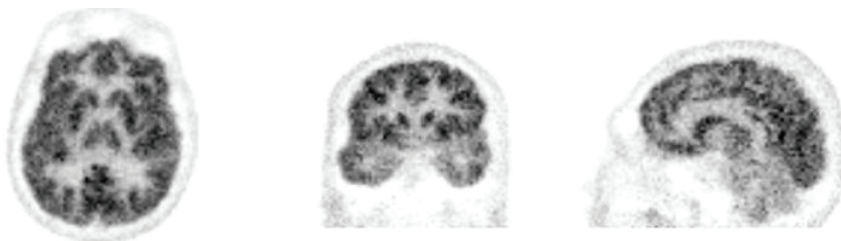


CHAPTER 9

Abbreviations

Nederlandse samenvatting





ABBREVIATIONS

ASL	arterial spin labeling
ACC	anterior cingulate cortex
AgRP	Agouti-related peptide
BBB	blood brain barrier
BFM	basis function method
BMI	body mass effect
BOLD	blood oxygen level dependent
BSIF	blood sampler input function
CBF	cerebral blood flow
CMR _{glu}	cerebral metabolic rate of glucose
CNS	central nervous system
CoV	coefficient of variation
CSF	cerebral spinal fluid
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DEBQ	Dutch Eating Behaviour Questionnaire
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
E	extraction
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EEG	electroencephalography
EPI	echo planar imaging
FA	flip angle
FFA	free fatty acids
[¹⁸ F]FDG	[¹⁸ F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FSPGR	fast Spoiled Gradient echo
FWHM	full width at half maximum
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GM	grey matter
HC	healthy control
HRRT	high resolution research tomography
ICV	intracerebroventricular
ID	insulin detemir
IDIF	image derived input function
K ₁	net influx rate
K ₁	rate of transport from blood to brain
k ₂	rate of transport from brain to blood
k ₃	rate of phosphorylation by hexokinase
k ₄	rate of hydrolysis by glucose-6-phosphatase
λ	partition coefficient
LC	lumped constant
LP	lumbar puncture

CHAPTER 9. Abbreviations

MEG	magnetoencephalography
MDII	multiple daily insulin injection
MNI	Montreal Neurological Institute
MRI	magnetic resonance imaging
NLR	non-linear regression
NPH	neutral protamine hagedorn
NPY	neuropeptide Y
OFC	orbitofrontal cortex
PD	proton density
PET	positron emission tomography
POMC	proopiomelanocortin
POMS	profile of mood state
PS	permeability surface area product
RIA	radioimmuno assay
ROI	region of interest
SD	standard deviation
T1D	type 1 diabetes
T2D	type 2 diabetes
TAC	time activity curve
TE	Echo Time
TI	Inversion Time
TR	Repetition Time
V_t	volume of distribution
VUMC	VU University Medical Center
WM	white matter

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De effecten van insuline en diabetes type 1 op de hersenen: beeldvorming middels PET en fMRI

In dit proefschrift werden de resultaten beschreven van de INCEREBRO studie, een gerandomiseerde cross-over studie waarin mannen met diabetes type 1 behandeld werden met insuline detemir (Levemir®) en met NPH insuline (Insulatard®), ieder gedurende 12 weken en beide in combinatie met insuline aspart (NovoRapid®) bij de maaltijden. Na elke behandelperiode werden een functionele MRI (fMRI), een [¹⁵O]H₂O en een [¹⁸F]FDG dynamische PET scan gemaakt, om respectievelijk hersenactivatie in reactie op etensplaatjes te meten en de doorbloeding en het glucosemetabolisme in de hersenen te bepalen. Verder werd in een subgroep patiënten een lumbaalpunctie verricht om in de liquor insulineconcentraties te meten.

Dit onderzoek werd verricht omdat in eerdere studies al was aangetoond dat het gebruik van insuline detemir, in tegenstelling tot het gebruik van andere basale insulinepreparaten, geen gewichtstoename, of zelfs gewichtsafname, veroorzaakt bij zowel patiënten met diabetes type 1 als type 2. Verschillende mechanismen – onder andere een verminderde hypoglycemie frequentie, verhoogd energieverbruik of een meer fysiologische verhouding van insuline in de lever ten opzichte van de perifere circulatie – hebben geen definitieve verklaring voor het gunstige effect van insuline detemir op het gewicht kunnen geven en de hersenen bleven als mediërend orgaan genoemd worden. Door de vetzuurstaart heeft het insuline detemir molecuul namelijk een meer lipofiele structuur, waardoor het mogelijk beter in de hersenen terecht zou kunnen komen en daar een versterkte verzadiging zou kunnen veroorzaken.

