

CHAPTER

10

Dutch Summary

Nederlandse samenvatting van het proefschrift:

***De darm-hersenen as
en de regulatie van voedselinname.***

***De rol van GLP-1,
van fysiologie tot farmacotherapie***





Het aantal mensen met overgewicht of obesitas neemt steeds verder toe en dit aantal wordt momenteel geschat op bijna 600 miljoen. Overgewicht en obesitas zijn geassocieerd met gezondheidsproblemen, zoals het ontwikkelen van hart-en-vaatziekten, diabetes type 2 (vroeger ook wel ouderdomssuikerziekte genoemd) en bepaalde vormen van kanker. Gezien de ontwikkelingen in onze huidige maatschappij is er tegenwoordig een groot aanbod aan gemakkelijk verkrijgbare, energierijke voeding. Tevens is er steeds minder noodzaak voor lichaamsbeweging. Dit kan leiden tot een zogenaamde positieve energie balans waarbij er meer energie inname is dan energie verbruik, wat op de lange termijn tot gewichtstoename leidt. Deze ontwikkelingen dragen bij aan de waargenomen toename van het aantal mensen met overgewicht en obesitas. Om de voortgang van de zogenaamde obesitas pandemie te voorkomen is het belangrijk om inzicht te verkrijgen in de mechanismen die bijdragen aan de regulatie van onze eetlust en voedselinname en het behouden van een goede energiebalans binnen het lichaam, zodat mogelijk preventieve maatregelen of medicatie tegen obesitas ontwikkeld kunnen worden.

De regulatie van voedselinname door de hersenen en hormonen

De hersenen zijn belangrijk in de regulatie van onze eetlust, voedselinname en het behoud van een goed lichaamsgewicht. Het gaat om het reguleren van de energiebalans, waarbij de inname en het verbruik van energie met elkaar in evenwicht zijn. Delen van de hersenen die betrokken zijn in deze regulatie zijn de hypothalamus, een gedeelte van de hersenen die signalen vanuit het lichaam zelf ontvangt en een sleutelrol heeft in de zelfregulatie van de energiebalans, en de zogenaamde beloningsgebieden die samen een netwerk vormen (o.a. putamen, nucleus caudatus, amygdala, orbitofrontale cortex en insula). De hersenen ontvangen allerlei signalen vanuit de omgeving of het lichaam zelf die gekoppeld zijn aan het eten. Als wij eten zien, ruiken of proeven wordt dit waargenomen en vervolgens verwerkt in de hersenen, wat aanleiding kan geven tot het zoeken naar of het innemen van voeding. Omdat de inname van voeding ook een belonend effect kan hebben in de hersenen, kan dit ook een aanleiding zijn voor voedselinname. Tevens zijn er signalen vanuit het lichaam zelf, zoals het uitrekken van de maag bij voedselinname, die informatie overdragen over de voedingsstatus en energievoorraad in het lichaam en op deze manier de eetlust, ofwel het honger en verzadigingsgevoel kunnen beïnvloeden. Het is bekend dat hormonen een belangrijke rol hebben in deze informatieoverdracht vanuit het lichaam naar de hersenen. Er zijn bijvoorbeeld hormonen die vrijkomen bij inname van voeding vanuit de darm, zogenaamde darmhormonen, of hormonen die aangemaakt worden in vetcellen. Deze hormonen geven signalen door over respectievelijk de inname van voeding of de opslag van energie in de vorm van vet. Dit kan beïnvloeden hoe hersenen reageren op de waarneming van voeding en dientengevolge de eetlust beïnvloeden. De signaaloverdracht vanuit de darmen naar de hersenen staat ook bekend als de 'darm-hersenen as'.

