Universiteit Leiden
The Netherlands

Insulin sensitivity : modulation by the brain

Coomans, C.P.

Citation
Coomans, C. P. (2012, June 14). *Insulin sensitivity : modulation by the brain*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/19084

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/1887/19084

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

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/19084 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Coomans, Claudia Pascalle
Title: Insulin sensitivity : modulation by the brain
Date: 2012-06-14

9

SUMMARY
SAMENVATTING
DANKWOORD
LIST OF PUBLICATIONS
CURRICULUM VITAE

SUMMARY

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is rising steadily as a consequence of the growing obesity epidemic. The pathophysiology of T2DM comprises of a combination of insulin resistance and impaired insulin secretion by pancreatic ß-cells, finally resulting in hyperglycemia. In addition to disturbed glucose metabolism, T2DM patients have disturbed lipid metabolism, resulting in concomitant dyslipidemia. Accumulating evidence suggests that the brain is a key player in metabolic regulation and maintenance ofmetabolic homeostasis. The aim of this thesis was to elucidate the role of the brain in the development of insulin resistance.

The first part of this thesis focused on the role of circadian regulation of insulin sensitivity. Disturbances in circadian rhythms are associated with increased incidence of obesity and T2DM. These disturbances in circadian rhythms can be caused by altered environmental cues, including shift work, jet lag, aging, depression and sleep disorders. In **chapter 2** we examined the effects of a disturbed circadian rhythm on energy metabolism and insulin sensitivity by exposingmale C57Bl/6J mice on chow or high-fat diet to constant light. *In vivo* electrophysiological recordings of the central circadian pacemaker, the suprachiasmatic nucleus (SCN), showed that constant light exposure immediately reduces the circadian amplitudes of the SCN neuronal activity pattern and rhythm strength. Constant light exposureimmediately resulted in body weight gain, even before high-fat diet feeding resulted in weight gain. The circadian pattern in energy metabolism was completely lost after 5 weeks of constant light exposure. Furthermore, constant lightexposure neutralized the normal circadian variation in insulin sensitivity of the liver as well as of peripheral tissues. We concluded that constant light exposure reduces SCN rhythm strength and results in a complete absence of rhythm in energy metabolism and insulin sensitivity.

In **chapter 3** we studied the role of the SCN in the circadian regulation of energy homeostasis and insulin sensitivity. In male, chow fed C57Bl/6J mice, the SCN was bilaterally destroyed by thermic ablation. SCN lesions resulted in loss of circadian rhythm as determined by periodogram analysis. The circadian rhythm in energy metabolism was also completely lost, whereas total energy intake or expenditure was not different between sham and SCN lesioned mice. Nonetheless, deletion of the SCN resulted in a small, but significant increase in body weight, which was accounted for by an increase in fat mass. Furthermore, SCN lesions resulted in hyperglycemia, hyperinsulinemia and severe hepatic insulin resistance. We concluded that bilateral lesions of the SCN resulted in mild overweight and in severe hepatic insulin resistance, again suggesting that malfunctioning of the SCN could be involved in the development of T2DM. Apparently, a reduction in SCN output, as studied in **chapter 2**, resulted in loss of circadian variation in insulin sensitivity, whereas a complete loss in SCN function, as studied in **chapter 3**, caused severe insulin resistance.

The second part of this thesis focused on the role of insulin signaling in the brain. Insulin normalizes plasma glucose levels after a meal by inhibitingthe endogenous glucose production (EGP) as well as by stimulating glucose uptake in peripheral tissues, and hypothalamic insulin signaling is required for the inhibitory effects of insulin on EGP. In **chapter 4** we examined the role of the brain in insulin-stimulated tissue-specific glucose uptake. Tolbutamide, an inhibitor of ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels, or vehicle, was infused intracerebroventricular (i.c.v.)

in the basal state and during hyperinsulinemic-euglycemic conditions in male C57Bl/6J mice on chow or on high-fat diet. On chow diet, i.c.v. administration of tolbutamide impaired the ability of insulin to inhibit EGP during hyperinsulinemicclamp conditions. In addition, i.c.v. tolbutamide diminished insulin-stimulated glucose uptake in muscle, but not in heart or adipose tissue. In contrast, in high-fat fed, insulin resistant mice, i.c.v. administration of tolbutamide did not inhibit the effects of insulin during clamp conditions on EGP or glucose uptake by muscle. We concluded that insulin stimulates glucose uptake in muscle in part through effects via K_{ATP} channels in the brain, in analogy with the inhibitory effects of insulin on EGP and that high-fat diet-induced obesity abolished these central effects of circulating insulin on liver and muscle.