Om niet alleen iets over de interventie met insuline detemir te kunnen zeggen, maar om tevens een vergelijking tussen mannen met en zonder diabetes te kunnen maken, werden in de studie ook enkele gezonde vrijwilligers geïncludeerd, die slechts 1 fMRI en 1 PET scan ondergingen.

Introductie

In **Hoofdstuk 1** wordt de achtergrond gegeven van de werking van insuline, de behandeling van diabetes type 1 en het effect van insuline op de hersenen. Alle patiënten met diabetes type 1 hebben dagelijks insuline injecties nodig om hun diabetes zo goed mogelijk te reguleren en de kans op complicaties te verkleinen. Echter, het gebruik van insuline in het algemeen is geassocieerd met gewichtstoename, vanwege onder andere het anabole effect van insuline zelf, de hoge perifere insuline spiegels (bij gezonde mensen wordt insuline uit het pancreas eerst naar de lever getransporteerd en daar deels weggevangen en bij diabetes patiënten verschijnt insuline direct in de perifere circulatie) en de kans op of angst voor een hypoglycemie, die door voedselinname moet worden opgevangen of voorkomen. Een insulinebehandeling die niet de bekende gewichtstoename zou geven zou daarom zeer wenselijk zijn. Insulin detemir

is een langwerkend insulinepreparaat waarvan het gebruik gepaard gaat met minder gewichtstoename of zelfs gewichtsverlies (Hoofdstuk 1, Tabel 1.1); een mechanistische verklaring was nog niet gevonden en in de studies die in dit proefschrift beschreven worden, wordt naar de hersenen als mogelijk mediërend orgaan gekeken.

De hersenen spelen een belangrijke rol in energiebalans en gewichtsregulatie. Van studies in met name muizen en ratten is bekend dat insuline in de hersenen een verzadigend effect heeft. Specifieke downregulatie van de insulinerceptoren in de hersenen zorgt bijvoorbeeld voor gewichtstoename en insulineresistentie. Wanneer insuline direct in de hersenen wordt toegediend, resulteert dit in een afname van voedselinname en gewicht. In mensen zijn de effecten van insuline op de hersenen lastiger te onderzoeken daarom wordt als alternatief insuline soms intranasaal gegeven, wat bij mannen leidt tot gewichtsafname. Specifiek voor insuline detemir is aangetoond dat het - na intraveneuze infusie - zorgt voor een verhoogde activiteit in bepaalde hersengebieden ten opzichte van humane insuline en tevens voor een afname van voedselinname. Deze studies waren mede de reden om specifiek de hersenen te onderzoeken om het positieve effect van insuline detemir te kunnen verklaren.

Tevens worden de verschillende onderzoeksmethoden beschreven waarmee de hersenen in beeld gebracht kunnen worden. Middels MRI kunnen alle hersenstructuren goed worden afgebeeld met een zeer hoge spatiele resolutie. Met behulp van PET en de tracers $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ en $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ kunnen respectievelijk de doorbloeding en het glucosemetabolisme van de hersenen worden gemeten. Als alternatief voor het kostbare en invasieve PET onderzoek kan hersendoorbloeding ook met ASL, een makkelijker beschikbare MRI sequentie, gemeten worden, momenteel nog slechts in onderzoeksverband.

Beeldvorming van de hersenen van patiënten met diabetes type 1 in vergelijking met gezonde vrijwilligers: PET en fMRI

In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van de toepassing van de PET methodologie in gezonde vrijwilligers. Twee analysemethoden worden vergeleken: de volledig kinetische (en tijdrovende) analyse en de simplificatie (linearisatie; basis functie methode voor $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PET data en Patlak analyse voor $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET data). Alle (de volledige kinetische analyse en de simplificatie) bleken goed toepasbaar in de analyse van zowel $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ als $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET data, verkregen op de hoge resolutie (HRRT) PET scanner. Verder wordt de mogelijkheid van een 'image derived input function, IDIF' als alternatief voor de arteriële samplingmethode, onderzocht. Het inbrengen van een infuus in de polsslagader is namelijk een invasieve methode die liever wordt vermeden wanneer niet absoluut noodzakelijk. Het blijkt dat deze IDIF toepasbaar is in de analyse van $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET scans, vooral in combinatie met de linearisatie analyse methode, maar helaas niet in de analyse van $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PET studies, waarbij een arteriële lijn nodig blijft.

