



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Glyconeogenesis and glycogenolysis in newborn infants

van Kempen, A.A.M.W.

Publication date
2004

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van Kempen, A. A. M. W. (2004). *Glyconeogenesis and glycogenolysis in newborn infants*. [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).

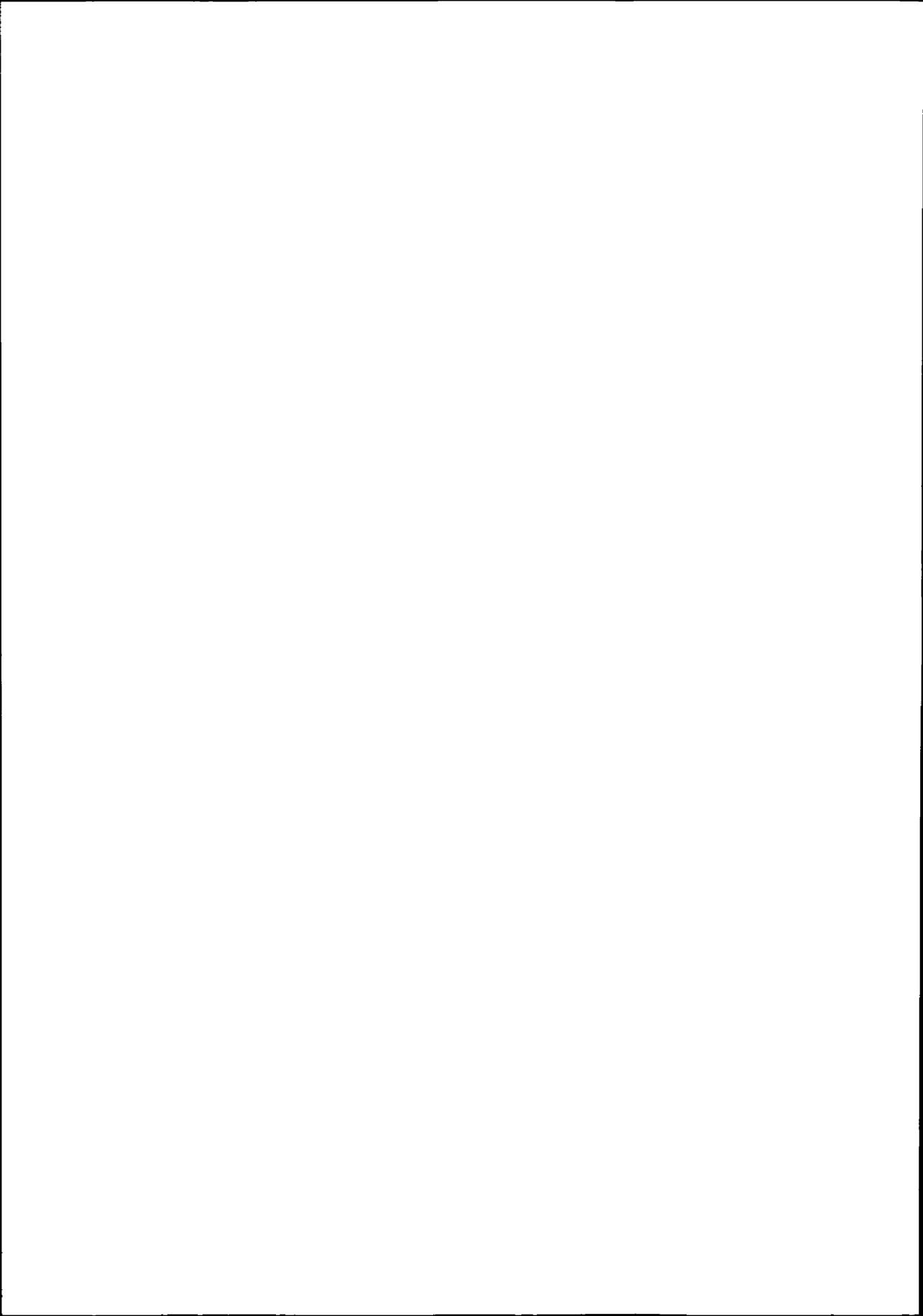
Disclaimer/Complaints regulations

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.

