Universiteit
Leiden
The Netherlands

Roux-en-Y gastric bypass and calorie restriction : differences and similarities of endocrine and metabolic effects in obesity and type 2 diabetes mellitus

Lips, M.A.

Citation
Lips, M. A. (2014, October 9). *Roux-en-Y gastric bypass and calorie restriction : differences and similarities of endocrine and metabolic effects in obesity and type 2 diabetes mellitus*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/29021

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/29021

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

The handle http://hdl.handle.net/1887/29021 holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Lips, Mirjam Anne
Title: Roux-en-Y gastric bypass and calorie restriction : differences and similarities of endocrine and metabolic effects in obesity and type 2 diabetes mellitus
Issue Date: 2014-10-09

Chapter 12

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding

De wereldwijde toename in de prevalentie van overgewicht en obesitas is te wijten aan verschillende factoren, waaronder de continue beschikbaarheid van voedsel en een voortschrijdende trend naar een meer passieve levensstijl. Overgewicht en obesitas verhogen het risico op het ontwikkelen van chronische aandoeningen zoals type 2 diabetes (T2DM), en onafhankelijk van deze aandoeningen, is obesitas geassocieerd met een verhoogd sterftecijfer. De pathogenese van T2DM is multifactorieel: verschillende mechanismen leiden tot insuline resistentie van doelorganen en het falen van de beta-cellen van de pancreas. Voorbeelden hiervan zijn een genetische predispositie en een bepaalde leefstijl. Daarnaast zijn er een aantal pathologische processen zoals dysfunctie van adipocyten (vetcellen), waardoor voedingsstoffen niet goed worden opgeslagen en cytokines vrijkomen, degeneratie van beta-cellen en een verminderde functie van het postprandiale incretine effect door de darmhormonen GLP-1 en GIP. Deze pathologische mechanismen zijn de laatste jaren de focus geweest van medisch wetenschappelijk onderzoek. Dit is niet verwonderlijk, gezien de mogelijkheid dat hierbij nieuwe aanknopingspunten worden gevonden die de grondslag kunnen vormen voor nieuwe (farmacologische) interventies voor de behandeling van obesitas en T2DM.

Twee belangrijke spelers in de regulatie van lichaamsgewicht zijn de darm en het brein. De hypothalamus, het regelcentrum in de hersenen dat de energiebalans controleert, meet de aanwezigheid van korte en lange termijn voorraden van energie. Enerzijds geeft leptine, afkomstig uit vetcellen, informatie over de beschikbaarheid van de aanwezige vetdepots, anderzijds geven de darmhormonen Ghreline en PYY respectievelijk signalen van honger en verzadiging aan het brein. Een inadequate werking van zowel de darm als het brein kan bijdragen aan het ontstaan van obesitas en T2DM.

Het bereiken en behouden van een gezond gewicht is de hoeksteen van de behandeling van obesitas en T2DM. Leefstijl programma's en "very-low-calorie-diets"(VLCD) hebben een bewezen positief effect op het gewicht en de afname van obesitas gerelateerde co-morbiditeit (T2DM, cardiovasculaire ziekte, maligniteiten en onafhankelijke mortaliteit). In het laatste decennium is aangetoond dat ook bariatrische chirurgie, met name de Roux-en-Y-Gastric bypass operatie (RYGB), een effectieve behandeling is van zowel obesitas als de genoemde co-morbiditeiten. De mogelijke mechanismen die bijdragen aan de effecten van de RYGB operatie zijn complex en omvatten meerdere organen en processen, waaronder vermindering van calorie inname, de omleiding van het

maag-darmkanaal en veranderingen in afgifte van de incretine hormonen GLP-1 en GIP. Het feit dat het effect van deze processen op glucose tolerantie al meetbaar is vóórdat significant gewichtsverlies is opgetreden, heeft geleid tot de hypothese dat het processen betreft die onafhankelijk zijn van gewichtsverlies.