Topiramate is associated with improvement in insulin sensitivity, in addition to its antiepileptic action. The mechanisms underlying the insulin sensitizing effects oftopiramate are unknown. However, these effects could be mediated through the brain as the insulin sensitizing effects of topiramate occur independently of weight loss. In **chapter 5** we investigated the role of the brain in the insulin-sensitizing effects of topiramate both *in vivo* and *in vitro*. Male C57Bl/6J mice were fed a high-fat diet for 6 weeks, to induce insulin resistance, before receiving topiramate or vehicle mixed in high-fat diet for 6 weeks. Therapeutic concentrations of topiramate improved insulin sensitivity, which was the result of improved insulin-mediated glucose uptake by heart, muscle and adipose tissue. Upon i.c.v. infusion of tolbutamide, these insulin sensitizing effects of topiramate were completely abrogated in hyperinsulinemic-euglycemic clamp conditions. Topiramate did not alter glucose uptake or insulin signaling in normal and insulin-resistant C2C12 muscle cells. We concluded that topiramate stimulates insulin-mediated glucose uptake *in vivo* through action in the brain.

Insulin is not only involved in glucose metabolism, but also stimulates fat storage in adipose tissue. In **chapter 6**, we examined the role of the brain in the stimulatory effect of circulating insulin on the tissue-specific retention of fatty acids (FA) from plasma. In male, chow fed C57Bl/6J mice, hyperinsulinemic-euglycemic clamp conditions stimulated the retention of both plasma triglyceride (TG)-derived FA and plasma albumin-bound FA in the various white adipose tissues (WAT), but not in other tissues including brown adipose tissue (BAT). I.c.v. administration of insulin induced a similar pattern of tissue-specific FA partitioning. This effect of i.c.v. insulin administration was not associated with activation of the insulin signaling pathways in adipose tissue. I.c.v. administration of tolbutamideconsiderably reduced (during hyperinsulinemic-euglycemic clamp conditions) and even completely blocked (during i.c.v. administration of insulin) WAT-specific retention of FA from plasma. This central effect of insulin was absent in CD36 deficient mice, indicating that CD36 is the predominant FA transporter in insulin-stimulated FA retention by WAT. In high-fat fed, insulin resistant mice, these stimulating effects of insulin (circulating or i.c.v. administered) on FA retention in WAT were lost. We concluded that, in insulin-sensitive mice, circulating insulin stimulates tissue-specific partitioning of plasma-derived FA in WAT in part through activation of K_{ATP} channels in the brain and that high-fat diet obesity abolished these central effects of circulating insulin on WAT.

Thyroid hormones (TH) are crucial regulators of metabolism that exert their effects probably in part via action in the brain. In **chapter 7** we studied the effects of TH status on whole body energy metabolism. Hyperthyroid rats exhibited markedly increased energy expenditure and

fat oxidation without alterations in spontaneous physical activity. Hypothyroid rats showed a mild decrease in energy expenditure and carbohydrate oxidation. In addition, we studied how these alterations in energy metabolism were associated with tissue-specific FA uptake. The hypermetabolic phenotype of hyperthyroidism was characterized by increased uptake of TG-derived FA in oxidative-tissues, but not in WAT. Conversely, during hypothyroidism TG-derived FA uptake was unaltered in oxidative-tissues, but increased in WAT, which was accompanied by an increased activity in lipoprotein lipase activity. We concluded that TH status determines energy expenditure independently of spontaneous physical activity and that the changes in energy metabolism induced by TH status are accompanied by tissue-specific changes in TG-derived FA uptake.