Chapter

9

Summary
Samenvatting



Summary

Chapter 1

Chapter 1 is the general introduction to this thesis. Hypoglycemia is frequently found in newborn infants, due to a disturbance in the balance between glucose supply and glucose utilization. Preterm or small for gestational age (SGA) infants are more prone for low plasma glucose concentrations than term appropriate for gestational age (AGA) infants. This is ascribed to limitations in glucose production capacity combined with increased energy and glucose needs. In chapter 1 an overview of the current knowledge of the pathways of glucose metabolism in newborn infants was given, followed by a discussion of the glucoregulatory factors. To put the data from preterm newborn infants in perspective, comparisons were made with data from term newborn infants and healthy adults. Finally, the currently available stable isotope methods for measurement of glucose metabolism were discussed, with their feasibility and limitations in newborn infants.

Chapter 2

The capability of preterm newborn infants to adapt glucose production to an abrupt increase in demands was studied by measuring the response of endogenous glucose production to a decline in exogenous glucose supply. From a clinical perspective the ability to increase glucose production to fully balance a decrease in exogenous glucose administration is an important defense mechanism against hypoglycemia. In response to a decline in exogenous glucose, endogenous glucose production increased in the preterm infants. However, this increase only partly compensated the decline in exogenous glucose. This is in contrast to adults, who compensate a decline in exogenous glucose below basal requirements completely by an increase in endogenous production.

Chapter 3

A similar study design as in chapter 2 was applied to term infants. In response to a decline in exogenous glucose term infants increased the rate of endogenous glucose production. Like preterm infants, the increase was not sufficient to compensate the decline in exogenous glucose fully. However, in AGA infants the response improved with gestational age: the compensation for the decline in exogenous glucose was higher in term infants (~58% of the decline) compared to the youngest preterm group (~24%). In SGA infants there was no difference in the extent of compensation between the preterm and term infants. The increase in endogenous production was due to an increase in both gluconeogenesis and glycogenolysis in preterm infants and in the term AGA infants. In contrast, term SGA infants showed only an increase in gluconeogenesis.

Chapter 4

The influence of gestational age and birth weight on glucose production was further addressed in chapter 4. The effect of gestational age, postnatal age, birth weight, and plasma FFA concentration on gluconeogenesis and glycogenolysis, measured in 73 newborn infants during standardized

exogenous glucose supply, was assessed by backward multiple linear regression analysis. Gluconeogenesis was positively correlated with gestational age, and with FFA concentrations. FFA explained ~72% of the variation in gluconeogenesis, whereas addition of gestational age resulted in only ~3% additional explanation. Because FFA and gestational age also showed a positive correlation amongst themselves, the higher rate of gluconeogenesis in infants with an advanced gestational age was probably mediated by the higher FFA concentration. Gestational age played only a minor role in the regulation of glycogenolysis after the first postnatal day. Birth weight SD score was not correlated with gluconeogenesis or glycogenolysis measured at a single time point in newborn infants between the second and eighth postnatal day.

Chapter 5

To be able to stimulate glycogenolysis, sufficient amounts of glycogen are essential. It is unclear whether the prenatal differences in liver glycogen content between preterm AGA and SGA infants still exist after the first postnatal day, and contribute to the increased risk of hypoglycemia in preterm SGA infants. The change in glucose production induced by glucagon is considered to be an indicator of liver glycogen content. This method was applied in preterm AGA and preterm SGA infants between the third and seventh postnatal day. In response to a bolus glucagon there was a comparable increase in glucose production in both groups, mainly due to an increase in glycogenolysis. These findings do not support the hypothesis that liver glycogen content is lower in SGA than in AGA infants after the first postnatal day. Second, in comparison with adults, the response of glucose production to a pharmacological glucagon dose was low with regard to the higher glucose demands in preterm infants. This observation has important clinical implications, because an insufficient glycogenolytic response means a major impairment in the initial adaptation to a decline in exogenous glucose.