In dit proefschrift beschrijven we zowel de acute als de middel-lange termijn effecten van gewichtsverlies door calorische restrictie, een maagband (GB) of een VLCD, als gewichtsverlies door de meer ingrijpende Roux-en-Y-Gastric bypass operatie.

Calorische restrictie is een balangrijke determinant van de korte termijn effecten van de Roux-en-Y-Gastric bypass operatie in obese type 2 diabetes patienten

In hoofdstuk 2 beschrijven we de directe effecten van het VLCD, de maagband en de RYGB operatie op het nuchtere en postprandiale glucose metabolisme in obese patienten met normale glucose tolerantie (NGT) en met T2DM. Hierbij richten we ons met name op de additionele effecten van de omleiding van het maag-darm kanaal ten opzichte van de effecten van calorische restrictie alleen. In dit hoofdstuk beschrijven we ook dat de kenmerken van de verschillende patientgroepen op baseline vergelijkbaar waren, en dat in alle groepen een vergelijkbaar gewichtsverlies werd bereikt na 3 weken. Om een fysiologische respons op een maaltijd na te bootsen, hebben wij onze proefpersonen een drinkmaaltijd met een gemengde samenstelling van koolhydraten, eiwitten en vetten laten drinken.

Uit deze studie bleek, dat direct na calorische restrictie het glucose metabolisme verbeterde en de insuline spiegel daalde in obese proefpersonen met en zonder T2DM. De additionele verwijdering van het duodenum door een RYGB operatie, had een vergelijkbaar, maar geen aanvullend, effect op de postprandiale glucose spiegel, ondanks een verhoogde afgifte van de darmhormonen GLP-1, PYY en een verhoogde afgifte van insuline.

Waarschijnlijk wordt de hoge afgifte van insuline na de RYGB operatie uitgelokt, door een vergelijkbare, maar sneller stijgende glucose spiegel. Dit wordt bewerkstelligd door de snelle passage van de onverteerd en nutrientrijke voedselbrij door het jejunum en ileum, wat de afgifte van GLP-1 stimuleert. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de chirurgische behandeling op korte termijn het effect van de daling van de insulinespiegel teniet doet, wat wordt gecompenseerd door de gelijktijdige stijging in incretine en daarmeen insuline afgifte. Omdat (tijdelijke) insuline resistentie een gevolg kan zijn van chirurgische interventies, zouden de omleidingen van het maagdarmkanaal deze

in de hand kunnen werken en zodoende kortdurend de effecten van deze procedure kunnen beperken ten opzichte van de effecten van calorische restrictie alleen.

Onze resultaten suggereren dat calorische restrictie een belangrijke component is van de korte termijn effecten van de RYGB operatie in obese proefpersonen met en zonder T2DM. Recente studies hebben aangetoond dat een vergelijkbaar effect op glucose metabolisme teweeggebracht wordt wanneer alléén het postoperatieve dieet, zonder een echte operatie, wordt gegeven. Studies in knaagdieren suggereren dat een verminderde toevoer van nutrienten in het proximale deel van de darm (door bijvoorbeeld een RYGB operatie) van belang is voor dit effect. In gezonde dieren onderdrukt de aanwezigheid van vetten in het proximale deel van de darm de endogene glucoseproductie (door de lever), een effect wat afneemt na een vetrijk dieet. Omgekeerd zou calorische restrictie dit effect kunnen herstellen en zodoende de endogene glucoseproductie in respons op een maaltijd kunnen verminderen.