Taken together, the studies in this thesis contribute to the understanding of the role of the brain in insulin sensitivity. We demonstrated that disturbances in circadian rhythm resulting in alterations in SCN output, can contribute to the development of insulin resistance. We have also shown that insulin-stimulated glucose uptake by muscle and insulin-stimulated FA uptake by WAT is in part dependent on insulin action in the brain. These effects of circulating insulin on peripheral organs via the brain are abrogated by high-fat diet. These brain-dependent effects of insulin could reflect a similar situation for other hormones, for instance thyroid hormones. Furthermore, we demonstrated that topiramateimproves insulin resistance by restoring insulin sensitivity in the brain, suggesting that therapeutical targets in the brain may offer challenging new approaches to treat insulin resistance of peripheral organs in T2DM.

SAMENVATTING

Zwaarlijvigheid (obesitas) is het overmatig opslaan van vet in ons lichaam en wordt veroorzaakt door te veel en te calorierijk eten en te weinig bewegen. Inmiddels heeft de incidentie van obesitas epidemische proporties aangenomen. Als consequentie hiervan lijden ook steeds meer mensen aan suikerziekte (diabetes mellitus type 2). In gezonde mensen wordt de bloedsuikerspiegel (glucose spiegel) strikt gereguleerd om enerzijds te voorkomen dat organen beschadigd worden door een te hoge bloedsuikerspiegel (hyperglycemie) en anderzijds om te voorkomen dat de bloedsuikerspiegel te laag wordt (hypoglycemie) waardoor organen die van glucose afhankelijk zijn, zoals de hersenen, niet meer voldoende brandstof hebben. Het hormoon insuline wordt geproduceerd door de β-cellen van de pancreas als reactie op een maaltijd en is een van de belangrijkste spelers in de regulatie van glucose niveaus in het bloed; het remt de productie van glucose door de lever en stimuleert tegelijkertijd de opname van glucose uit het bloed door spier en vetweefsel. Het netto effect is een normalisatie van de glucose niveaus in het bloed. Diabetes wordt gekenmerkt door een verminderde gevoeligheid voor insuline (insuline resistentie) en een te lage insuline productie. In de beginfase van diabetes, als weefsels al minder gevoelig zijn voor de werking van insuline, is de productie van insuline verhoogd om te zorgen dat het effect van insuline gehandhaafd blijft ondanks de resistentie van de weefsels. Als β-cellen echter niet meer in staat zijn om de verhoogde insuline productie vol te houden, zullen de bloed glucose niveaus stijgen. Dit zal, als het onbehandeld blijft, leiden tot velerlei complicaties en mogelijk zelfs de dood. Insuline is niet alleen betrokken bij de glucose stofwisseling (metabolisme), maar ook bij het vet metabolisme. Het stimuleert de opslag van vet in wit vetweefsel en verlaagt de productie van VLDL (een deeltje dat vet uit de lever naar weefsels transporteert) door de lever. Hierdoor hebben diabetes patiënten ook vaak een verstoord vet metabolisme. De laatste jaren is duidelijk geworden dat de hersenen in belangrijke mate bijdragen aan de regulatie van het metabolisme. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat insuline de glucose productie door de lever deels remt via de hersenen. Als insuline niet zijn functie kan uitoefenen in de hersenen, dan is insuline minder effectief in het remmen van de glucose productie. In dit proefschrift hebben we onderzocht hoe de hersenen bijdragen in de ontwikkeling van insuline resistentie.

Hoofdstuk 1 geeft een introductie in glucose en vet metabolisme. Ook wordt besproken hoe insuline en schildklierhormoon het glucose en vet metabolisme beïnvloeden. De hersenen zijn een belangrijke regulator van het metabolisme. De rol van de hersenen in de regulatie van het glucose en vet metabolisme wordt uiteengezet, met nadruk op de werking van insuline en schildklierhormoon in de hersenen. Verder wordt besproken wat diabetes mellitus type 2 is en wat de huidige behandel methodes zijn. Verstoringen in het dag-nacht (circadiaan) ritme, bv door ploegendiensten, zijn geassocieerd met de ontwikkeling van diabetes. De rol van de biologische klok in het circadiaanritme zal uiteengezet worden en verder worden besproken hoe verstoring van het circadiaan ritme tot diabetes kan leiden. Tenslotteworden de algemene hypothese en inhoud van het proefschrift gepresenteerd.