Hoofdstuk 3 beschrijft de verschillen in hersendoorbloeding en

glucosemetabolisme tussen patiënten met diabetes type 1 en gezonde vrijwilligers, gemeten met PET, te weten een verlaagde algehele hersendoorbloeding en vooral een verlaagd glucosemetabolisme bij mannen met diabetes type 1 onder nuchtere (verhoogde) glucose- en insulineconcentraties. Vanwege de verhoogde glucosespiegels bij de patiënten, waardoor de verhoudingen in transport en metabolisme van glucose ten opzichte van het gemeten FDG enigszins zouden kunnen veranderen, werd het glucosemetabolisme op drie manieren berekend; op elk van de manieren bleek het glucosemetabolisme in diabetespatiënten verlaagd. Mogelijk worden andere substraten dan glucose door de hersenen gebruikt waardoor het algehele hersenmetabolisme constant blijft.

In **Hoofdstuk 5** worden de resultaten van fMRI beschreven. Terwijl de studiedeelnemers in de MRI scanner lagen, kregen zij foto's te zien (voedselplaatjes, neutrale plaatjes en pijlen als baseline), waarvan ze moesten aangeven of die binnen ofwel buiten waren genomen; dit om de aandacht vast te houden. Een verhoogde activiteit ten opzichte van gezonde vrijwilligers werd gevonden in eetlustregulerende hersengebieden van patiënten met diabetes type 1, bij het zien van voedsel- versus neutrale plaatjes. Na correctie voor verschil in bloedglucose tussen beide groepen (hoger bij diabetespatiënten) werd het verschil in hersenactiviteit nog groter, wat erop zou kunnen wijzen dat diabetespatiënten de hogere glucosespiegels nodig hebben om juist niet steeds aan eten te denken. Ook is het mogelijk dat patiënten met diabetes type 1 in het algemeen meer met eten bezig zijn, vanwege het feit dat ze dagelijks bij alles wat ze eten moeten nadenken over de hoeveelheid te injecteren insuline. Er werden echter geen verschillen in eetgedrag gevonden in de etensvragenlijsten die alle deelnemers invulden tijdens de studie.

Beeldvorming van de hersenen van patiënten met diabetes type 1 na behandeling met insuline detemir: PET en fMRI

In **Hoofdstuk 4** en **5** worden de resultaten beschreven van de behandeling met insuline detemir en NPH insuline. Inderdaad vielen mannen af na een 12 weken durende behandeling met insuline detemir en kwamen ze in gewicht aan na behandeling met NPH insuline, terwijl er geen verschillen waren in geïnjecteerde dosis of HbA1c. Patiënten waren meer tevreden met de behandeling met insuline detemir maar er werden geen significante verschillen gevonden in de het aantal door patiënten waargenomen hypo- of hyperglycemiën (gemeten middels vragenlijsten). Na behandeling met insuline detemir leken patiënten iets minder honger/ eetlust te hebben dan na behandeling met NPH insuline, maar dat verschil was niet significant. In de subgroep patiënten die een lumbaalpunctie ondergingen, werden hogere serum en liquor insulinespiegels gevonden na behandeling met insuline detemir vergeleken met NPH insuline en de ratio liquor: serum insuline was eveneens hoger, wat erop wijst dat insuline detemir beter in de liquor terecht komt of daar trager wordt afgebroken en daar dus een betere verzadigende werking zou kunnen hebben.

In **Hoofdstuk 4** wordt gerapporteerd dat de gewichtsafname na behandeling met insuline detemir gepaard gaat met een verhoogde bloeddorstrooming

(gemeten met [^{15}O]H₂O PET) in eetlust regulerende hersengebieden in rusttoestand, in vergelijking met behandeling met NPH insuline. Het verschil in glucosemetabolisme in de hersenen (gemeten met [^{18}F]FDG PET) was in tegenstelling tot de verwachting, niet significant.

