



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Dopamine D2 receptors in the pathophysiology of insulin resistance

Leeuw van Weenen, J.E. de

Citation

Leeuw van Weenen, J. E. de. (2011, October 5). *Dopamine D2 receptors in the pathophysiology of insulin resistance*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17899>

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/1887/17899>

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

List of Abbreviations

AGRP	Agouti-Gene-Related Protein
AL	Ad Libitum
AMPK	AMP-activated Protein Kinase
AP	Antipsychotic
AR	Adrenergic Receptor
ARC	Nucleus Arcuatus
AUC	Area Under the Curve
BC	Bromocriptine
BMI	Body Mass Index
BW	Body Weight
cAMP	cyclic AMP
CCK	Cholecystokinin
CR	Calorie Restriction
CREB	cAMP Response Element Binding protein
DAT	Dopamine Transporter
DIO	Diet Induced Obese
DMH	Dorsomedial Hypothalamus
DP	Domperidone
DR	Diet Resistant
DRD1	Dopamine Receptor D1
DRD2	Dopamine Receptor D2
EGP	Endogenous Glucose Production
ERK1/2	Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2
FFA	Free Fatty Acids
GIR	Glucose Infusion Rate
GLUT	Glucose Transporter
GSIS	Glucose Stimulated Insulin Secretion
HF	High Fat
HG clamp	Hyperglycemic clamp
HP	Haloperidol
ipGTT	intraperitoneal Glucose Tolerance Test
i.m.	intramuscular
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenous
KRBH buffer	Krebs-Ringer Bicarbonate HEPES buffer
LHA	Lateral Hypothalamic Area
LF	Low Fat
LPL	Lipoprotein Lipase
MMTT	Mixed Meal Tolerance Test
mRNA	messenger RNA

NEFA	Non-Esterified Fatty Acids
NPY	Neuropeptide Y
NS	Not Significant
P	Placebo
PKA	cAMP dependent Protein Kinase A
POMC	Pro-opiomelanocortin
PVN	Paraventricular Nucleus
PYY	Peptide YY
Ra	Rate of Appearance
Rd	Rate of Disappearance
RQ	Respiratory Quotient
RT-PCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of the Mean
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism
TG	Triglyceride
TH	Tyrosine Hydroxylase
VMH	Ventromedial Hypothalamus
WHO	World Health Organization
wt	wild type

Curriculum Vitae

Judith Elisabeth de Leeuw van Weenen werd geboren op 11 juli 1980 te Zürich (Zwitserland). Na het behalen van haar VWO diploma aan het Eckart College te Eindhoven in 1998, startte zij met haar studie Medische Biologie aan de Universiteit van Utrecht. In 1999 behaalde zij haar propedeuse. Tijdens haar studie heeft zij een drietal stages gedaan, waarvan twee bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Zij heeft eerst onderzoek gedaan bij de Afdeling Experimentele Neurologie onder leiding van drs. G.J. Groeneveld en Prof. dr. P.R. Bär naar de effecten van zink en TCH 346 in een transgeen muismodel voor ALS. Haar tweede onderzoeksstage heeft zij gedaan bij het Eijkman Winkler Instituut onder leiding van Dr. C.J. de Haas waar zij gekeken heeft naar de aminozuren verantwoordelijk voor de binding van CHIPS aan de C5a en de formylated peptide receptor. Daarnaast heeft zij nog een extra stage gedaan bij het Department of Microbial Pathogenesis and Vaccine Research van het German Research Centre for Biotechnology te Braunschweig, Duitsland, onder leiding van Dr. E. Medina. Ze heeft hier onderzoek gedaan naar de effecten van veroudering op de gevoeligheid van muizen voor Groep A Streptokok infecties. In december 2003 behaalde zij haar doctoraal diploma. Aansluitend startte zij met haar promotieonderzoek bij de afdeling Endocrinologie & Stofwisselingsziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) onder leiding van Prof. dr. H. Pijl. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in dit proefschrift. Sinds 2009 is zij tevens werkzaam als informatie wetenschapper voor Orphanet Nederland.

List of Publications

de Leeuw van Weenen JE, Parlevliet ET, Schröder-van der Elst JP, van den Berg SA, Willems van Dijk K, Romijn JA, Pijl H. Pharmacological modulation of dopamine receptor D2 mediated transmission alters the metabolic phenotype of diet induced obese and diet resistant C57Bl6 mice. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:928523

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 high fat diet induced obese mice. *J Neuroendocrinol* 2011;23:158-67

Parlevliet ET, de Leeuw van Weenen JE, Romijn JA, Pijl H. GLP-1 treatment reduces endogenous insulin resistance via activation of central GLP-1 receptors in mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E318-24

de Leeuw van Weenen JE, Parlevliet ET, Maechler P, Havekes LM, Romijn JA, Ouwens DM, Pijl H, Guigas B. The dopamine receptor D2 agonist bromocriptine inhibits glucose-stimulated insulin secretion by direct activation of the α 2-adrenergic receptors in beta cells. *Biochem Pharmacol* 2010;79:1827-36

Vidarsdottir S, de Leeuw van Weenen JE, Frölich M, Roelfsema F, Romijn JA, Pijl H. Effects of olanzapine and haloperidol on the metabolic status of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:118-25

de Leeuw van Weenen JE, Hu L, Jansen-Van Zelm K, de Vries MG, Tamsma JT, Romijn JA, Pijl H. Four weeks high fat feeding induces insulin resistance without affecting dopamine release or gene expression patterns in the hypothalamus of C57Bl6 mice. *Brain Res* 2009;1250:141-8