Glucagon-like peptide-1

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is een hormoon dat vrijkomt vanuit de darmwand na inname van voeding en is belangrijk in de zogenaamde darm-hersenen as. Dit hormoon is voornamelijk bekend omdat het bijdraagt aan het reguleren van de bloedsuiker doordat het de alveesklier aanzet tot de aanmaak en afgifte van insuline. Insuline is een hormoon dat voor verlaging van de bloedsuiker zorgt. Gezien de bloedsuikerverlagende eigenschappen van GLP-1 zijn de afgelopen jaren meerdere medicijnen ontwikkeld die gebruik maken van de eigenschap van GLP-1 voor de behandeling van

diabetes type 2, omdat deze patiënten een relatief tekort hebben aan het hormoon insuline. Echter uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat GLP-1 naast de alvleesklier nog meer aangrijpingspunten in het lichaam heeft. Patiënten die behandeld worden met een GLP-1 gelijkende stof, zoals liraglutide, hebben, naast verlaging van de bloedsuiker ook een verminderde eetlust en vallen gemiddeld enkele kilo's in lichaamsgewicht af. Onderzoek in knaagdieren laat zien dat deze effecten in ieder geval deels verklaard kunnen worden door aangrijpingspunten van GLP-1 in de hersenen. Tevens is aangetoond in knaagdieren dat GLP-1 aangemaakt wordt in de hersenen. Deze bevindingen wijzen op een mogelijk op een eetlust-regulerend effect van GLP-1 via effecten in de hersenen.

Bariatrische chirurgie – Roux-en-Y gastric bypass

Een effectieve behandeling om aanzienlijke gewichtsafname te bewerkstelligen bij mensen met obesitas is bariatrische chirurgie. Onder bariatrische chirurgie worden alle operaties verstaan die tot doel hebben om het gewicht te verminderen. De zogenaamde 'Roux-en-Y gastric bypass' (RYGB) is de meest toegepaste operatie tegen overgewicht. Bij deze operatie wordt de maag verkleind. Daarnaast wordt er een omleiding gemaakt waardoor de twaalfvingerige darm wordt omzeild, wat leidt tot verminderde opname van voedingsstoffen en calorieën met aanzienlijk gewichtsverlies als gevolg. Opvallend is dat deze vorm van operatie tevens geassocieerd is met toename van de aanmaak van het darmhormoon GLP-1. Dit zou verklaard kunnen worden doordat er meer 'onverteerde' voeding de darmwand passeert waar GLP-1 aangemaakt wordt door de omleiding van de twaalfvingerige darm. Dit zou een stimulerend effect op de GLP-1 productie kunnen veroorzaken. Er zijn onderzoeken die aanwijzing geven voor een rol van GLP-1 in de afname van eetlust en gewicht na deze operatieve ingreep, mogelijk via veranderde signalering naar de hersenen.

Doel van het proefschrift

Het doel van dit proefschrift was om de rol van GLP-1 in de regulatie vanuit de hersenen op de eetlust van mensen te onderzoeken. We hebben onderzocht of het zelf aangemaakt GLP-1 in het lichaam, endogeen GLP-1 genaamd, een natuurlijk effect heeft op de hersenreacties op voedselprikkelers. We hebben tevens onderzocht of dit effect van GLP-1 verschillend is tussen slanke, gezonde mensen en mensen met overgewicht en diabetes type 2. Vervolgens hebben we onderzocht of bij toename van endogene GLP-1 spiegels na RYGB in patiënten met obesitas het effect van GLP-1 op de hersenreacties op voedselprikkelers ook toeneemt en mogelijk bijdraagt aan de eetlust- en gewichtsafname na deze ingreep. Ten slotte hebben we onderzocht of behandeling met een GLP-1 gelijkende stof, genaamd liraglutide, effect heeft op hersenreacties gebonden aan voedselprikkelers en of dit de eetlust en gewichtsafname gedurende deze behandeling kan verklaren. In hoofdstuk 2 geven we een overzicht van de bestaande literatuur over dit onderwerp. We beschrijven dat de hersenen een belangrijke rol hebben in de eetlust regulatie en dat meerdere hormonen hierop invloed hebben. Tevens beschrijven we dat uitgebreid onderzoek laat zien dat bij mensen behandeling met GLP-1 gelijkende stoffen gemiddeld een afname van voedingsinname en gewicht tot gevolg heeft. We laten zien dat er uit dieronderzoek veel aanwijzingen zijn dat GLP-1 een remmend effect heeft op de eetlust en dat dit effect verklaard kan worden door effecten en aangrijpingspunten van GLP-1 in de hersenen, maar dat dit nog niet goed onderzocht is bij mensen.