Chapter 6

Alanine is one of the main gluconeogenic precursors in newborn infants and adults. Insufficient precursor supply is more likely to occur in newborn infants than in adults, due to their limited fuel reserves combined with increased energy needs. If the availability of gluconeogenic precursors is insufficient, exogenous precursor supply could result in an increase in gluconeogenesis. In preterm AGA infants alanine administration did not stimulate gluconeogenesis, despite a sharp increase in plasma alanine concentrations. The absence of a stimulatory effect could be due to either a restricted capacity of the enzymes involved in the gluconeogenic pathway or a low secretion rate of glucoregulatory hormones.

Chapter 7

Administration of (intravenous) lipids has been shown to increase glucose production and gluconeogenesis in preterm infants. Intravenous lipid emulsions could stimulate gluconeogenesis by

providing glycerol, a gluconeogenic precursor, and/or by providing free fatty acids (FFA), stimulants of the rate of gluconeogenesis. In chapter 7 glucose production and gluconeogenesis were measured during a 6-hour infusion of glycerol, two different intravenous lipid emulsions (Intralipid® or Clinoleic®), or glucose only in preterm AGA infants. In the glycerol group no stimulatory effect on gluconeogenesis was found, probably because the maximum gluconeogenic response to glycerol was already reached with the stable isotope infusion, precluding a further increase from the unlabeled glycerol infusion. Intralipid® infusion enhanced glucose production due to an increase in gluconeogenesis in preterm infants during a low-dose glucose infusion. The increase in gluconeogenesis occurred concomitant with an increase in the total plasma FFA concentration. Gluconeogenesis did not increase in the glycerol group, indicating that the stimulatory effect in the Intralipid® group was due to FFA. There was also no increase in gluconeogenesis in the Clinoleic® group, suggesting that only polyunsaturated fatty acids influence glucose kinetics in preterm infants, whereas monounsaturated fatty acids do not.

Chapter 8

In this chapter the results from the studies in this thesis with the potential implications for current clinical practice and directions for future research were discussed.

The studies in this thesis showed that endogenous glucose production both from gluconeogenesis and glycogenolysis is limited in preterm or SGA infants compared to term AGA infants. Glycogenolysis is the initial counterregulatory response of the body to a decline in the plasma glucose concentration. Both a physiological and a pharmacological stimulus provoked a suboptimal response relative to the newborn infant's glucose requirements. These findings underscore the importance of an adequate nutritional regime in preterm or SGA infants, avoiding abrupt fluctuations of nutrient administration. In addition to this, strategies for prevention or treatment of hypoglycemia focusing on stimulation of gluconeogenesis, like earlier introduction of intravenous lipid emulsions, should be introduced shortly after birth.

Future research should focus on the evaluation of different nutritional regimes in the first postnatal week, based on the suggestions mentioned above, in a randomized controlled clinical trial, with the incidence of hypo- and hyperglycemia, growth, and psychomotor development as the main endpoints. Second, only AGA infants were included in the studies on precursor and FFA supply. It is not unlikely that different results would have been obtained in SGA infants; further studies are needed in these infants. Third, glucose and lipid metabolism are closely linked, but kinetic data on lipid metabolism in newborn infants are very scarce. These data are mandatory in the understanding of the pathophysiology of basal energy metabolism in newborn infants, and could also provide valuable information about the mechanisms involved in the effect of therapeutic strategies like (intravenous) lipid administration. Stable isotope studies could elucidate the possibilities and limitations in the main pathways involved in lipid metabolism in newborn infants: lipolysis, ketogenesis and lipogenesis.