Desalniettemin is de potentie van de RYGB operatie om, door verhoogde darmhormoonafgifte, verzadiging te stimuleren, wat gewichtsverlies en het behoud van een gezond gewicht makkelijker maakt. Dit wordt bevestigd door studies waaruit blijkt dat het lange termijn effect van de RYGB operatie op insuline sensitiviteit afhankelijk is van de hoeveelheid gewichtsverlies. Deze studies tonen aan dat de insuline gevoeligheid proportioneel aan de daling in BMI verbeterd, terwijl het herstel van T2DM afhankelijk is van het effect van GLP-1 en de initiële capaciteit van de beta cellen. GLP-1 receptor antagonisten laten echter geen effect zien op het postprandiale glucose metabolisme, wat impliceert dat de hoge GLP-1 spiegels niet noodzakelijk zijn voor het postprandiale glucose metabolisme na de RYGB operatie.

Concluderend kunnen wij stellen dat op korte termijn, calorische restrictie een belangrijke determinant is van de verbeterde glucosetolerantie na een RYGB operatie. Op lange termijn echter, zijn de effecten mogelijk afhankelijk van de potentie van de RYGB operatie tot het stimuleren van GLP-1 afgifte. Dit leidt namelijk, meer dan dat het een effect heeft op het postprandiaal glucose metabolisme, tot verzadiging en daarmee duurzaam gewichtsverlies, wat uiteindelijk resulteert in remissie van diabetes.

De Roux-en-Y-Gastric bypass operatie stimuleert de postprandiale afgifte van glucagon, in tegenstelling tot calorische restrictie alleen

In hoofdstuk 3 beschrijven we de postprandiale glucagon respons in obesitas en T2DM, en het effect van de verschillende interventies op nuchtere en postprandiale glucagon spiegels. Omdat glucagon afgifte samenhangt met insuline en darmhormoonspiegels,

was onze hypothese dat de postprandiale respons van glucagon beïnvloed zou worden door de RYGB operatie.

We vonden dat, afhankelijk van de postprandiale stijging in insuline en GLP-1 spiegels, er ook een stijging in glucagon spiegel optrad na RYGB. Dit in tegenstelling tot de afwezigheid van effect na calorische restrictie. Daarbij was er een sterke correlatie tussen de GLP-1 en glucagon spiegels na RYGB. De postprandiale stijging van glucagon, én het verschil in effect tussen de interventies, is met name interessant omdat dit contra-intuitief is. Glucagon afgifte wordt namelijk geremd door GLP-1 en insuline, en daarnaast is het meest bekende effect van glucagon het stimuleren van de endogene glucose productie, wat de bloedglucose verlagende effecten van de RYGB operatie teniet zou doen. De correlatie met GLP-1 suggereert dat ook glucagon wordt beïnvloedt door de omleiding van het maag-darmkanaal na een RYGB operatie. Recente studies laten een vergelijkbaar effect zien: postprandiale glucagon levels stegen significant een jaar na RYGB en dit was geassocieerd met een hogere endogene glucose productie.

De paradoxale stijging in postprandiale glucagon afgifte na de RYGB operatie is lastig te verklaren, maar er zijn een paar hypotheses. De versnelde glucose toevoer uit de darm na RYGB, bijvoorbeeld, geeft direct een glucosepiek in de portale circulatie, en activeert daarbij portale glucose sensoren en neurale reflexen. Hyperglycemie in de portale circulatie reguleert glucose opname in de lever ten koste van glucose opname in spier- en vetweefsel, en stimuleert mogelijk op deze manier glucagon afgifte door de alpha-cellen. Een andere mogelijke verklaring voor hyperglucagonemie is de afgifte van glucagon, tegelijk met GLP-1, door de darm zelf. Glucagon en GLP-1 zijn beide afkomstig van hetzelfde prohormoon “proglucagon”, dat tot GLP-1 en glucagon wordt geconverteerd door respectievelijk prohormoon convertase 1 en 2 (PC 1 en PC2). PC1 en PC2 komen beiden tot expressie in de proximale darm, en zouden derhalve beïnvloed kunnen worden door de RYGB operatie. Het exacte mechanisme, wat leidt tot deze paradoxale stijging van glucagon, zal nog moeten worden aangetoond in vervolg onderzoek: dit lijkt een interessante uitdaging in het licht van de vele effecten van glucagon die recent aan het licht zijn gekomen.

