

University of Groningen

## The a-typical effects of olanzapine on body weight regulation

Evers, Simon

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Evers, S. (2015). *The a-typical effects of olanzapine on body weight regulation: And the possible counter effects of topiramate*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

### Copyright

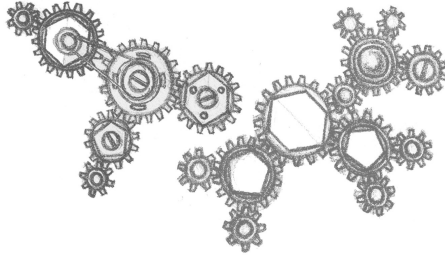
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



## **Chapter 10:**

# **Nederlandse samenvatting**



## **De a-typische effecten van Olanzapine op gewichtsregulering en de mogelijke tegenwerking van Topiramaat**

Olanzapine (OLZ) is een 2<sup>e</sup> generatie antipsychoticum dat gekenmerkt wordt door een a-typisch bindingsprofiel. Dit houdt in dat OLZ niet alleen een remmende werking heeft op de dopamine receptoren, maar ook serotonerge, histaminerge, cholinerge en  $\alpha$ -adrenerge receptoren blokkeert. De brede werking van OLZ is waarschijnlijk essentieel voor de effectiviteit bij de behandeling van schizofrenie, niet in de laatste plaats omdat de aandoening gekenmerkt wordt door het optreden van een breed scala aan zogenaamde positieve en negatieve symptomen. In tegenstelling tot de 1<sup>e</sup> generatie antipsychotica vertoont OLZ minder bijwerkingen op het motorisch systeem, zoals akathesie en tardieve dyskinesie, kenmerken die specifiek gerelateerd zijn aan de inhibitie van het dopaminerge systeem. Helaas gaat de behandeling met OLZ wel vaak gepaard met een sterke gewichtstoename en ontwikkeling van insulineresistentie.

Het anti-epilepticum Topiramaat (TPM) heeft een tegengesteld effect op gewichtsregulatie. TPM verlaagt het lichaamsgewicht en verbetert de insulinegevoeligheid. De centrale werking van TPM is gebaseerd op stimulatie van GABA<sub>A</sub>- en inhibitie van glutamaatreceptoren. De gewichtsreducerende werking van TPM is echter vooral het gevolg van een verhoging van de lipolyse met verhoogde vetverbranding als gevolg.

In dit proefschrift wordt de vraag gesteld of TPM als middel gebruikt kan worden om OLZ-geïnduceerd overgewicht tegen te gaan. Daarnaast stellen we ons de vraag of er individuele verschillen zijn in de gevoeligheid voor OLZ-geïnduceerd overgewicht en of deze verschillen (in geslacht, persoonlijkheid of het endocriene profiel) voorspellend zijn dan wel een verklaring kunnen bieden voor de mate van gewichtstoename door OLZ.

In hoofdstuk 2 laten we zien dat toediening van TPM tot gevolg heeft dat de concentratie van OLZ in het bloed verhoogd is in vergelijking met het controle-experiment waarin alleen OLZ wordt gegeven. De mogelijke verklaring hiervoor is dat TPM de afbraak van OLZ vermindert. OLZ induceerde een sterke verlaging van de lichaamstemperatuur en verhoogde het hormoon corticosteron in het bloed. De combinatie van OLZ+TPM versterkte deze effecten. TPM toediening had op zichzelf geen effect op de lichaamstemperatuur of corticosteron. Daarnaast had OLZ toediening een verlagend effect op de glucose en insuline respons tijdens een intragastrische glucose tolerantie test (IG-GTT), dat is een test waarbij glucose direct in de maag wordt toegediend via een permanent geïmplanteerde

maagcanule. TPM had geen acuut effect op de glucose en insuline respons, terwijl de combinatie OLZ+TPM wel een verlaagde glucose en insuline response tot gevolg had (Hoofdstuk 2). In een vervolg studie werd vervolgens aangetoond dat de verminderde glucose en insuline respons na toediening via de maag een gevolg was van verminderde opname van glucose in het bloed vanuit het maagdarmkanaal. OLZ toediening resulteerde in een vermindering van maaglediging en verlaging van de darmperistaltiek, hierdoor werd er minder glucose opgenomen in het bloed, met een verminderde glucose en insuline response als gevolg (getoond in Hoofdstuk 3).