Het eerste deel van dit proefschrift richtte zich op de rol van de biologische klok in insuline gevoeligheid. Verstoringen in het circadiaan ritme kunnen worden veroorzaakt door ploegendienst, jetlag, depressie en slaapstoornissen, maar ook als we ouder worden, is ons

circadiaan ritme verstoord. In **hoofdstuk 2** onderzochten we de effecten van een verstoord circadiaan ritme op energiehuishouding en insuline gevoeligheid in muizen. Om het normale circadiaan ritme te verstoren werden muizen blootgesteld aan continu licht. Continu licht veroorzaakte geen stress bij de muizen, zoals dat bij mensen wel het geval zou zijn. Elektrofysiologische metingen in de hersenen van deze muizen toonden aan dat constante blootstelling aan licht onmiddellijk een verminderde activiteit in neuronen van de centrale klok (de suprachiasmatische nucleus, SCN) veroorzaakte. Verder resulteerde constant licht in een directe gewichtstoename van de muizen, zelfs voordat een hoog-vet dieet resulteerde in gewichtstoename. Muizen zijn nachtdieren; 's nachts zijn ze actiever en eten dan ook meer. Om bloedsuikerspiegel efficiënter te normaliseren, zijn de muizen 's nachts ook gevoeliger voor de werking van insuline dan overdag. Dit circadiaan ritme in energiehuishouding was na 5 weken in continu licht volledig weg: de muizen waren overdag net zo actief als 's nachts, aten gedurende de hele dag en waren overdag net zo gevoelig voor de werking van insuline als 's nachts. We concludeerden dat continue blootstelling aan licht direct leidt tot verminderde activiteit van de SCN, directe gewichtstoename en afwezigheid van circadiaan ritme in energiehuishouding en insuline gevoeligheid.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we welke rol de centrale klok, de SCN, heeft in de regulatie van energiehuishouding en insuline gevoeligheid. Om dit te onderzoeken, hebben we in de hersenen de SCN weggebrand aan twee kanten (bilaterale SCN laesie). Als gevolg hiervan was het circadiaan ritme in de energiehuishouding volledig verloren gegaan: de muizen waren de hele dag door actief en aten hierdoor ook de hele dag. Ondanks dat het circadiaan ritme in energiehuishouding afwezig was, was de totale voedselinname en activiteit niet verandert door de SCN laesie. Toch waren de muizen met SCN laesie iets zwaarder dan de controle muizen door een kleine, maar significante toename in vet massa. Bovendien waren de muizen met SCN laesie erg ongevoelig voor insuline in de lever, wat niet verklaard kon worden door de kleine toename in vet massa. We concludeerden dat bilaterale laesies van de SCN leiden tot een kleine toename in lichaamsgewicht en tot ernstige insuline resistentie. **Hoofdstuk 2** en **3** samen suggereerden dat verstoringen, bv door ploegendienst, of defecten van de centrale klok betrokken kunnen zijn bij de ontwikkeling van diabetes.

Het tweede deel van dit proefschrift richtte zich op de rol van de hersenen in het effect van insuline. Insuline normaliseert glucose niveaus na een maaltijd door glucose productie door de lever te remmen en door opname van glucose inspier en vetweefsel te stimuleren. Het effect van insuline op de glucose productie door de lever loopt deels via de hersenen. In **hoofdstuk 4** onderzochten wij de rol van de hersenen in insuline-gestimuleerde opname van glucose. Het effect van insuline in de hersenen kan geblokkeerd worden door tolbutamide (een remmer van ATP-gevoelige kalium (K_{ATP}) kanalen)direct in hersenvloeistof in te spuiten. Inspuiten van tolbutamide in de hersenenvan muizen verminderde het vermogen van insuline om glucose productie door de lever te remmen, zoals al eerder is aangetoond. Daarnaast verminderde tolbutamide de insuline-gestimuleerde opname van glucose door spieren, maar niet door hart-of vetweefsel. In dieet-geïnduceerde, insuline resistente muizen heeft tolbutamide geen invloed op de effecten van insuline op glucose productie door de lever of glucose-opname door spieren. We concludeerden dat insuline de opname van glucose door spieren deels

stimuleert via K_{ATP}kanaal activatie in de hersenen, net als het remmende effect van insuline op de glucose productie door de lever. Verder concludeerden we dat door dieet-geïnduceerde obesitas de effecten van insuline in de hersenen op lever en spieren verloren zijn.

