: Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat.Med.* 8:1376-1382, 2002
9. Obici,S, Feng,Z, Karkanias,G, Baskin,DG, Rossetti,L: Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat.Neurosci.* 5:566-572, 2002
10. van den Hoek,AM, Voshol,PJ, Karnekamp,BN, Buijs,RM, Romijn,JA, Havekes,LM, Pijl,H: Intracerebroventricular neuropeptide Y infusion precludes inhibition of glucose and VLDL production by insulin. *Diabetes* 53:2529-2534, 2004

CURRICULUM VITAE

Annemieke Heijboer werd geboren op 27 maart 1978 te Noordwijk (Zuid-Holland). In 1996 behaalde zij haar atheneum diploma aan het Teylingen College te Noordwijkerhout. Datzelfde jaar werd de studie Bewegingswetenschappen aangevangen aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Tijdens haar studie behaalde zij in 1999 een European Master Degree in Adapted Physical Activity aan de Katholieke Universiteit Leuven in België.

In 2000 volgde een afstudeerstage aan het Sunnaas Sykehus te Nesodden in Noorwegen, onder begeleiding van dr. P.C. de Groot en dr. N. Hjeltnes. Deze wetenschappelijke stage richtte zich op de effecten van trainingsintensiteit op fysieke capaciteit, lipiden profielen en insuline gevoeligheid tijdens de vroege revalidatie van dwarslaesie patiënten. Daarna schreef zij een wetenschappelijke scriptie over fysieke activiteit en glucose transport, onder begeleiding van drs. H. Westra van de faculteit Bewegingswetenschappen aan de Vrije Universiteit van Amsterdam.

Na haar afstuderen in 2001, werkte zij bij Dr. M.W. Thompson aan de University of Sydney in Australië aan de effecten van verhoogde lichaamstemperatuur op vermoeidheid.

In september 2002 begon zij haar promotieonderzoek onder begeleiding van prof. dr. J.A. Romijn, dr. E.P.M. van der Kleij-Corssmit en dr. H. Pijl. De resultaten van dit onderzoek naar de rol van de gut-brain axis bij de regulatie van insuline gevoeligheid zijn in dit proefschrift beschreven.