Naast de klassieke rol van glucagon als regulator van de endogene glucose productie, zijn er recent een aantal andere functies van glucagon ontdekt. Zo remt glucagon de inname van voedsel, stimuleert het energie verbruik en vetzuur oxidatie (verbranding). Deze verschillende functies in acht nemend, zou glucagon kunnen bijdragen aan de gunstige effecten van de RYGB procedure, terwijl de gelijktijdige stijging van de

endogene glucose productie wordt gecompenseerd door GLP-1. Recente studies in muizen tonen aan dat een gezamelijke GLP-1/glucagon-receptor agonist een gunstiger effect heeft op de vetstofwisseling en lichaamsgewicht dan een GLP-1-receptor agonist alleen. Een vergelijkbaar effect wordt bereikt door toediening van oxyntomoduline, een natuurlijke agonist van zowel GLP-1 als glucagon, hetgeen de voedselinname reduceert en gewichtsverlies teweegbrengt. Concluderend kan worden gesteld dat gelijktijdige toediening van GLP-1 en glucagon in obese diabeten een interessante nieuwe farmacologische optie is, en de focus zou kunnen worden van nieuw onderzoek.

Calorische restrictie en Roux-en-Y Gastric Bypass hebben tegengestelde effecten op circulerende FGF21 spiegels in obese proefpersonen

In hoofdstuk 4 wordt het effect beschreven van de verschillende gewichtsreducerende interventies op relatief nieuwe metabole regulatoren: galzouten en de "fibroblast growth factors 19 en 21" (FGF 19, FGF21). FG19 en FGF21 worden beiden postprandiaal gestimuleerd door galzout gereguleerde mechanismen. FGF19 komt tot expressie in de distale dunne darm en reguleert eiwit en glycogeen synthese door de lever. FGF21 komt onder andere tot expressie in lever- en vetweefsel en stimuleert daar glucose opname, vetzuurverbranding en energieverbruik. De omleiding van het maagdarmkanaal na RYGB beïnvloed het galzoutmetabolisme. Daarom was onze hypothese dat calorische restrictie en RYGB een verschillend effect zouden hebben op FGF21 spiegels.

FGF21 spiegels waren verhoogd in obese proefpersonen met en zonder T2DM op baseline. Calorische restrictie ging gepaard met een daling van nuchtere galzout en FGF21 spiegels, en geen effect op de postpraniale spiegels. In tegenstelling hiermee, was er een stijging in de postprandiale spiegels van zowel galzouten als FGF21 na de RYGB operatie. Dit duidt op een mechanisme dat het beperkende effect van calorische restrictie op galzout en FGF21 spiegels teniet doet na de RYGB operatie, en zelfs een stijging van galzouten en FGF21 spiegels veroorzaakt. Mogelijk stimuleert de versnelde glucose opname na de RYGB operatie een mechanisme in de portale circulatie dat, net als glucagon, FGF21 expressie stimuleert. Deze mogelijkheid in acht nemend, is het interessant dat een recente studie aantoont dat FGF21 een sterke regulator is van de effecten van glucagon.

Gezien bovenstaande, en het gegeven dat behandeling met een FGF21 analoog LY2405319 insuline spiegels verlaagd en gewichtsverlies veroorzaakt, maakt FGF21 een interessante optie voor nieuwe farmacologische interventies. Daarbij suggereert een en ander dat de "darm-lever-pancreas-as"een belangrijke mediator is van de effecten van de RYGB operatie.