Aangrijpingspunten van GLP-1 in de hersenen van mensen

In hoofdstuk 3 hebben wij onderzocht of er in de hypothalamus van mensen aangrijpingspunten zijn voor GLP-1. We hebben de aangrijpingspunten voor GLP-1, de zogenaamde GLP-1 receptoren, aangetoond met behulp *in situ hybridisatie*, een speciale onderzoekstechniek waarbij het mRNA van in ons geval de GLP-1 receptor gedetecteerd en gekleurd wordt. De hypothalamus is een belangrijk deel van de hersenen voor de zelfregulatie van eetlust en regulatie van de suikerstofwisseling. We vonden dat er GLP-1 receptoren aanwezig zijn in meerder kernen van de menselijke hypothalamus. Tevens vonden we dat het aantal GLP-1 receptoren minder is bij patiënten met diabetes type 2 ten opzichte van controle individuen in twee gebieden van de hypothalamus die belangrijk zijn voor de suikerstofwisseling en eetlustregulatie. Het verminderd aantal GLP-1 receptoren zou een rol kunnen hebben in de verstoorde eetlustregulatie en suikerstofwisseling in mensen met overgewicht en diabetes. Echter is in dit onderzoek niet te onderscheiden of deze bevinding een oorzaak of gevolg zijn van de aanwezigheid van diabetes. Verder onderzoek is nodig om hier meer inzicht in te verkrijgen. In dit deel van het onderzoek hebben we ons alleen gericht op de GLP-1 receptoren in de hypothalamus bij mensen, maar verder onderzoek naar GLP-1 receptoren in beloningsgebieden van de hersenen is nog nodig om een vollediger beeld te krijgen van de GLP-1 receptor expressie in de hersenen van mensen en de mogelijke rol in de regulatie van eetlust en voedselinname.

Het natuurlijke effect van GLP-1 op hersenreacties op voedselprikkel

In hoofdstuk 4 en 6 beschrijven het natuurlijke effect van endogeen GLP-1 in slanke gezonde mensen en in patiënten met overgewicht en diabetes type 2 op hersenreactie op het zien en het proeven van voeding. Met behulp van 'magnetic resonance imaging' (MRI) scans hebben we hersenreacties gemeten op zogenaamde voedselprikkel, namelijk het zien en het proeven van voeding. Met een MRI scan kan de acute, reactieve doorbloeding van hersengebieden gemeten worden, en daarmee de activiteit van deze hersengebieden in reactie op een prikkel. In dit onderzoek hebben we in twee aparte MRI-taakjes de hersenreacties gemeten op het zien van voeding (het kijken naar voedselplaatjes) en op het proeven van voeding (het proeven van chocolademelk). In dit onderzoek kwamen alle deelnemers twee keer voor een testdag met MRI-scans. Op beide dagen werden de deelnemers tweemaal gescand, namelijk wanneer ze nuchter waren en een half uur na het innemen van een standaard maaltijd, dus wanneer ze verzadigd waren. Op de ene testdag kregen de deelnemers het middel exendin 9-39 toegediend, wat de effecten van het endogeen GLP-1 blokkeert. Op de andere dag werd een niet-werkzame stof toegediend, de zogenaamde placebo, en werd dus gemeten hoe de natuurlijke situatie is. De dag met de metingen in de 'natuurlijk situatie' werd vergeleken met de dag waarin de effecten van endogeen GLP-1 geblokkeerd werden, zodat geëvalueerd kon worden wat de toegevoegde waarde is van GLP-1 in de natuurlijke situatie. De volgorde van de onderzoeksdagen was per deelnemer door loting bepaald.