Samenvatting

Hoofdstuk 1

Hoofdstuk 1 is de algemene inleiding van dit proefschrift. Hypoglycemie komt vaak voor bij pasgeborenen, als gevolg van een verstoring in de balans tussen glucose aanbod en glucose verbruik. Te vroeg geboren kinderen (prematuren) en pasgeborenen met een te laag gewicht voor de zwangerschapsduur (dysmaturen) hebben vaker lage bloedsuikers dan voldragen (a terme) pasgeborenen met een normaal gewicht voor de zwangerschapsduur. Dit wordt toegeschreven aan een beperkte glucose productie capaciteit in combinatie met een verhoogde energie- en glucosebehoefte. Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de huidige kennis van de verschillende paden van het glucose metabolisme, gevolgd door een bespreking van de regulerende factoren. Om de gegevens van premature pasgeborenen in perspectief te kunnen plaatsen, worden deze vergeleken met de gegevens die bekend zijn van voldragen pasgeborenen en gezonde volwassenen. Tevens wordt een overzicht gegeven van de stabiele isotopen technieken die momenteel gebruikt worden ter bestudering van het glucose metabolisme, met speciale aandacht voor de mogelijkheden en beperkingen bij toepassing van deze technieken bij pasgeborenen.

Hoofdstuk 2

Het vermogen van premature pasgeborenen om de glucose productie aan te passen aan een plotselinge toename van de behoefte werd bestudeerd door meting van de endogene glucose productie als reactie op een verlaging van het exogene (intraveneuze) glucose aanbod. Het vermogen om de endogene glucose productie zodanig te kunnen verhogen dat een verlaging van de exogene glucose toevoer volledig wordt gecompenseerd, is een belangrijk verdedigingsmechanisme tegen hypoglycemie. In reactie op een verlaging van de exogene glucose toediening trad een toename op van de endogene productie bij premature pasgeborenen. Deze toename compenseerde de verlaging van het exogene aanbod echter slechts gedeeltelijk. Dit is in tegenstelling tot gezonde volwassenen; zij compenseren een daling van de exogene toevoer beneden de basale glucose behoefte volledig met een verhoging van de endogene productie.

Hoofdstuk 3

Een studie met een vergelijkbare opzet als in hoofdstuk 2 werd uitgevoerd bij a terme pasgeborenen. In reactie op een verlaging van de exogene glucose toevoer verhoogden a terme pasgeborenen de endogene glucose productie. Net als bij de premature pasgeborenen was de verhoging van de endogene productie onvoldoende om de verlaging in het aanbod volledig te compenseren. Echter, bij pasgeborenen met een normaal gewicht voor de zwangerschapsduur verbeterde de reactie met toenemende zwangerschapsduur: de compensatie voor de verlaging van het exogene glucose aanbod was hoger in a terme pasgeborenen (~58% van de verlaging) in vergelijking met zeer jonge prematuren (~24%). Dit was niet het geval bij dysmature pasgeborenen: de compensatie voor de

verlaging van exogeen aanbod nam niet toe met toenemende zwangerschapsduur. Bij premature en voldragen pasgeborenen met een normaal gewicht voor de zwangerschapsduur werd de toename van de endogene productie veroorzaakt door een toename van zowel gluconeogenese als van glycogenolyse. Bij a terme dysmaturen daarentegen werd alleen een toename van de gluconeogenese gezien.