Roux-en-Y Gastric Bypass en calorische restrictie hebben vergelijkbare, tijdsafhankelijke effecten op schildklierhormoonfuncties in obese proefpersonen
In hoofdstuk 5 wordt het effect van de verschillende interventies op de hypofyse-schildklier-as beschreven. Tijdens een periode van gewichtsverlies zal het lichaam het energiegebruik proberen te verminderen om zoveel mogelijk brandstof te besparen. Dit wordt (gedeeltelijk) bewerkstelligd door verminderde activiteit van de hypofyse-schildklier–as. Onze hypothese was dat er tussen de interventies verschillen zouden zijn wat betreft systemische inflammatie (ontsteking) en het veroorzaken van een catabole staat, en dat dit op verschillende manieren de centrale en perifere schildklierhormoonfysiologie zou beïnvloeden.

Wij vonden dat gewichtsverlies op korte termijn de schildklierhormoonfysiologie beïnvloed, onafhankelijk van de manier waarop het gewichtsverlies wordt bereikt. Statistisch gezien was er geen verschil tussen de effecten van calorische restrictie en Roux-en-Y Gastrisc Bypass. Op korte termijn, drie weken, en drie maanden na de interventies was er een consistente daling van TSH en T3 levels, wat gepaard ging met een tijdelijke stijging van T4 en rT3 spiegels.

Deze veranderingen van schildklierhormoonspiegels zouden verklaard kunnen worden door een combinatie van het effect van leptine, een verminderde afgifte van TSH, en veranderingen in het perifere schildklierhormoon metabolisme. De tijdelijke stijging van de rT3 spiegel en daling van de T3 spiegel, komen overeen met de schildklierhormoonspiegels in het “nonthyroidal-illness-syndrome”. Dit syndroom wordt gezien in ernstig zieke patienten en na grote chirurgische ingrepen onder andere door invloed van inflammatie (ontsteking) wat de activiteit van de deiodinases beïnvloedt. We vonden een correlatie tussen de stijging in rT3 levels en de inflammatoire parameters IL-6 en IL-8, wat verder bijdraagt aan de gedachte dat er in zekere mate sprake is geweest van het non-thyroidal ilness symdrome. Dit zou, door veranderingen in perifere deiodinase activiteit, kunnen verklaren dat de synthese van rT3 uit T4 toeneemt ten koste van de synthese van T3.

Afgezien van wat het exacte mechanisme is, blijkt uit de verdere studie dat de stijging in rT3 spiegels tijdelijk is, en de daling van TSH en T3 in het normale gebied blijft. Dit suggereert dat deze effecten een lichte daling van het energie verbruik teweegbrengen in een periode van gewichtsverlies, maar dat de interventies niet tot klinische hypothyreoidie leiden.

De activiteit van het autonome zenuwstelsel in obese patienten met en zonder diabetes en de effecten van verschillende gewichtsreducerende interventies

Hoofdstuk 6 beschrijf het effect van de verschillende interventies op (het herstel van) de balans tussen het sympatische en parasympatische zenuwstelsel. Over het algemeen lijkt er sprake te zijn van een verhoogde activiteit van het sympatische zenuwstelsel in obesitas. De verschillen in de activiteit van het sympatische zenuwstelsel tussen slanke en obese proefpersonen met en zonder diabetes worden eerst beschreven. Omdat zowel calorische restrictie als perioperatieve stress en anaesthesie de balans tussen sympatische en parasympatische zenuwstelsel kunnen versterken, is vervolgens het effect van zowel calorische restrictie en RYGB op het autonome zenuwstelsel geëvalueerd.

Overactiviteit van het sympatische zenuwstelsel is meer uitgesproken in obese proefpersonen met T2DM dan in obese proefpersonen met normale glucose tolerantie. Er was een afname van activiteit van het sympatische zenuwstelsel na alle interventies, gepaard gaande met de snelheid van het gewichtsverlies, echter de tijdspanne waarin dit effect optrad was afhankelijk van de interventie. Er was eerder herstel na het VLCD dan na de maagband of RYGB operaties, hetgeen verklaard kan worden door een effect van periopertieve stress. Zowel chirurgische behandeling als calorische restrictie versterkten tijdelijk de overactiviteit van het sympatische zenuwstelsel, maar dit ging het herstel van de belans tussen het sympathische en parasympatische zenuwstelsel niet tegen. Herstel van deze balans en van de overactiviteit van het sympatische zenuwstelsel is van belang op lange termijn, omdat deze overactiviteit is geassocieerd met het ontstaan van hartfalen.