In dit onderzoek zagen we allereerst dat patiënten met overgewicht en diabetes type 2 meer hersenreacties hebben op het zien van voedselplaatjes ten opzichte van slanke gezonde deelnemers in de amygdala, orbitofrontale cortex en insula, gebieden die deel uitmaken van het beloningsnetwerk in de hersenen. Dit zou kunnen bijdragen aan een grotere trek in voeding en neiging tot voedselinname. Ook vonden wij dat het innemen van een maaltijd in beide groepen de hersenreacties op het zien van voedselplaatjes verminderde in de insula. Echter was dit verzadigende

effect van een maaltijd op de hersenreacties op voedselplaatjes verminderd op de dag dat het effect van het zelf aangemaakt GLP-1 geblokkeerd werd. Dit wijst op een natuurlijke bijdrage van GLP-1 in de verzadigende effecten van voedingsinname op de hersenen.

Vergelijkbare effecten hebben we waargenomen in de hersenreacties op het proeven van chocolademelk. We vonden dat mensen met overgewicht en diabetes, in vergelijking met slanke gezonde mensen, minder hersenactiviteit hebben op het proeven van chocolademelk in gebieden gebonden aan beloning en smaak. Deze verminderde activiteit zou kunnen leiden tot vergrote inname van voeding om het tekort aan beloningsreactie in de hersenen te compenseren. Wanneer het effect van endogeen GLP-1 geblokkeerd werd, zagen we dat dit de reactie in de insula op het proeven van chocolademelk verminderde in de slanke gezonde deelnemers, wat wederom wijst op de bijdrage van het natuurlijke GLP-1 in de waarneming en de verwerking in de hersenen van voedingsinname.

Effecten van behandeling met een GLP-1 gelijkende stof op hersenreacties op voedselprikkelers

Hoofdstuk 5 en 6 beschrijft het onderzoek waarin we bij mensen met overgewicht en diabetes type 2 de behandelresultaten van een GLP-1 gelijkende stof, genaamd liraglutide, onderzocht en vergeleken hebben met een standaard behandeling voor diabetes, namelijk met insuline. Patiënten ondergingen twee maal een behandelperiode van 12 weken. De ene behandelperiode met liraglutide en de andere met insuline. Tussen de twee behandelperiodes was een uitwasperiode van 12 weken waarin geen medicatie gebonden aan het onderzoek gegeven werd. De volgorde van behandeling werd per deelnemer door loting bepaald. De metingen met MRI scans waarbij wederom de hersenreacties op het zien en proeven van voeding werd gemeten, werden verricht op drie momenten tijdens iedere behandelperiode: 1) aan het begin van elke behandelperiode, 2) na een korte behandelperiode van 10 dagen, voordat er nog gewichtseffecten waren van de behandeling, en 3) aan het eind van elke behandelperiode, namelijk na 12 weken. We vonden dat na korte termijn behandeling met liraglutide, in vergelijking met de standaard behandeling met insuline, de hersenreacties op het zien van voedselplaatjes verminderde in de insula en putamen, wat kan wijzen op een verzadigend effect van liraglutide behandeling in de hersenen. Tevens verbeterde de reactie in de insula en de nucleus caudatus op het proeven van chocolademelk, wat extra inname van smaakvolle voeding om het tekort aan beloningsgevoel te compenseren zou kunnen voorkomen. Echter vonden we deze effecten van liraglutide behandeling niet meer na een langere periode van behandeling (12 weken). Wel was er een gewichtsafname na 12 weken behandeling met liraglutide in vergelijking met insuline. Deze bevindingen kunnen verklaren waarom aan het begin van de behandeling met liraglutide er een gewichtsafname plaatsvindt, maar dat er op de lange termijn alleen een behoud blijft van de bereikte gewichtsafname, maar er geen verdere afname plaatsvindt.

