



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

The metabolic response to fasting in humans: physiological studies

Soeters, M.R.

Publication date
2008

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Soeters, M. R. (2008). *The metabolic response to fasting in humans: physiological studies*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Nederlandse Samenvatting

In dit proefschrift hebben wij de Metabole aanpassing aan vasten onderzocht. Het onderzoeken van paden die betrokken zijn bij het voorkomen van energie verlies, kan leiden tot het begrijpen van de metabole aanpassing aan overvoeden ofwel de metabole gevolgen van obesitas. De achtergrond van dit proefschrift is besproken in **hoofdstuk 1**. Algemene overwegingen (o.a. definities) passeren de revue. Vervolgens komen de aanpassingen in vet en glucose metabolisme tijdens vasten aan de orde. In de paragraaf over glucose stofwisseling wordt nadruk gelegd op de perifere insuline gestimuleerde glucose opname én de rol van vrije vetzuren daarin. Als laatste wordt de opbouw van het proefschrift gepresenteerd.

In **hoofdstuk 2** hebben wij onderzocht of de relatieve bescherming van vrouwen tegen het insuline resistente vermogen van vrije vetzuren geassocieerd is met lagere ceramide spiegels in skeletspier. Vrouwen hebben namelijk lagere plasma glucose waarden vergeleken met mannen ondanks hogere plasma vrije vetzuur spiegels. Dit suggereert bescherming tegen vrije vetzuur geïnduceerde insuline resistentie.

Wij bestudeerden slanke mannen en vrouwen tijdens een hyperinsulinemische euglycemische clamp. In de basale staat hadden vrouwen na 38 uur vasten significant lagere glucose spiegels met een trend tot lagere endogene glucose productie. Plasma vrije vetzuren en lipolyse waren daarentegen significant hoger bij vrouwen. Insuline gestimuleerde glucose opname verschilde niet tussen de beide geslachten. Er was geen geslachtsverschil wat betreft ceramide in spier in de basale staat, noch correleerde ceramide met vrije vetzuren of perifere glucose opname. Spier concentraties van de vetzuurtransporter FAT/CD36 waren niet verschillend in de basale staat of clamp.

Deze data laten zien dat tijdens vasten vrouwen relatief beschermd zijn tegen de insuline resistente effecten van vrije vetzuren, mogelijk doordat accumulatie van ceramide wordt voorkomen. Dit is niet verklaard door verschillen in spier FAT/CD36.

Kortdurend vasten induceert insuline resistentie, hoewel het pathofysiologische mechanisme nog onduidelijk is. Er wordt gedacht dat ceramide in spier verantwoordelijk is voor het induceren van insuline resistentie via remming van de insuline signaal transductie in obesitas. In **hoofdstuk 3** hebben wij clamp studies beschreven waarin werd gekeken naar perifere insuline gevoeligheid, ceramide en proteïne kinase B/AKT fosforylering in spier na kortdurend vasten

Insuline gemedieerde glucose opname was significant lager na 62 uur vasten vergeleken met 14 uur vasten. Spier ceramide concentraties lieten een trend tot hogere waarden zien na vasten en de fosforylering van AKT (serine⁴⁷³) in proportie tot totaal AKT was significant lager na vasten tijdens de clamp. Ceramide in spier correleerde niet met de plasma vrije vetzuren.

Vasten induceert insuline resistentie met betrekking tot glucose opname met een verlaagde fosforylering, en dus regulerende rol, van AKT. De definitieve rol van ceramide blijft vooralsnog onbekend

De overgang van de gevoede naar de gevaste staat wordt gekarakteriseerd door veranderingen in vetstofwisseling (naast het ontstaan van insuline resistentie). Het is verondersteld dat acylcarnitinen een rol spelen in insuline resistentie naast andere metabolieten van lange keten vetzuren. Het is onbekend of de concentratie lange keten acylcarnitinen in spier tijdens vasten hoger wordt en of er een relatie is met glucose/vetoxidatie en insuline gevoeligheid in slanke gezonde vrijwilligers.

Hoofdstuk 4 bespreekt de hyperinsulinemische euglycemische clamp studies na 14 en 62 uur vasten. Hyperinsulinemie verlaagt lange keten acylcarnitinen na 14 uur vasten maar niet na 62 uur vasten. Tijdens de basale staat en de clamp, was de vet oxidatie lager na 14 uur vasten maar de absolute verschillen in glucose en vet oxidatie waren niet verschillend. Spier acylcarnitinen correleerden niet met substraat oxidatie of insuline gemedieerde glucose opname.

Lange keten acylcarnitinen in spier reflecteren niet de vetzuuroxidatie en de aanpassing in vetzuuroxidatie na vasten maakt een ander set point aannemelijk.

Het ketonlichaam *D*-3-hydroxybutyraat (*D*-3HB) speelt een belangrijke rol in de adaptatie aan vasten. Twee eerdere studies suggereerden dat *D*-3HB kan koppelen aan carnitine om 3-hydroxybutyrylcarnitine te vormen. Het is echter onbekend of en hoe *D*-3HB-carnitine synthese verloopt in de mens.

Om te bepalen welke stereo isomeren van 3-hydroxybutyrylcarnitine aanwezig zijn in vivo, richtten wij pancreatische clamps bij 12 gezonde mannen en in vitro studies in lever en spier van muizen (**hoofdstuk 5**).