Topiramaat is een geneesmiddel tegen verschillende vormen van epilepsie. Naast zijn anti-epileptische actie, is topiramaat geassocieerd met verbetering van de insuline gevoeligheid. De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen zijn onbekend. Aangezien topiramaat de insuline gevoeligheid kan verbeteren onafhankelijk van gewichtsverlies, zou het kunnen zijn dat de hersenen hierin een rol spelen. In **hoofdstuk 5** onderzochten we of topiramaat de insuline gevoeligheid verbeterd via een effect in de hersenen. Hiertoe kregen muizen eerst een hoog-vet dieet te eten om insuline resistentie te ontwikkelen, voordat topiramaat door het dieet werd gemengd. Therapeutische concentraties van topiramaat verbeterde de insuline gevoeligheid, zonder dat het tot gewichtsverlies leidde. De verbeterde insuline gevoeligheid was het resultaat van verhoogde glucose opname door hart, spier en vetweefsel. Door tolbutamide in de hersenen in te spuiten, kon het effect van topiramaat volledig geblokkeerd worden. Op geïsoleerde spiercellen (gezond of insuline resistent) had topiramaat geen invloed op de glucose opname, wat suggereert dat topiramaat geen direct effect heeft op spiercellen, maar dat het werkt via de hersenen. We concludeerden dat topiramaat via de hersenen de insuline gevoeligheid verbeterd door de glucose opname door hart, spier en vetweefsel te stimuleren.

Insuline is niet alleen betrokken bij glucose metabolisme, maar stimuleert ook de opslag van vetzuren in het vetweefsel. In **hoofdstuk 6** onderzochten we de rol van de hersenen in insuline-gestimuleerde vetzuur opslagin vetweefsel. Een verhoging van insuline niveaus in het bloed zorgde voor een toename in vetzuur opslag in wit vetweefsel, maar niet in andere weefsels zoals bruin vetweefsel. De vetzuren waren afkomstig van zowel triglyceriden als albumine-gebonden (vrije) vetzuren. Inspuiten van insuline direct in hersenvloeistof gaf een vergelijkbaar resultaat. Inspuiten van tolbutamide in de hersenen blokkeerde deels het effect van insuline in het bloed op vetzuur opslag, wat suggereert dat insuline de vetzuur opslag in wit vetweefsel deels via de hersenen stimuleert. De vetzuur vervoerder CD36 is hier hoogstwaarschijnlijk bij betrokken, aangezien het effect van insuline in de hersenen op de vetzuur opslagafwezig was in CD36-deficiente muizen. In dieet-geïnduceerde, insuline resistente muizen had insuline via de hersenen geen effect meer op vetzuur opslag in vetweefsel. Wij concludeerden dat in insuline gevoelige muizen, insuline vetzuur opslag in wit vetweefsel deels stimuleert via K_{ATP} kanaal activatie in de hersenen.

Schildklierhormoon is eenbelangrijke regulator van het metabolisme. Het effect van schildklierhormoon loopt waarschijnlijk deels via de hersenen. In **hoofdstuk 7** hebben we het effect van de schildklierhormoon status bestudeerd op de energiehuishouding. Ratten met verhoogde schildklierhormoon spiegels (hyperthyreoïdie) hadden een verhoogd energieverbruik en verhoogde vet verbranding, maar geen verandering in activiteit. Ratten met lage schildklierhormoon spiegels (hypothyreoïdie) hadden een verlaagd energieverbruik en verlaagde glucose verbranding. Vervolgens hebben we bestudeerd hoe deze veranderingen in de energiehuishouding samen gingen met vetzuur opname. Hyperthyreoïdie ging gepaard met vetzuur opslag afkomstig van triglyceriden in spier en hart, maar niet in vetweefsel.