De rol van GLP-1 op de effecten van Roux-en-Y gastric bypass op de hersenen en eetlust

In hoofdstuk 7 beschrijven wij onze bevindingen van het onderzoek waarin we de effecten van RYGB in vrouwen met obesitas. We hebben onderzocht wat het effect is van RYGB op de hersenreacties op het zien en proeven van voeding. Tevens hebben we onderzocht wat de rol van GLP-1 is in deze verandering van hersenreacties op voedselprikkelers. We vonden dat er na RYGB een afname is in de hersenreacties op het zien van voeding in de nucleus caudatus en de rolandic operculum en op

het proeven van chocolademelk in de insula. We vonden dat na RYGB de spiegels van GLP-1 in het bloed hoger zijn. Daarnaast vonden wij dat het effect van het blokkeren van endogeen GLP-1 groter was na RYGB ten opzichte van ervoor wat betreft de effecten op hersenreacties op het zien van voeding in de nucleus caudatus en op het proeven van chocolademelk in de insula. Deze bevindingen ondersteunen de theorie dat een hogere GLP-1 spiegel een groter effect heeft op hersenreacties op voedselprikkels. De effecten van RYGB op hersenreacties en op GLP-1 spiegels zouden kunnen bijdragen aan de grote effecten van RYGB op verminderde eetlust en gewichtsafname.

Het effecten van diabetes type 2 en GLP-1 behandeling op de doorbloeding van de hersenen

Het is bekend dat diabetes type 2 geassocieerd is met een verhoogd risico op hart-en-vaatziekte. Tevens is diabetes geassocieerd met een hoger risico op milde cognitieve stoornissen en mogelijk een verhoogde kans op dementie. In hoofdstuk 8 hebben we onderzocht of mensen met overgewicht en diabetes een verstoorde doorbloeding hebben in de hersenen. Tevens hebben we gekeken welke risicofactoren voor vaatziekte (verhoogd BMI, cholesterol, bloeddruk en bloedsuiker) het meeste bijdragen aan het verschil in hersendoorbloeding tussen slanke gezonde mensen en patiënten met overgewicht en diabetes type 2. We vonden een verminderde doorbloeding in de hersenen van patiënten met overgewicht en diabetes in vergelijking met gezonde slanke deelnemers. Deze verminderde doorbloeding werd niet verklaard door een verschil in BMI, cholesterol of bloeddruk tussen de groepen, maar werd voornamelijk verklaard door de hogere bloedsuikerwaarde in patiënten met diabetes. Omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat GLP-1 een gunstig effect heeft op de doorbloeding in het lichaam, hebben we onderzocht of behandeling met de GLP-1 gelijkende stof liraglutide ook een verbetering zou geven van de hersendoorbloeding bij mensen met overgewicht en diabetes. Wij vonden echter geen effect van behandeling met liraglutide op de algemene hersendoorbloeding.

10

Conclusie

In dit proefschrift beschrijven we de rol van GLP-1 in de communicatie van de darmen naar de hersenen en het effect op de regulatie vanuit de hersenen op eetlust en voedselinname bij mensen. Onze bevindingen laten zien dat GLP-1 een natuurlijke rol heeft in de regulatie vanuit de hersenen op eetlust en voedselinname. Ondanks een verminderd aantal GLP-1 receptoren in de hypothalamus bij mensen met overgewicht en diabetes, vonden we in beiden groepen (slanke gezonde deelnemers en patiënten met overgewicht en diabetes type 2) een natuurlijk effect van endogeen GLP-1 op de hersenreacties in beloningsgebieden op voedselprikkels. We vonden dat na RYGB de spiegels van GLP-1 in het bloed verhoogd zijn en dat ook het effect op hersenreacties in beloningsgebieden op voedselprikkels toeneemt. Onze bevindingen in het onderzoek naar de behandel-effecten van liraglutide, een GLP-1 gelijkende stof, tonen dat deze behandeling op korte termijn verzadigende effecten heeft op de hersenreacties in beloningsgebieden op voedselprikkels. Dit zou kunnen bijdragen aan de gewichtsafname en eetlustvermindering en vermindering en voedselinname tijdens deze behandeling. Maar omdat deze effecten op de langere termijn niet meer waargenomen worden, is het nog onduidelijk of de effecten van behandeling met GLP-1 gelijkende stoffen op de hersenen een rol hebben in het behoud van de gewichtsafname.