Chronische behandeling (twee maal daags) met OLZ in vrouwtjesratten resulteerde in gewichtstoename en een verhoging van het lichaamsvet. Chronische behandeling met OLZ leidde ook in deze studie tot een vermindering van de lichaamstemperatuur en lichaamsbeweging. De meeste effecten waren direct gerelateerd aan het OLZ toedieningsschema. Dit gold ook voor het dagelijkse eetpatroon, waarbij de ratten meer aten tijdens de licht periode (Hoofdstuk 4). In een vervolgstudie werd aangetoond dat alle gebruikte doseringen van OLZ (2, 4, en 10 mg/kg/dag) gepaard gingen met een verhoging van het gewicht en een verstoring van de oestruscyclus. De verstoring van de oestruscyclus, verkregen door inspectie van vaginale uitstrijkjes, was niet gerelateerd aan de circulerende estradiol niveaus. Daarentegen had OLZ een sterk effect op de verhoging van prolactine (PRL), hetgeen mogelijk ook de verstoring van de oestruscyclus kan verklaren. Daarnaast kan een verhoogde PRL spiegel in vrouwtjesratten mogelijk ook de geconstateerde verhoging in voedselopname verklaren. PRL wordt afgegeven door de endocriene adenohipofyse en de eerder genoemde OLZ-geïnduceerde remming van de dopamine 2 receptor (Drd2) kan mogelijk de verhoging van de PRL afgifte verklaren. Dopamine werkt op hypofyseniveau immers als 'prolactin-inhibiting hormone'. Daarnaast werd gevonden dat OLZ (4 mg/kg/dag) de insulinerespons verhoogt tijdens een intraveneuze-glucose tolerantie test (IV-GTT), hetgeen een sterke aanwijzing is voor een verminderde insulinegevoeligheid (Hoofdstuk 5). Onze experimenten met chronische toediening van OLZ aan vrouwtjesratten hebben dus laten zien dat OLZ behandeling kan leiden tot een verlaging van de lichaamstemperatuur en de fysieke activiteit, tot een verstoring van de oestrus cyclus en een verhoging van de voedselinname en prolactine spiegel. Gezamenlijk kunnen deze effecten verklaren waarom OLZ behandeling gepaard kan gaan met een verhoging van het lichaamsgewicht en het vetpercentage, met insulineresistentie als gevolg.

Schizofrenie gaat gepaard met verhoogde dopaminerge activiteit, impulsiviteit en een verhoogde kans op drugsverslaving. Daarom hebben we er voor gekozen om een rat model te gebruiken waarin deze karaktereigenschappen ook tot uiting komen: de

Roman High Avoidance rat (RHA). De RHA wordt gekarakteriseerd door verhoogde dopaminerge activiteit in het centrale zenuwstelsel, vertoont impulsief gedrag en is gevoeliger voor de effecten van verslavende middelen. Zijn tegenhanger, de Roman Low Avoidance rat (RLA), heeft deze kenmerken niet maar is bijvoorbeeld wel gevoelig voor dieet geïnduceerd overgewicht met insulineresistentie als gevolg. De RHA is daarentegen juist resistent tegen de ontwikkeling van dieet-geïnduceerd overgewicht.