In **Hoofdstuk 5** worden de resultaten van fMRI beschreven. Na behandeling met insuline detemir wordt minder activatie gevonden in eetlustregulerende hersengebieden tijdens het kijken naar voedsel- versus neutrale plaatjes, in vergelijking met de behandeling met NPH insuline; dit effect was ongeveer vergelijkbaar met het effect dat in gezonde vrijwilligers werd gezien. Dit verschil, een minder heftige reactie op het zien van voedsel, zou mede het gunstige effect van insuline detemir op gewicht kunnen verklaren. Dat het gevonden verschil in hersenactiviteit niet het gevolg van juist het gewichtsverschil is (in plaats van de oorzaak), kan niet worden uitgesloten, maar in andere studies bleek bijvoorbeeld dat een verhoogde reactie op voedselplaatjes gewichtstoename kan voorspellen. Ook werd in een andere studie na infusie met insuline detemir in gezonde mannen een verhoogde hersenactiviteit gevonden middels EEG, ten opzichte van infusie met humane insuline.

Hersendoorbloeding gemeten middels ASL MRI vergeleken met [^{15}O]H₂O PET

In **Hoofdstuk 6** wordt de MRI sequentie arterial spin labeling (ASL) vergeleken met de gouden standaard methode om hersendoorbloeding in mensen te meten - nl [^{15}O]H₂O PET - zowel in gezonde mannen als in mannen met diabetes type 1. Hoewel [^{15}O]H₂O PET de gouden standaard is heeft deze procedure ook nadelen: het vereist een goed georganiseerde afdeling en de beschikbaarheid van een cyclotron om ^{15}O te produceren, vlakbij de scanner vanwege de korte halfwaardetijd van ^{15}O , twee minuten. Verder geeft [^{15}O]H₂O PET blootstelling aan radioactiviteit van patiënt en medewerker en is invasieve arteriële sampling nodig om de arteriële input functie te meten. Tevens vergt de analyse van PET data veel tijd en kennis, die niet altijd en overal beschikbaar is. Daarom zou een minder invasieve en makkelijker beschikbare methode om hersendoorbloeding te meten zeer gewenst zijn.

De resultaten van deze studie lieten een significante maar zwakke correlatie zien tussen beide meetmethoden met ook significante verschillen tussen de methoden. De gevonden verschillen, kunnen naast de verschillen in methodologie - ASL is namelijk gebaseerd op vele aannames, terwijl bij PET meer variabelen worden mee gemeten - mogelijk ook door andere redenen veroorzaakt worden, bijvoorbeeld door het feit dat de hersendoorbloeding verschilt tussen mensen over de dag en tussen dagen. De [^{15}O]H₂O PET scan vond namelijk een dag tot een maand na de ASL meting plaats en op een iets later tijdstip dan de ASL MRI (9.30 - 10u versus 8 - 9u). Verder werden tijdens de PET scan bloedafnames gedaan in een verder stille, donkere, warme omgeving, terwijl tijdens de ASL MRI meting vooral geluid van de scanner te horen was in een verder ook donkere kamer. Concluderend kan ASL MRI alleen [^{15}O]H₂O PET vervangen wanneer geen absolute kwantificatie nodig is.

Conclusie

In de beschreven studies wordt het positieve effect van insuline detemir op gewicht bevestigd na 12 weken behandeling in combinatie met insuline aspart ten opzichte van behandeling met NPH insuline, in combinatie met insuline aspart. Dit gewichtsverschil gaat samen met een verhoogde doorbloeding in eetlustregulerende hersengebieden in rusttoestand en met een verminderde hersenreactie in deze gebieden op het zien van voedselplaatjes ten opzichte van neutrale plaatjes, in vergelijking met de behandeling met NPH insuline. Verder wordt na behandeling met insuline detemir een verhoogde ratio liquor: serum insuline gevonden ten opzichte van NPH behandeling, mogelijk vanwege een verhoogde opname van insuline detemir in de liquor of een vertraagde afbraak. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat insuline detemir een versterkte verzadigingsreactie in de hersenen veroorzaakt, waardoor het gewichtsverschil verklaard zou kunnen worden. Toekomstige studies zullen moeten aantonen of deze effecten zich ook voordoen bij mensen met diabetes type 2 en obesitas.

In de in dit proefschrift beschreven studies worden verschillen gevonden in doorbloeding en glucosemetabolisme in de hersenen van patiënten met goedgereguleerde diabetes type 1, tijdens een rusttoestand met daarbij verhoogde glucose- en insulinespiegels ten opzichte van gezonde, leeftijd- en BMI- gematchte mannen. Gezien het feit dat ook gedurende overige dagen patiënten met diabetes type 1 nu eenmaal vaak verhoogde glucosespiegels hebben, zou dit op de lange termijn klinische consequenties kunnen hebben. Toekomstige studies zouden dit moeten aantonen.