Hypothyreoidie ging gepaard met vetzuur opslag afkomstig van triglyceriden in vetweefsel, maar niet in spier of hart. Een lokale toename in activiteit van het enzym lipoproteïne lipase zorgde ervoor dat vetzuren uit triglyceriden werden vrijgemaakt. Opname van albumine-gebonden vetzuren was niet onderhevig aan weefsel-specifieke regulatie, maar voornamelijk bepaald door de concentratie van vetzuren in het bloed. We concludeerden dat de schildklierhormoon status de energiehuishouding bepaalt en dat dit samen gaat met weefsel-specifieke veranderingen in vetzuur opslag afkomstig van triglyceriden.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten die gevonden zijn in de **hoofdstukken 2, 3, 4, 5, 6** en **7** besproken in de context van de aanwezige literatuur. Verder wordt besproken wat de klinische implicaties zijn van onze bevindingen en wat de mogelijke richtingen zijn voor toekomstig onderzoek.

Samengevat laten de studies in dit proefschrift zien dat de hersenen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van diabetes. We hebben aangetoond dat verstoringen in het circadiaan ritme kan bijdragen aan de ontwikkeling van insulineresistentie. We hebben ook aangetoond dat het effect van insuline op het glucose en vetzuur metabolisme deels via de hersenen loopt. Het zou kunnen dat andere hormonen, bijvoorbeeld schildklierhormoon, ook deels werkt via de hersenen. Verder hebben we aangetoond dat topiramaat insuline gevoeligheidverbetert door de gevoeligheid voor insuline in de hersenen te verbeteren. Dit suggereert dat herstellen van insuline gevoeligheid in de hersenen een nieuwe therapeutische mogelijkheid zou kunnen zijn voor de behandeling van diabetes mellitus type 2.

DANKWOORD

Eindelijk is het dan zover, mijn promotie onderzoek is volbracht. Vanzelfsprekend was dit proefschrift er niet gekomen zonder de bijdragen van velen. Mensen die een rol hebben gespeeld in de totstandkoming van dit proefschrift wil ik op deze plaats dan ook bedanken.

Prof. Romijn, beste Hans, bedankt voor het vertrouwen in mij en de stimulerende gesprekken die we de afgelopen jaren gevoerd hebben. Je tomeloze enthousiasme voor het onderzoek is inspirerend. Prof. Havekes, beste Louis, bedankt voor je goede zorgen en je bijdrage aan het tot stand komen van mij boekje. Ik zal de teambuilding weekendjes op jouw boerderij in Frankrijk missen. Prof. Rensen, beste Patrick, ik heb ontzettend veel van je geleerd, dank voor al je input. Ik hoop dat we in de toekomst kunnen blijven samenwerken.

Ik had tijdens mijn promotie geen beter lab kunnen wensen met betrekking tot gezelligheid, steun, belangstelling en collegialiteit. In alfabetische volgorde: Agatha, Alberto, Amanda, Anita, Christel, Clemens, Eric, Gabri, Geertje, Guido, Hanna, Henny, Henry, Hermine, Hetty, Illiana, Ineke, Irene, Isabel, Ivo, Jacqueline, Jan v. K, Jan S, Janine, Janna, Janny, Jeroen, José, Karien, Laura, Lianne v. B, Lianne v.d. W, Lihui, Maggy, Maj, Man-Chi, Margriet, Marieke S, Marit, Marleen, Mariëtte, Martiene, Martijn, Mattijs, Mieke, Nancy, Noortje, Padmini, Peter H, Petra, Randa, Rasvan, Sam, Sander, Susan, Thomas, Trea, Vanessa, Vicky en Wen, bedankt voor alle gezelligheid tijdens werk, besprekingen, congressen, pauzes, lunches en labuitjes. Dank gaat ook uit naar mijn kamer/gang genoten Jitske, Judith en Willeke en later An, Bang-Wen, Ermond en Luis voor alle gezelligheid. Sjoerd, je bent onmisbaar geweest in de laatste fase van mijn proefschrift. Ik ben blij en trots dat je mij straks bij wilt staan als paranimf. Silvia, ik mis onze knutseldagen en onze uitjes. Een fijne collega en nu een “verre” vriendin. Edwin, bedankt voor al je hulp en gezelligheid. Wat leuk dat je weer terug bent. Nienke, onze fijne samenwerking is al beloond met een mooie publicatie en ik weet zeker dat er nog meer zullen volgens. Bedankt voor je vertrouwen in mij. Peter V, dank voor je begeleiding in het begin van mijn promotietraject. Je bent een inspirerend persoon en fijne collega. Marieke V, je bent niet lang bij ons geweest, maar je hebt een onuitwisbare indruk achter gelaten bij mij. Janine, wat hebben we samen veel canules geïmplanteerd, niet alleen in Leiden, maar ook in Brussel. Veel succes met het afronden van je proefschrift. Lars, ik heb genoten van onze succesvolle samenwerking. Jimmy, mijn wetenschappelijke basis is als stagiair bij jou gevormd. Je bent een goede leermeester geweest en een fijne collega. Hanno en Ko, bedankt voor alle nuttige input tijdens werkbesprekingen. Chris, wat zou het lab zonder jou moeten en waar zouden mijn experimenten gestrand zijn zonder jou? Geregeld heb ik jou lastig gevallen met bestellingen die er gisteren al hadden moeten zijn, maar gelukkig was jij daar altijd die kalm samen met mij op zoek ging naar een oplossing, dank daarvoor. Mijn studenten Rosa en Samantha, bedankt voor jullie bijdragen. Ik heb veel van jullie geleerd en ik hoop dat jullie met plezier terug kijken op je stage bij mij. Bruno, thank you for the western blots that you performed for my studies and the thorough revision of my manuscripts. Ben en Fred, bedankt voor de liefdevolle verzorging van mijn diertjes en voor alle gezelligheid in de dierstallen van de E0 (jaja, zo lang loop ik hier al rond), op het LGP en later weer op de E0. De secretaresses, Marjanne, Marjolein en Caroline wil ik bedanken voor hun hulp bij diverse administratieve zaken. Dank aan een ieder die de dagelijkse sleur doorbraken en met mij mee gingen voor een lekkere lebkoffie.