In onze experimenten bleek OLZ inderdaad het lichaamsgewicht te verhogen. Echter dit gebeurde alleen in de RHA rat, de rat die in eerdere experimenten juist resistent bleek tegen de ontwikkeling van dieet geïnduceerd overgewicht. De onderliggende oorzaak hiervan ligt waarschijnlijk aan de verhoogde gevoeligheid van het dopaminerge systeem in de RHA ratten, waardoor de RHA ook gevoeliger is voor de werking van OLZ. De verhoogde dopaminerge activiteit in de RHA werd bevestigd door de observatie dat circulerende PRL waardes lager en dopamine 1 receptor (Drd1) expressie in de prefrontale cortex (PFC) hoger waren in de RHA. Daarnaast werd aangetoond dat ook omgevingsfactoren van invloed konden zijn op de effecten van chronische OLZ behandeling. Immers, zodra RHA dieren gehuisvest werden in een actieve omgeving (vrije toegang tot een loopwiel in de kooi) leidde OLZ behandeling tot een verhoging van de gewichtstoename. De toegang tot het loopwiel lijkt in de RHA tot een verhoging van de dopaminerge gevoeligheid geleid te hebben. Dit kwam mede tot uiting omdat RHA dieren in de actieve omgeving een sterkere verlaging van circulerend PRL en een verhoging van Drd1 expressie in de PFC vertoonden. Hiermee hebben we laten zien dat, 1) individuen met verschillende psychogenetische achtergrond verschillend reageren op OLZ behandeling, en 2) dat het diermodel meest gerelateerd aan psychopathologische aandoeningen, zoals schizofrenie, meer gevoelig is voor de gewichtstoename bij chronische OLZ behandeling (Hoofdstuk 6).

Mannetjes ratten kwamen niet aan in gewicht na behandeling met OLZ, maar vielen juist af. Daarentegen, chronische behandeling met TPM leidde in mannetjes dieren wel tot een vermindering in gewicht, een afname van vetpercentage en een verbetering van de insulinegevoeligheid. Echter, de combinatie OLZ+TPM in mannetjes had een extra vermindering van gewicht en vetpercentage als gevolg. De vermindering van lichaamsgewicht en vetpercentage ten opzichte van de controle behandelde dieren leidde daarentegen niet tot een verbeterde insulinegevoeligheid. Door het toevoegen van een body weight matched (lichaamsgewicht gepaarde) controlegroep lieten we zien dat, ten opzichte van het lichaamsgewicht, OLZ een verminderde insulinegevoeligheid tot gevolg heeft. TPM heeft hier echter geen effect

op. Om een analyse te kunnen voeren van de metabole staat waarin de dieren zich bevonden na chronische behandeling met OLZ, OLZ+TPM, of TPM ten opzichte van de controle dieren, hebben we een proteoom (eiwit) analyse uitgevoerd op het lever weefsel. Uit deze analyse kwam naar voren dat in de OLZ en OLZ+TPM behandelde dieren de eiwitten aldehyde reductase related protein-1 (AR) en glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) sterk waren verhoogd. Beide eiwitten zijn verbonden aan de 'polyol-pathway', waarbij onder invloed van hyperglykemie glucose wordt omgezet tot sorbitol. Verhoogde sorbitol concentraties zijn gerelateerd aan diabetes complicaties, zoals nefropathie, neuropathie, en retinopathie. De verhoging van AR en G6PD in de OLZ en OLZ+TPM behandelde mannetjes ratten wijst op verhoogde glucose spiegels en wellicht een vermindering van de insuline gevoeligheid. Verder vonden we een sterke afname van het eiwit CYP2C11 en een verhoging van CYP2C12 in de dieren behandeld met OLZ of OLZ+TPM. Beide eiwitten worden gereguleerd door groeihormoon (GH) en de afname van CYP2C11 en toename van CYP2C12 doet vermoeden dat de effecten van GH worden geblokkeerd door OLZ. Net als PRL wordt ook GH afgegeven door de adenohipofyse, maar in tegenstelling tot PRL wordt de afgifte van GH juist geremd door Drd2 antagonisme. De mogelijke verstoring van GH door OLZ verklaart ook de gevonden verlaging van het lichaamsgewicht (en totale skeletspier massa) in de OLZ en OLZ+TPM groepen. Chronische toediening van TPM had geen effect op de eiwit expressie van CYP2C11 of CYP2C12, daarentegen was er een verhoging van UGT-1 (UDP-glucuronosyl transferase 1) expressie. UGT-1 is een eiwit betrokken bij de metabolisatie van TPM, waardoor het makkelijker door de nieren kan worden afgescheiden, maar ook de metabolisatie van OLZ wordt mede door UGT-1 gereguleerd. De verhoging van UGT-1 in de OLZ+TPM groep staat mogelijk in verband met de verhoogde OLZ concentraties in het bloed van de dieren die acuut werden behandeld met OLZ+TPM (zie hoofdstuk 2), omdat zowel OLZ als TPM gebruik maken van dezelfde afbraakmechanismen. Samengevat laten we zien dat mannetjes ratten niet aankomen in gewicht gedurende chronische OLZ behandeling en dat dit mogelijk verklaard kan worden door een verstoring van de GH regulatie. TPM heeft een versterkend effect op de metabole consequenties van OLZ (dieren vallen meer af). Ondanks de gewichtsafname en lagere vetmassa vertonen de OLZ en OLZ+TPM behandelde dieren aanwijzingen van verminderde insulinegevoeligheid. Chronische TPM behandeling heeft daarentegen een positief effect op de gevoeligheid van insuline en verlaagt met name de vetmassa. TPM lijkt daarentegen geen effectief middel om de insuline gevoeligheid te verbeteren in de afwezigheid van OLZ-geïnduceerde gewichtstoename (Hoofdstuk 7).

