

## CHAPTER 9

---

### Dutch Summary

Samenvatting van het proefschrift "GLP-1 en de neuroendocriene regulatie van voedsel inname in obesitas en type 2 diabetes: stof tot nadenken"



**Obesitas en type 2 diabetes**

Het vóórkomen van overgewicht en obesitas heeft wereldwijd ernstige vormen aangenomen. We spreken van overgewicht bij een body mass index (BMI)  $> 25 \text{ kg/m}^2$  en van obesitas bij een BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . Tussen 1980 en 2014 is het aantal mensen met obesitas meer dan verdubbeld. Momenteel heeft wereldwijd bijna 40% van de volwassenen overgewicht en 13% heeft obesitas. De oorzaak van obesitas en overgewicht is een verstoorde balans tussen het aantal calorieën dat wordt geconsumeerd en het aantal calorieën dat wordt verbrand. De toename in het voorkomen van obesitas hangt samen met veranderingen in onze leefomgeving, zoals een toegenomen aanbod aan vet- en suikerrijk voedsel en een afname in lichamelijke beweging.

Obesitas is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, kanker en type 2 diabetes (suikerziekte). Mede als gevolg van de obesitas epidemie heeft wereldwijd momenteel bijna 1 op de 10 mensen diabetes type 2. Diabetes type 2 hangt samen met het optreden van ongevoeligheid voor insuline, een hormoon dat een belangrijke rol speelt bij de glucose (bloedsuiker) stofwisseling. Door de verhoogde vraag naar insuline, kunnen de insulineproducerende cellen in de alveesklier uiteindelijk uitgeput raken. Hierdoor ontstaat een hoge glucose en dus type 2 diabetes (ook wel ouderdomssuikerziekte genoemd). Het bereiken en behouden van een gezond lichaamsgewicht is de belangrijkste strategie in de preventie en behandeling van type 2 diabetes.

**Regulatie van de eetlust door GLP-1**

Het brein speelt een belangrijke rol in het behouden van een gezond lichaamsgewicht door het afstemmen van de energie inname op het verbruik. Deze balans wordt gereguleerd op een complexe manier door onder andere hormonen die vrij komen uit de darm tijdens het eten. Deze hormonen informeren het brein over de voedingsstatus en stimuleren honger of verzadiging. De belonende eigenschappen van voedsel kunnen echter ook de eetlust stimuleren en daardoor leiden tot overeten. Tevens kunnen stress en emoties de voedsel inname bevorderen, zelfs in afwezigheid van energie behoefte.

Een van de eetlustregulerende hormonen die vrijkomen uit de darmen tijdens voedselinname is glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Dit hormoon werd ontdekt in het begin van de jaren 80 en zorgt voor een verlaging van de glucose doordat het de afgifte van insuline uit de alveesklier stimuleert. Vanwege deze glucoseverlagende eigenschap, werd GLP-1 onderzocht als mogelijke therapie voor de behandeling van diabetes type 2. Echter, GLP-1 wordt in het menselijk lichaam binnen 2 minuten afgebroken, waardoor het niet geschikt is als medicijn. In 1990 ontdekte men een GLP-1 achtige stof in het speeksel van een hagedis. Deze stof bleek niet te worden afgebroken in het menselijk lichaam en op basis hiervan is het medicijn exenatide ontwikkeld dat in 2005 in gebruik werd genomen voor de behandeling van type 2 diabetes. Sindsdien zijn er verschillende medicijnen op de markt gekomen

die aangrijpen op de GLP-1 receptor, de zogenaamde GLP-1 receptor agonisten. Naast het verlagen van de bloedsuiker, remmen deze medicijnen ook de eetlust en zorgen voor gewichtsverlies. Hoe GLP-1 receptor agonisten de eetlust remmen en zodoende leiden tot gewichtsverlies is nog niet volledig duidelijk, maar dit verloopt mogelijk via effecten op het brein.

### **Doel van het proefschrift**

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om de rol van GLP-1 te onderzoeken in de regulatie van eetgedrag door het brein.

Eerst hebben we in Hoofdstuk 2 een overzicht gegeven van de bestaande literatuur met betrekking tot de fysiologische rol van GLP-1 in de regulatie van de eetlust en de effecten van behandeling met GLP-1 receptor agonisten op het lichaamsgewicht. We concludeerden dat het gewichtsverlies met name veroorzaakt wordt door een afname in energie inname en dat dit waarschijnlijk deels via het brein verloopt.