Het effect van Roux-en-Y Gastric bypass op het plasma lipidoom is vergelijkbaar met het effect van calorische restrictie

Sinds de opkomst van de systeembiologie, waaronder de “metabolomics” technieken, is het mogelijk om het geheel aan circulerende lipiden (vetten), hun afbraakproducten en andere metabolieten allemaal in één analyse te meten. Deze methode werd gebruikt om de verschillen in de aanwezige lipiden tussen obesen met en zonder diabetes te bepalen. Daarnaast beschrijven we het effect van de verschillende interventies op de samenstelling van alle circulerende lipiden, ook wel “het lipidoom” genoemd, in hoofdstuk 7.

Uit de data komt naar voren dat het lipidoom van obese proefpersonen met en zonder diabetes significant verschilt van dat van slanke proefpersonen, met name

wat betreft de triglyceriden. De veranderingen in samenstelling van het lipidoom na zowel calorische restrictie als na RYGB overlappen in sterke mate. Dit impliceert dat de overeenkomstige factor van alle interventies, calorische restrictie, waarschijnlijk ten grondslag ligt aan de gevonden effecten van de interventies op het lipidoom.

Verschillende enzymen zijn verantwoordelijk voor de elongatie (verlenging) en desaturatie (het inbouwen van meer dubbele bindingen in vetzuurmolekulen) van vetzuren, en de werking van deze enzymen is mogelijk verminderd in obesitas. In de huidge studie konden we geen expressie niveau noch de activiteit van deze enzymen meten. Daarom gebruikten we de ratio (verhouding) tussen het product en de voorloper van de enzymreactie als een maat voor deze enzymacitiviteit. Er was een significante toename in de waarde van deze ratios betreffende de activiteit van FADS1, Δ5-desaturase en SCD-1 na RYGB, wat mogelijk een verbeterde desaturatie (meer dubbele bindingen, minder verzadiging) van vetzuren na RYGB betekent. Vervolgstudies zijn nodig om te valideren of er een effect op expressieniveau van deze enzymen is, bijvoorbeeld in vetweefsel of de lever, is en of deze worden beïnvloed door gewichtsverlies. Ook is het op basis van de momenteel beschikbare data niet mogelijk om te bepalen of het verschil in het lipidoom tussen slanke en obese proefpersonen (met en zonder T2DM) een oorzaak of gevolg is van de veranderde metabole staat in obestitas en type 2 diabetes. De zich snel ontwikkelende metabolomics technieken kunnen mogelijk in de toekomst worden ingezet om te bepalen of er inderdaad sprake is van een oorzaak of gevolg relatie tussen het lipidoom en de metabole veranderingen in obesitas en type 2 diabetes.

Een stijging van de vertakte keten aminozuren in obesitas gaat gepaard met een verminderde activiteit van de catabole pathway van deze vertakte keten aminozuren

Branched chain amino acids (BCAAs, vertakte keten aminozuren) spelen mogelijk een rol in de pathogenese van insuline resistentie. Hoofdstuk 8 beschrijft de verschillen tussen slanke en obese proefpersonen met en zonder type 2 diabetes in circulerende aminozuren, waaronder de vertakte keten aminozuren. Daarnaast wordt door middel van “next generation sequencing” de expressie bepaald van de genen die betrokken zijn in de synthese en afbraak van de vertakte keten aminozuren. Uiteindelijk worden de effecten van de verschillende interventies op de circulerende vertakte keten aminozuren bescheven.