In gezonde mannelijke proefpersonen mensen bleek chronische behandeling met OLZ ook tot gewichtstoename te leiden. Echter, ook in mensen was er variatie in

gewichtstoename tussen individuen. Aangetoond werd dat met behulp van de TSH (thyroid stimulerend hormoon) waarden vooraf aan de behandeling voorspeld kon worden welk individu gevoelig is voor de gewichtstoename als gevolg van OLZ behandeling. Evenals PRL en GH wordt ook TSH uitgescheiden door de adenohipofyse onder invloed van dopamine. We speculeerden dat mensen met een lage TSH spiegel een verhoogde dopamine gevoeligheid hebben en vonden inderdaad dat de groep met een lage TSH spiegel veel in gewicht aankwam als gevolg van OLZ behandeling. Individuen met een hoge TSH spiegel voorafgaand aan de behandeling kwamen daarentegen nauwelijks aan in gewicht. Daarnaast was juist de groep met een lage TSH spiegel ook gevoelig voor de gewicht-remmende effecten van TPM. Interessant hierbij zijn de bevindingen van Kinon en collegae (2005) die aantoonen dat gewichtstoename onder invloed van OLZ is gerelateerd aan een verbeterde klinische uitkomst van de behandeling. We concluderen daarom dat juist die mensen voor wie OLZ een effectief middel is om de schizofrenie te behandelen gebaat zijn bij de co-toediening van TPM om de gewichtstoename van OLZ tegen te gaan. Deze individuen, mits zij geen medicijnen gebruiken die dat beïnvloeden, kunnen herkend worden aan een lage TSH spiegel (Hoofdstuk 8).

Samengevat laten de studies uit dit proefschrift zien dat er complexe relaties bestaan tussen sekse, omgeving en genetische achtergrond die de response bepalen op OLZ behandeling. Hieruit blijkt dat de dopaminerge activiteit op de adenohipofyse mogelijk een belangrijke en voorspellende rol speelt in de reactie op OLZ behandeling. Daarnaast hebben we laten zien dat TPM een effectief middel is om OLZ-geïnduceerde gewichtstoename tegen te gaan, mits deze aanwezig is. Toekomstig onderzoek is nodig om te bepalen of er specifieke interacties bestaan tussen OLZ en TPM die de afbraak van beide stoffen beïnvloeden en de veiligheid garanderen.