Spier *D*-3HB-carnitine was ongeveer 7.5 maal hoger vergeleken met *L*-3HB-carnitine in ketotische mannen na 38 uur vasten. Spier *D*-3HB-carnitine and *D*-3-HB turnover correleerden significant. Het acetyl-CoA synthase was actief in lever en spier homogenaten maar minder dan het succinyl-CoA-oxo-transferase.(SCOT) pad dat enkel actief was in spier homogenaten.

Wij hebben geconcludeerd dat *D*-3HB-carnitine is gerelateerd aan *D*-3HB turnover en kan worden gesynthetiseerd in spier door mitochondriaal SCOT en een carnitine acyltransferase: een alternatief pad in ketonlichaam metabolisme dat tot nog toe onbekend was. Het reden voor *D*-3HB-carnitine synthese alsmede het lot van *D*-3HB-carnitine zijn vooralsnog onbekend.

De dosis-respons relatie tussen insuline and ketonlichamen zou naar rechts zijn verschoven in niet insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM). Echter, plasma ketonlichaam spiegels zijn lager in obesitas. In **hoofdstuk 7** onderzochten wij de metabole respons op vasten met betrekking tot glucose en ketonlichaam metabolisme in slanke en obese mannen zonder NIDDM. We verwachtten dat ketonlichaam productie niet verschillend was bij gelijke plasma insuline spiegels. Dit zou de afwezigheid van insuline resistentie van ketogenese betekenen.

Pancreatische clamps werden uitgevoerd na 38 uur vasten in slanke en obese mannen. In de basale staat, was de ketonlichaamproductie hoger in de slanke mannen vergeleken met de obese mannen. Tijdens de clamp waren er geen verschillen in ketonlichaamproductie onder gelijke insuline spiegels. Perifere glucose opname was echter lager in de obese mannen.

Deze data wijzen op differentiële insuline gevoeligheid van het intermediaire metabolisme in obesitas.

Intermitterend vasten verhoogt de perifere insuline gevoeligheid. Het is echter onbekend of intermitterend vasten selectief het intermediaire metabolisme beïnvloedt. Zulke selectiviteit kan voordelig zijn in de adaptatie aan verhoogde en verlaagde voedsel inname.

In **hoofdstuk 7** onderzochten wij de effecten van twee weken intermitterend vasten (IF) vergeleken met twee weken standaard isocalorisch dieet (SD) op glucose, vet en eiwit metabolisme (in de basale staat en tijdens een twee-staps hyperinsulinemische euglycemische clamp) en energieverbruik.

Perifere glucose opname was hoger tijdens stap 1 maar niet tijdens stap 2 na IF vergeleken met het SD, maar dit was niet geval voor hepatische insuline sensitiviteit. Lipolyse was sterker onderdrukt door insuline na IF. Proteolyse was lager tijdens stap 2 na IF. Energieverbruik was lager na IF. Er was een trend tot lagere fosforylering van AKT (serine⁴⁷³) met een significant hogere fosforylering van glycogeen synthase kinase (serine⁹).

IF heeft verschillende effecten op glucose, vet en eiwit metabolisme. De afname van energieverbruik waarschuwt voor gewichtstoename tijdens IF als de calorische inname niet wordt aangepast. Of IF gunstig is om insuline gevoeligheid te verbeteren is daarom nog maar zeer de vraag.

Het interpreteren van de verlengde vastentest (ter detectie van een insulinoom) is moeilijk in patiënten met een hypoglycemie en hypoinsulinemie. In **hoofdstuk 8** hebben wij onderzocht in deze groep patiënten of er afwijkingen bestaan in het intermediaire metabolisme, zoals vetzuuroxidatie stoornissen en afwijkingen in aminozuren en/of organische zuren. Zulke afwijkingen kunnen hypoinsulinemische hypoglycemiën verklaren.

Wij onderzochten 10 patiënten met onverklaarde hypoinsulinemische hypoglycemiën tijdens de verlengde vastentest in een uitgebreid metabool diagnostisch protocol (na een overnachting vast) gebaseerd op stabiele isotoop technieken. Er waren geen hypoglycemiën. Tevens werden er geen defecten in de vetzuuroxidatie of profielen van aminozuren en organische zuren waargenomen.

Aangezien er geen afwijkingen werden gevonden, geven deze hypoinsulinemische hypoglycemiën mogelijk het onderste bereik van de Gauss curve weer.

166

In het perspectief, **hoofdstuk 9**, beschrijven wij de geïntegreerde metabole respons op vasten met betrekking tot veranderingen in vet en glucose metabolisme. Tevens zoeken wij een verklaring voor de relevantie en fysiologische aspecten van dit mechanisme dat nodig is voor de overleving van het organisme.

Hoewel het doel van vasten simpel mag zijn (namelijk het sparen van energie), is de exacte reden van deze aanpassingen onbekend. Wij hebben ons gericht op de discrepantie tussen vetoxidatie en vet toevoer tijdens vasten enerzijds en de vasten geïnduceerde insuline resistentie anderzijds. Hoewel de aanpassing aan vasten sterk gereguleerd is, blijft de verklaring ontbreken. De gedachte dat insuline resistentie tijdens vasten simpelweg hypoglycemiën voorkomt lijkt te simpel. Afsluitend doen wij een aantal suggesties voor toekomstige onderzoeksprojecten die niet alleen kunnen leiden tot een beter begrip van de fysiologische aanpassing aan vasten maar ook tot een beter begrip van pathofysiologische omstandigheden als obesitas geïnduceerde insuline resistentie en type 2 diabetes mellitus.