### **GLP-1 receptor in het brein**

In Hoofdstuk 3 hebben we bij de Nederlandse Hersenbank met een speciale techniek (in situ hybridisatie) de aanwezigheid van de GLP-1 receptor onderzocht in de humane hypothalamus. De hypothalamus is een belangrijk gebied in de hersenen, dat betrokken is bij de eetlustregulatie en glucosetofwisseling. We hebben aangetoond dat in de humane hypothalamus de GLP-1 receptor wijdverbreid aanwezig is. Verder vonden we dat mensen met type 2 diabetes minder GLP-1 receptoren hebben dan mensen zonder type 2 diabetes in belangrijke kernen van de hypothalamus die betrokken zijn bij de glucose- en eetlustregulatie. Deze afname in aantal GLP-1 receptoren zou bij kunnen dragen aan een gestoorde glucose- en eetlustregulatie. Vervolg onderzoek zou uit kunnen wijzen of een afname in het aantal GLP-1 receptoren in de hypothalamus een oorzaak of een gevolg is van type 2 diabetes en wat de consequenties van deze afname zijn.

### **Effect van GLP-1 op hersenreacties op voedselplaatjes**

In de daaropvolgende hoofdstukken worden de resultaten besproken van de Braini-Ex studie. In die studie hebben we met behulp van functionele MRI onderzocht of de GLP-1 receptor agonist exenatide belonings- en verzadigingsgerelateerde hersengebieden beïnvloedt. Met behulp van functionele MRI kunnen hersenreacties gemeten worden op bepaalde prikkels zoals het kijken naar afbeeldingen van eten. In Hoofdstuk 4 hebben we de acute effecten van exenatide onderzocht op hersenreacties tijdens het kijken naar voedselplaatjes. We hebben daarvoor mensen met obesitas en type 2 diabetes, mensen met obesitas zonder diabetes en slanke controlepersonen (48 mensen in totaal) onderzocht. Iedere deelnemer kwam drie keer naar de onderzoeksafdeling van het VUmc voor een testdag met een functionele MRI scan. Tijdens de bezoeken kregen de deelnemers een infuus met A) de GLP-1 receptor agonist exenatide,

B) exenatide in combinatie met een eiwit dat de GLP-1 receptor blokkeert (exendin 9-39) of C) placebo, in willekeurige volgorde. De GLP-1 receptor blokker exendin 9-39 werd toegediend om te onderzoeken of de effecten van exenatide via de GLP-1 receptor verlopen. De studie werd geblindeerd uitgevoerd, dat wil zeggen dat de deelnemers niet wisten op welke dag ze welk infuus kregen. Omdat exenatide de glucose verlaagt en ook invloed heeft op andere hormonen, werd er tijdens iedere testdag een zogenaamde clamp verricht. Gedurende iedere testdag kregen de deelnemers het hormoon somatostatine toegediend over het infuus, dat de afgifte van verschillende hormonen blokkeert. De hormonen insuline, glucagon en groeihormoon werden in een vaste dosering toegediend via het infuus. Verder werd de bloedsuiker iedere 10 minuten gemeten door middel van een bloedafname uit het infuus en werd glucose toegediend om de bloedsuiker op een vaste waarde te houden. Door het gebruik van deze clamp techniek werden een aantal belangrijke hormonen en de bloedsuiker stabiel gehouden gedurende de testdag. Hierdoor konden we het effect van exenatide op zich bepalen, zonder veranderingen in andere hormonen of de bloedsuiker. Na afloop van iedere MRI scan kregen alle deelnemers een uitgebreide lunch, waardoor we de voedselinname konden meten.

De patiënten met type 2 diabetes en obesitas en de deelnemers zonder diabetes met obesitas hadden sterkere hersenreacties tijdens het kijken naar voedselplaatjes dan de slanke controle groep in hersengebieden die betrokken zijn bij beloning en eetlustregulatie (amygdala en insula). Op de testdag dat de deelnemers exenatide over het infuus kregen, was er een afname in hersenreacties op voedselplaatjes in verschillende eetlustgerelateerde gebieden (insula, amygdala, putamen en orbitofrontale cortex) in de groep met obesitas en type 2 diabetes en in de groep met alleen obesitas. Op de exenatide dag aten de deelnemers van alle drie de groepen minder van het keuzebuffet dan op de placebo testdag. De afname in hersenreacties op voedselplaatjes tijdens de exenatide toediening hing samen met deze verminderde voedselinname. De effecten van exenatide op de hersenreacties tijdens het kijken naar voedselplaatjes en op de voedselinname werden bijna volledig geblokkeerd op de dag dat de GLP-1 receptor blokker exendin 9-39 werd gegeven in combinatie met exenatide. We concludeerden dat de effecten van exenatide op het brein en op de voedselinname via de GLP-1 receptor verlopen.