Wij vonden verhoogde spiegels van BCAAs in obesen, en nog hogere spiegels in obesen met type 2 diabetes. Deze stijging in circulerende BCAAs correleert met insuline resistentie. Tegelijkertijd vonden we een remming van de expressie van genen betrokken bij de BCAA afbraak in subcutaan en visceraal vetweefsel. Dit suggereert een rol voor ontregeling van het BCAA metabolisme (o.a. in vetweefsel) in de pathogenese van insuline resistentie en glucoseintolerantie. Eerdere studies suggereren dat BCAAs de werking van insuline tegen gaan via activatie van het mTOR mechanisme. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of de BCAAs inderdaad via mTOR, bijvoorbeeld in skeletspierweefsel, een goede werking van insuline in de weg staan.

BCAA spiegels daalden na RYGB, maar niet na calorische restrictie (maagband of VLCD) alleen. Daarnaast werd er geen correlatie gevonden tussen de daling in BCAAs en andere metabole parameters zoals glucose of insuline na de interventies. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de RYGB operatie het BCAA metabolisme beïnvloed, onafhankelijk van gewichtsverlies of de metabole effecten van gewichtsverlies. Echter, onze data laten zien dat calorische restrictie een vergelijkbaar effect heeft op insuline sensitiviteit en glucose tolerantie, zonder een effect van BCAA spiegels. Dit impliceert dat er ten aanzien van insuline sensitiviteit en glucose tolerantie geen belangrijk is effect van de veranderde BCAA spiegels.

Tot op heden is niet verklaard waarom BCAAs stijgen in obesitas en T2DM, noch waarom BCAAs dalen na de RYGB operatie. Verschillende verklaringen hiervoor zijn mogelijk, bijvoorbeeld de verminderde activiteit van catabole genen, de verandering in voedselstroom na een RYGB operatie, of het intestinale microbioom. De genoemde factoren worden ook beïnvloed door een RYGB operatie, en zullen het onderwerp zijn van toekomstig onderzoek.

Functionele connectiviteit in hersengebieden die belangrijk zijn voor cognitie, motivatie en beloning is verhoogd in obese vrouwen

Het brein speelt een cruciale role in de beheersing van voedselinname, beloning en energie homeostase. Onze hypothese was dat verschillende netwerken in het brein, bijvoorbeeld netwerken betrokken bij “default mode” aciviteit (standaard-activiteit), energie regulatie, emotie en beloning, een andere functionele connectiviteit zouden vertonen in slanke proefpersonen dan in obese proefpersonen.

Functionele connectiviteit in verschillende netwerken, maar met name het “orexigenic” (honger-stimulerende) netwerk en het reward (beloning) netwerk, was anders in obese proefpersonen ten opzichte van slanke proefpersonen, terwijl er geen verschil was

tussen obese patienten met en zonder T2DM. Connectiviteit tussen de hypothalamus en hersengebieden betrokken bij cognitieve en emotionele beheersing (zoals de prefrontale cortex, insula en dorsale striatum) was versterkt in obese proefpersonen in nuchtere toestand, wat mogelijk een versterkt verlangen naar voedsel reflecteert. Na voedselinname ontstond positieve functionele connectiviteit tussen de hypothalamus en de onderste frontale cortex en insula in slanke proefpersonen, terwijl voedselinname geen respons uitlokte in obese proefpersonen. De respons in slanke proefpersonen zou het vermogen tot de perceptie van honger in nuchtere toestand en de perceptie van verzadiging na voedselinname kunnen weergeven. Dit vermogen en de reactie in obese proefpersonen lijken te ontbreken. Obese proefpersonen lijken in zekere mate ongevoelig te zijn voor deze signalen.