Hoofdstuk 4

De invloed van zwangerschapsduur en geboortegewicht op de glucose productie werd nader geanalyseerd in hoofdstuk 4. De invloed van zwangerschapsduur, postnatale leeftijd, geboortegewicht en de plasma concentratie van vrije vetzuren (FFA) op de glucose kinetiek, gemeten bij 73 pasgeborenen tijdens een gestandaardiseerd exogeen glucose aanbod, werd geanalyseerd door middel van multiële regressie analyse. Gluconeogenese was positief gecorreleerd met de zwangerschapsduur en met de FFA concentratie. FFA verklaarde ~72% van de variatie in gluconeogenese; toevoegen van zwangerschapsduur in het model resulteerde in slechts ~3% extra verklaring. Omdat FFA en zwangerschapsduur onderling ook een positieve correlatie toonden, werd de hogere gluconeogenese bij pasgeborenen met een verder gevorderde zwangerschapsduur waarschijnlijk gemedieerd door een hogere FFA concentratie. De zwangerschapsduur speelde slechts een geringe rol in de regulatie van de glycogenolyse bij pasgeborenen meer dan een dag oud. Het geboortegewicht weergegeven als standaard deviatie score was niet gecorreleerd met gluconeogenese of glycogenolyse, gemeten op een enkel tijdstip bij pasgeborenen tussen de twee en acht dagen na de geboorte.

Hoofdstuk 5

Het vermogen om de glycogenolyse te kunnen stimuleren is afhankelijk van de aanwezigheid van voldoende hoeveelheden glycogeen. Het is onduidelijk of de prenataal bestaande verschillen in lever glycogeen voorraad tussen prematuren met een normaal gewicht en prematuren met een te laag gewicht voor de zwangerschapsduur ook na de eerste dag nog bestaan en bijdragen aan de verhoogde kans op hypoglycemie bij pre-dysmaturen. De verandering in de glucose productie in reactie op glucagon kan worden beschouwd als een indicator van het lever glycogeen gehalte. Deze methode werd toegepast bij prematuren met een normaal geboortegewicht vergeleken met pre-dysmaturen van drie tot zeven dagen oud. Na een bolus glucagon was er een vergelijkbare stijging van de glucose productie in beide groepen, die vooral werd veroorzaakt door een toename in de glycogenolyse. Deze bevinding geeft geen ondersteuning aan de hypothese dat het lever glycogeen gehalte bij dysmaturen na de eerste postnatale dag lager is dan bij prematuren met een normaal geboortegewicht. Echter, in vergelijking met gezonde volwassenen was de stijging van de glucose productie in reactie op een farmacologische glucagon dosis bij de prematuren laag in verhouding tot de hogere glucose behoefte. Deze observatie heeft belangrijke klinische consequenties,

omdat een onvoldoende glycogenolytische respons een ernstige belemmering vormt in de initiële adaptatie aan een verlaging van het exogene glucose aanbod.

Hoofdstuk 6

Alanine is een belangrijke precursor voor de gluconeogenese bij pasgeborenen en volwassenen. Onvoldoende aanbod van precursors zal eerder voorkomen bij pasgeborenen dan bij volwassenen, vanwege de beperkte voorraden brandstof in combinatie met de verhoogde energie behoefte. Als er onvoldoende gluconeogenese precursors beschikbaar zijn, kan exogeen aanbod van precursors leiden tot een toename van gluconeogenese. Bij premature pasgeborenen met een normaal gewicht voor de zwangerschapsduur resulteerde alanine toediening niet in een stijging van de gluconeogenese, ondanks een sterke stijging van de plasma alanine concentraties. Het uitblijven van een stimulerend effect kan verklaard worden door een beperking in de capaciteit van de enzymen betrokken bij de gluconeogenese of door een lage secretie van de glucoregulatorische hormonen.