### **Effect van GLP-1 op hersenreacties op chocolademelk**

In Hoofdstuk 5 hebben we de acute effecten van exenatide op hersenreacties op het anticiperen op, en het krijgen van chocolademelk gemeten. Hiertoe werden gedurende de functionele MRI scan kleine slokjes chocolademelk en neutrale vloeistof (kunstmatig speeksel) gegeven aan de deelnemers van de Braini-Ex studie. Op deze manier konden de hersenreacties worden gemeten tijdens het wachten op het krijgen van de slokjes en tijdens het daadwerkelijk ontvangen van de slokjes. Allereerst vonden we dat mensen met overgewicht sterkere hersenreacties

hebben in gebieden die betrokken zijn bij de regulatie van beloning en eetlust (insula, nucleus caudatus en putamen) tijdens het wachten op het krijgen van chocolademelk. Dit zou vertaald kunnen worden als het sterker hunkeren naar chocolademelk door mensen met overgewicht. Verder vonden we dat mensen met overgewicht minder activatie in een hersengebied hadden dat betrokken is bij regulatie van beloning (putamen), tijdens het ontvangen van de chocolademelk. Mensen met overgewicht zouden dus minder beloningsgevoel kunnen ervaren tijdens het drinken van chocolademelk. Dit zou kunnen leiden tot overeten om dezelfde mate van beloning te bereiken als iemand zonder overgewicht. Het toedienen van exenatide zorgde voor een afname van hersenreacties tijdens het anticiperen op chocolademelk en een toename van hersenreacties tijdens ontvangst van chocolademelk in gebieden betrokken bij beloning, eetlust en motivatie (amygdala, putamen, nucleus caudatus, insula en orbitofrontale cortex). Deze effecten konden vrijwel volledig worden geblokkeerd wanneer vooraf de GLP-1 receptor blokker exendin 9-39 werd toegediend. We concludeerden dat exenatide via de GLP-1 receptor de hunkering naar voedsel remt, en het beloningsgevoel tijdens het eten stimuleert, wat overeten zou kunnen voorkomen.

#### **Effect van GLP-1 op voedselgerelateerde hersenreacties bij emotioneel eten**

Vervolgens hebben we in Hoofdstuk 6 emotioneel eten onderzocht. Emotioneel eten, de neiging om te eten in reactie op negatieve emoties, speelt een belangrijke rol bij overeten en het ontstaan van overgewicht. Met behulp van de Nederlandse Vragenlijst voor Eetgedrag, hebben we bij de deelnemers van onze studie het verband onderzocht tussen emotioneel eten en hersenreacties op het kijken naar voedselplaatjes en de gevoeligheid voor de effecten van GLP-1 op deze hersenreacties. Emotionele eters hadden, onafhankelijk van hun BMI, sterkere hersenreacties op het zien van voedselplaatjes in eetlust- en beloningsgerelateerde gebieden. Bovendien waren emotionele eters ongevoeliger voor de effecten van exenatide op deze hersenreacties op voedselplaatjes. We concludeerden dat emotionele eters sterker reageren op het zien van voedsel maar minder gevoelig zijn voor de effecten van GLP-1.

#### **Structurele hersenveranderingen in obesitas en type 2 diabetes**

Tot slot hebben we onderzocht in Hoofdstuk 7 of er veranderingen zijn in de structuur van de witte stof in het brein van mensen met obesitas en type 2 diabetes. We hebben de kwaliteit van witte stofbanen en het witte stof volume gemeten met behulp van speciale MRI technieken (respectievelijk diffusion tensor imaging en voxel based morphometry). Witte stofbanen vormen de verbindingen tussen hersengebieden en zijn belangrijk voor een goede werking van het brein. Bij de groep mensen met obesitas en type 2 diabetes was zowel de kwaliteit als het volume van de witte stof verminderd in vergelijking met de slanke controle groep. In de groep mensen met obesitas maar zonder diabetes, was er ook een kleine maar niet significante afname in witte stof volume en kwaliteit. De afname van witte stof volume en kwaliteit hing met name

samen met BMI, meer dan met bijv glucosewaarden en glucoseregulatie. We concludeerden dat mensen met obesitas en type 2 diabetes witte stof veranderingen hebben in het brein en dat dit vooral lijkt samen te hangen met het hebben van obesitas.

**Conclusie**

In dit proefschrift hebben we de rol van GLP-1 onderzocht in de regulatie van eetgedrag door het brein. Allereerst hebben we aangetoond dat de GLP-1 receptor wijdverbreid aanwezig is in de humane hypothalamus en dat het aantal GLP-1 receptoren verminderd is bij mensen met type 2 diabetes. Door middel van intraveneuze toediening van de GLP-1 receptor agonist exenatide en functionele MRI hebben we aangetoond dat exenatide hersenreacties op voedsel verandert in belonings- en verzadigingsgerelateerde gebieden, en dat mensen minder gaan eten. Onze resultaten geven nieuwe inzichten in de manier waarop GLP-1 de voedsel inname reguleert en hoe behandeling met GLP-1 receptor agonisten gewichtsverlies veroorzaakt. Verdere inzichten in de regulatie van eetgedrag door het brein zouden kunnen helpen bij de ontwikkeling van nieuwe strategieën in de behandeling van obesitas en type 2 diabetes.