Groeneveld GJ, van Muiswinkel FL, de Leeuw van Weenen J, Blauw H, Veldink JH, Wokke JH, van den Berg LH, Bär PR. CGP 3466B has no effect on disease course of (G93A) mSOD1 transgenic mice. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:220-5

Groeneveld GJ, de Leeuw van Weenen J, van Muiswinkel FL, Veldman H, Veldink JH, Wokke JH, Bär PR, van den Berg LH. Zinc amplifies mSOD1-mediated toxicity in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2003;352:175-8

Dankwoord

Eindelijk is het zover: mijn proefschrift is af! En daarmee komt er ook een einde aan mijn promotietraject. Het was zeker niet altijd makkelijk, maar, mede dankzij de hulp van velen, heb ik alles goed af kunnen ronden en kan ik nu terugkijken op een leuke, uitdagende en leerzame tijd.

Allereerst wil ik mijn promotor bedanken. Hanno, dank je wel voor je begeleiding en voor het vertrouwen dat je in mij had, zeker toen bleek dat mijn originele project niet het gewenste resultaat had en het roer omgegooid moest worden. Ik heb de vrijheid die je mij in het onderzoek gaf ook altijd erg gewaardeerd.

Veel mensen hebben mij ook geholpen met de praktische uitvoering van alle experimenten. Edwin, dank je wel voor je onmisbare hulp bij al mijn clamps. Het is heerlijk samen te werken met iemand die altijd zijn hoofd koel houdt. Hanna, you have helped me establish the protocol for cutting sections of the various hypothalamic nuclei and you helped me complete my final experiment. I am very grateful for that! Martin, jij was direct enthousiast toen ik je vertelde dat ik dopamine wilde meten in de hypothalamus van muizen op een hoog vet dieet. Ik ben nog steeds erg dankbaar dat dit in samenwerking met Brains On-Line mogelijk is geweest. Karola, jij bent vanuit Groningen helemaal naar Leiden gekomen voor de uitvoering van dat experiment, dank je wel! Bruno thanks for your willingness to investigate the in vitro impact of bromocriptine. Your input has led to a wonderful article!

Hoewel de DRD2-luciferase muizen het nooit tot proefdiermodel voor diabetes onderzoek gemaakt hebben, wil ik toch alle mensen bedanken die veel tijd en energie gestoken hebben in de ontwikkeling van dit model. Allereerst Marcel Karperien, dank voor je bereidheid dit project te trekken. Jouw begeleiding en kennis waren onmisbaar! Ik ben mij altijd blijven verbazen over je grenzeloze optimisme, maar het heeft mij zeker geholpen er altijd de moed in te blijven houden. Hetty, jij hebt mij alle technieken geleerd die nodig waren om de plannen van Marcel in de praktijk te brengen, waarvoor dank. Ivo, dank dat je altijd tijd kon vinden om ook mijn muizen nog even onder de camera te leggen. Nitish, dank voor je hulp bij het karakteriseren van de transgene muizen. Jouw stage was zeker voor mij, en hopelijk ook voor jou, een leerzame ervaring!

Ook andere mensen van het endo lab die minder direct betrokken zijn geweest bij mijn onderzoek, hebben zeker bijgedragen aan de goede tijd die ik gehad heb. Chris, ik zou niet weten wat het Endo lab zonder jou zou moeten! Dank je wel voor al je hulp bij kapotte apparaten, labspullen die weer eens op waren, bestellingen die vandaag nog de deur uit moesten, rare producten (bv fishfeeders) die besteld moesten worden, etc, etc. Naast het harde werk was er

gelukkig ook altijd tijd voor wat afleiding. Mijn gang collega's hebben hier zeker een grote bijdrage aan geleverd! Willeke, Jitske en Claudia, hartelijk dank voor al het gedeelde lief en leed, alle adviezen, quiz-avondjes, etentjes, vissen en nog veel meer. Ik kijk met veel plezier terug op de tijd die ik samen met jullie op de gang heb doorgebracht. Ook mijn latere collega's, Ellen, Ebru, Mariette en Laura, hebben ervoor gezorgd dat de gang een prettige werkplek bleef. Geertje en Hermine, dank voor jullie betrokkenheid en gezelligheid. Ik waardeer het erg dat jullie altijd bereid waren ergens mee te helpen of gewoon even een praatje te maken. Super dat jullie mijn paranimfen willen zijn! Ook de mensen van het endo lab die ik niet bij name heb genoemd; dank voor jullie bijdrage aan de goede sfeer en de gezelligheid op het lab!

Gelukkig bestaat het leven van een promovendus niet alleen uit werk. Jefta & Esther, Stephan & Annelies en Guillaume & Michelle, ik vind onze vriendschap heel waardevol. Ik wil jullie, mijn familie, Esther & Roel, Hanna & Riccardo, en schoonfamilie, John, Greet, Carlo & Tina en Marjon, bedanken voor alle afleiding die de bezoeken van, en naar jullie opleverde, en natuurlijk voor alle gezelligheid die daarbij hoorde. Bovendien hebben jullie altijd veel interesse getoond voor mijn werk, iets wat ik enorm waardeer. Papa & mama, jullie hebben mij daarnaast ook altijd bijgestaan met woord en daad. Ik ben jullie daar heel erg dankbaar voor!

En, tenslotte 'mijn' Marcel. Jij hebt mijn hele promotietraject, met alle up's en down's, van dichtbij meegemaakt. Dank je wel dat jij er altijd bent: bij de overwinningen en de teleurstellingen. Ik hou van jou!

Liefs,
Judith