In obesitas is mogelijk sprake van een verstoorde balans tussen hersengebieden die beloning nastreven en hersengebieden die van belang zijn voor cognitieve controle. Eerdere studies toonden aan dat obese proefpersonen een verhoogde respons vertonen op aan voedsel gerelateerde signalen (geur, plaatjes), mogelijk door verhoogde stimulatie vanaf de insula en amygdala en dysfunctionele beheersing door de frontale cortex. Onze data dragen hieraan bij in die zin dat wij in obese proefpersonen versterkte functionele connectiviteit van de frontale cortex in nuchtere toestand vonden, terwijl er geen effect was in gebieden betrokken bij beloning.

Calorische restrictie en RYGB veranderen functionele connectiviteit in nuchtere en postprandiale toestand in obese proefpersonen

Gezien de verschillen in functionele connectiviteit in obese vergeleken met slanke proefpersonen voor de interventies, en gezien de mogelijk effecten van verschillende darmhormonen op de regulatie van voedselinname in het brein, onderzochten wij de respons van voedselinname op functienele connectiviteit na calorische restrictie en RYGB operatie.

We vonden beperkte effecten van de respons op voedselinname op functionele connectiviteit, met name in het “honger-stimulerende” netwerk en het “beloning” netwerk na calorische restrictie en RYGB. We vonden geen significante verschillen in effecten tussen de interventies, echter beide interventies resulteerden in een verschillend effect op voedselinname ten opzichte van het effect op baseline. Gewichtsverlies door calorische restrictie versterkte de functionele connectiviteit in gebieden betrokken bij motivatie en beloning in nuchtere toestand (hypothalamus-putamen). De RYGB operatie versterkte postprandiale connectiviteit in gebieden

betrokken bij verzadiging en smaak (insula, parietale operculum), hetgeen mogelijk een sterker effect van “verzadigings factoren” en smaak perceptie na deze ingreep weerspiegelt.

Deze data zullen moeten worden bevestigd in vervolgstudies en gedurende gewichtsstabilisatie. Desalniettemin suggereren onze resultaten veranderingen in functionele connectiviteit in respons op de verschillende interventies. Deze zijn mogelijk van belang voor het lange termijn succes of falen van de RYGB ten opzichte van calorische restrictie.

Conclusie

In dit proefschrift worden de acute en subacute effecten van verschillende vormen van gewichtsverlies beschreven: calorische restrictie, door een VLCD of plaatsing van een maagband, versus de ingrijpende chirurgische behandeling met een RYGB operatie. Daarnaast bepaalden we de verschillen tussen obese proefpersonen met en zonder type 2 diabetes voor de interventies, om het effect van de interventie te kunnen bepalen afhankelijk van de metabole staat van onze proefpersonen voor het begin van het onderzoek.

Tot onze verbazing en tegengesteld aan sommige eerdere studies, vonden we geen additioneel effect van de RYGB ten opzichte van calorische restrictie op onze belangrijkste uitkomstmaat: postprandiale glucose spiegels. Daarnaast leidde gewichtsverlies door calorische restrictie en RYGB tot vergelijkbare effecten op het lipidoom, schildklierhormoon concentraties en op het autonome zenuwstelsel. Op deze parameters lijkt calorische restrictie de belangrijkste determinant van het effect van de interventies.

Verschillende effecten van calorische restrictie en de RYGB operatie werden gezien op galzout-,en FGF21 metabolisme en op glucagon spiegels in respons op voedselinname. Ookal is het exacte mechanisme nog niet duidelijk, de darm-lever-pancreas as zou een belangrijke spil kunnen zijn in de effecten van de RYGB operatie, en misschien belangrijker, geeft deze as mogelijke aangrijpingspunten voor toekomstige farmacologische interventies. Daarnaast zijn de insuline secretagoga (secretie stimulerend) GLP-1 en GIP en het verzadigings hormoon PYY, mogelijk niet noodzakelijk voor de postprandiale glucoseregulatie, maar wel een belangrijke bijkomstigheid van de RYGB in die zin dat ze de inname van voedsel kunnen verminderen door blijvende verzadiging te stimuleren; zoals geen farmocologische interventie tot nog toe ooit is gelukt.