Hoofdstuk 7

Het is aangetoond dat toediening van (intraveneuze) vet emulsies een toename van de glucose productie en gluconeogenese kan induceren bij premature pasgeborenen. Intraveneuze vet emulsies zouden de gluconeogenese kunnen stimuleren door aanbod van glycerol, een gluconeogenese precursor, en/of door aanbod van vrije vetzuren (FFA), stimulators van de gluconeogenese. In hoofdstuk 7 werden glucose productie en gluconeogenese gemeten tijdens een zes uur durende infusie van glycerol, twee verschillende intraveneuze vet emulsies (Intralipid® of Clinoleic®), of alleen glucose bij prematuren met een normaal gewicht voor de zwangerschapsduur. In de glycerol groep werd geen stimulerend effect gezien op de gluconeogenese, waarschijnlijk doordat de maximale gluconeogenese respons op glycerol al was bereikt met de stabiele isotopen infusie, waardoor een verdere toename onder invloed van de ongelabelde glycerol infusie werd belemmerd. Infusie van Intralipid® resulteerde in een toename van de glucose productie ten gevolge van een toename van de gluconeogenese bij prematuren tijdens een lage glucose infusiesnelheid. De toename van de gluconeogenese trad tegelijkertijd op met een stijging van de totale plasma FFA concentratie. De gluconeogenese nam niet toe in de glycerol groep, hetgeen er op duidt dat het stimulerende effect van Intralipid® werd veroorzaakt door FFA. In de Clinoleic® groep werd ook geen stijging van de gluconeogenese waargenomen. Dit suggereert dat alleen meervoudig onverzadigde vetzuren de glucose productie beïnvloeden bij prematuren, in tegenstelling tot enkelvoudig onverzadigde vetzuren.

Hoofdstuk 8

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de studies in dit proefschrift samengevat, de mogelijke implicaties voor de klinische praktijk besproken en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gegeven. De studies in dit proefschrift toonden aan dat de endogene glucose productie uit zowel

gluconeogenese als glycogenolyse beperkt is bij premature en/of dysmature pasgeborenen in vergelijking met a terme pasgeborenen met een normaal gewicht voor de zwangerschapsduur. Glycogenolyse is de initiële tegenregulerende reactie van het lichaam in antwoord op een daling van de plasma glucose concentratie. Zowel een fysiologische als een farmacologische stimulus resulteerden in een suboptimale reactie, in verhouding tot de glucose behoefte van de pasgeborene. Deze bevindingen ondersteunen het belang van een adequaat voedingsbeleid bij premature en/of dysmature pasgeborenen, waarbij plotselinge verlaging van het aanbod van nutriënten dient te worden vermeden. Daarnaast dienen maatregelen ter preventie of behandeling van hypoglycemie vooral toegespitst te worden op het stimuleren van de gluconeogenese, bijvoorbeeld door snelle introductie van een intraveneuze vet emulsie kort na de geboorte.

Toekomstig onderzoek zou gericht moeten worden op de evaluatie van een verandering in het voedingsbeleid in de eerste week na de geboorte zoals hierboven genoemd, door middel van een gerandomiseerde gecontroleerde klinische trial met als belangrijkste uitkomstparameters de incidentie van hypo- en hyperglycemie, groei en psychomotore ontwikkeling. Ten tweede werden de effecten van precursor en FFA toediening in dit proefschrift alleen uitgevoerd bij prematuren met een normaal geboortegewicht. Het is niet ondenkbaar dat de resultaten anders zouden zijn bij dysmaturen, en verder onderzoek is noodzakelijk bij deze groep pasgeborenen. Ten derde zijn het glucose en vet metabolisme nauw met elkaar verbonden, maar kinetische gegevens van het vet metabolisme bij pasgeborenen zijn zeer schaars. Deze gegevens zijn noodzakelijk voor een volledig begrip van de pathofysiologie van het energie metabolisme bij pasgeborenen. Tevens kunnen kinetische gegevens met betrekking tot het vet metabolisme waardevolle informatie opleveren ten aanzien van de mechanismen betrokken bij het effect van therapeutische toepassingen, zoals toediening van (intraveneuze) vet emulsies. Stabiele isotopen studies kunnen de mogelijkheden en beperkingen in de belangrijkste paden van het vetmetabolisme, lipolyse, ketogenese en lipogenese, bij pasgeborenen verder ophelderen.