Joke en Thijs, onze samenwerking heeft tot twee mooie hoofdstukken in dit proefschrift geleidt. Bedankt voor de succesvolle samenwerking en de stimulerende discussies. Mijn nieuwe collega's bij neurofysiologie wil ik graag bedanken voor hun belangstelling tijdens de allerlaatste fase.

Iedereen die buiten het werk voor gezelligheid heeft gezorgd, bedankt voor alle steun en afleiding. Heel lang was mijn werk een onderwerp waar niet over gesproken kon worden, maar vanaf nu niet meer! Familie en "schoonfamilie" bedankt voor alle interesse en steun. Ik hoop dat nu duidelijk(er) is wat ik de afgelopen jaren heb gedaan. Lieve Romana, wat hebben we altijd een lol samen. Best Friends Forever! Ik vind het heel fijn dat jij mij bij wilt staan als paranimf. Remko, mijn rots in de branding, altijd daar om mijn tirades op te vangen. Wat fijn dat jij er altijd voor me bent, bedankt voor al je liefde en geduld. Ten slotte, wil ik mijn ouders bedanken voor hun onvoorwaardelijke liefde, begrip en steun. Het is gelukt!

Claudia

LIST OF PUBLICATIONS (FULL PAPERS)

Coomans CP, van den Berg SAA, Houben T, van Klinken JB, van den Berg R, Pronk ACM, Havekes LM, Romijn JA, Willems van Dijk K, Biermasz NR, Meijer JH: Additive effects of constant light exposure and diet on circadian rhythms of energy metabolism and insulin sensitivity. *Submitted*

Coomans CP, van den Berg SAA, Lucassen EA, Houben T, Pronk ACM, van der Spek RDC, Kalsbeek A, Biermasz NR, Willems van Dijk K, Romijn JA, Meijer JH: The suprachiasmatic nucleus controls circadian energy metabolism and insulin sensitivity. *Submitted*

Coomans CP, Geerling JJ, van den Berg SAA, van Diepen HC, Schröder-van der Elst JP, Ouwens DM, Pijl H, Rensen PCN, Havekes LM, Guigas B, Romijn JA: The insulin sensitizing effect of topiramate involves K_{ATP} channel activation in the central nervous system. *Submitted*

Parlevliet ET, Schaper F, Schröder-van der Elst JP, Coomans CP, Elling CE, Pijl H:Obinepitide, a novel Y2/Y4 agonist, and TM30339, a novel Y4 agonist, reduce insulin resistance in high-fat-fed C57Bl/6 mice. *Submitted*

Coomans CP, Biermasz NR, Geerling JJ, Guigas B, Rensen PCN, Havekes LM and Romijn JA: The stimulatory effect of insulin on glucose uptake by muscle involves the central nervous system in insulin-sensitive mice. *Diabetes 60(12):3132-3140, 2011*

Coomans CP, Geerling JJ, Guigas B, van den Hoek AM, Parlevliet ET,Ouwens DM, PijlH, VosholPJ, Rensen PCN, Havekes LM and Romijn JA: Circulating insulin stimulates fatty acid retention in white adipose tissue via K_{ATP} channel activation in the central nervous system only in insulin-sensitive mice. *J. Lipid Res. 52(9):1712-1722, 2011*

de Leeuw van Weenen JE, Auvinen HE, Parlevliet ET, Coomans CP, Schröder-van der Elst JP, Meijer OC, Pijl H: Blocking dopamine D2 receptors by haloperidol curtails the beneficial impact of calorie restriction on the metabolic phenotype of C57Bl6 mice. *J. Neuroendocrinology 23(2):158-167, 2011*

Berbée JFP, Coomans CP, Westerterp M, Romijn JA, Havekes LM, Rensen PCN: Apolipoprotein CI enhances the biological response to lipopolysaccharide via the CD14/TLR4 pathway by LPS-binding elements in both Its N- and C-terminal helix. *J. Lipid Res. 51(7):1943-1952, 2010*

Coomans CP, Klieverik LP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, Rensen PCN, Romijn JA, Kalsbeek A, Fliers E: Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake *in vivo*. *Endocrinology 150(12); 5639-5648, 2009*

Whitecross KF, Alsop AE, Cluse LA, Wiegmans A, Banks K, Coomans CP, Peart MJ, Newbold A, Lindeman RK, Johnstone RW: Defining the target specificity of ABT-737 and synergistic anti-tumor activities in combination with histone deacetylase inhibitors. *Blood 113(9); 1982-1991, 2009*

CURRICULUM VITAE

Claudia Pascalle Coomans werd geboren op 22 juni 1980 in Rotterdam. In 1996 behaalde zij haar MAVO diploma, in 1998 haar HAVO diploma en in 2000 haar VWO diploma aan het Johannes Calvijn in Rotterdam. In datzelfde jaar begon zij met haar studie Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. Na het behalen van haar propedeuse in 2001 is zij een half jaar naar het Karolinska Instituut in Stockholm, Zweden geweest voor een uitwisselingsproject voor de studie Biomedische Wetenschappen. Zij behaalde in 2003 haar Bachelor diploma, waarna zij zich voor de masterfase van haar studie Biomedische wetenschappen specialiseerde in de *Research* richting. De eerste van twee stages voerde zij uit bij TNO Kwaliteit van Leven in Leiden onder begeleiding van dr. J. F. P. Berbée en dr. P. C. N. Rensen. Deze stage richtte zich op apolipoproteine C1-afgeleide peptiden als therapie tegen sepsis. Haar tweede stage voerde zij uit bij het Peter MacCallum Cancer Centre in Melbourne, Australië, onder begeleiding van dr. R. W. Johnstone. Tijdens deze stage deed zij onderzoek naar de therapeutische effectiviteit van een Bcl-2/Bcl-X_L antagonist in kanker. Na het behalen van haar Master diploma in 2005, werkte zij bij Prof. dr. G. Wagemaker aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam aan *ex vivo* transfectie van hematopoetische stam cellen gebruik makende van magnetische kracht. In november 2006 begon zij haar promotieonderzoek bij de afdeling Endocrinologie en metabole ziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum onder begeleiding van Prof. dr. J. A. Romijn en Prof. dr. ir. L. M. Havekes op een Top InstitutePharma project. Het promotieonderzoek, waarvan de resultaten zijn beschreven in dit proefschrift, werd afgerond in november 2011. Vanaf december 2011 is zij aangesteld als postdoc bij de afdeling Moleculaire Cel Biologie, lab Neurofysiologie, in de groep van Prof. dr. J. H. Meijer van het Leids Universitair Medisch Centrum.