



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Obesity: exploring neural pathophysiological pathways and improving diagnostic strategies

Groot, C.J. de

Citation

Groot, C. J. de. (2018, May 29). *Obesity: exploring neural pathophysiological pathways and improving diagnostic strategies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/63075>

Version: 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/1887/63075>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/63075> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Groot, C.J. de

Title: Obesity: exploring neural pathophysiological pathways and improving diagnostic strategies

Issue Date: 2018-05-29

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift is om inzicht te vergaren in twee belangrijke aspecten van obesitas. Ten eerste heeft het als doel te onderzoeken wat de structurele en functionele verschillen in het brein zijn tussen mensen met en zonder obesitas, in het bijzonder de relatie tussen deze verschillen met genetica en gedrag. Ten tweede onderzoekt het de diagnostische strategie voor het vinden van oorzaken en gevolgen van obesitas bij kinderen, om zodoende deze strategie te optimaliseren.

Hoofdstuk 1 Bevat een introductie met betrekking tot de in dit proefschrift beschreven onderzoeken.

Hoofdstuk 2 rapporteert over de structurele verschillen in subcorticale en corticale breinstructuren die betrokken zijn bij beloningsgedrag en executieve functies (breinfuncties waarmee controle over gedrag wordt uitgeoefend) in adolescenten met en zonder obesitas en de relatie van deze structuren met gedrag. 44 adolescenten (25 met obesitas en 19 slanke controle proefpersonen, 12-16 jaar) kregen een MRI-scan van het brein, waarbij de volumina van een aantal subcorticale structuren, betrokken bij beloningsgedrag, werden gemeten. Verder werd de dikte van de hersenschors gemeten van een aantal corticale structuren die betrokken zijn bij controle over gedrag. Daarnaast werd eetgedrag op verschillende aspecten gescoord met een vragenlijst die door de ouders van de deelnemers werd ingevuld (de Child Eating Behaviour Questionnaire; CEBQ) en werden de executieve functies getest met een tweetal taken. De eerste betrof een stop-signaal-taak, waarbij het vermogen tot remming van een impulsieve respons wordt getest. De tweede betrof een uitgestelde-beloning-taak, waarmee het vermogen om een grote, uitgestelde beloning te verkiezen boven een kleine, directe beloning wordt getest. Zowel van responsinhibitie als van het vermogen om beloning uit te stellen is eerder aangetoond dat kinderen en adolescenten met obesitas hier lager op scoren. De resultaten van dit onderzoek toonden dat het pallidum, een subcorticale hersenstructuur betrokken bij beloningsgedrag, van adolescenten met obesitas significant groter is ($p=0.014$, FDR gecorrigeerd) en dat de amygdala, een subcorticale hersenstructuur betrokken bij beloningsgedrag en angst, in de ongecorrigeerde analyse groter was in deze groep ($p=0.03$). Specifiek in de groep proefpersonen met obesitas werd voor het pallidum een positieve associatie gevonden met de uitkomst van de uitgestelde-beloning-taak; in deze groep was een groter volume van het pallidum gecorreleerd met een hogere score op de uitgestelde beloning taak ($p=0.012$). Daarnaast was er een negatieve correlatie tussen de uitkomst van de stop-signaal-taak en het volume van het pallidum met een trend naar significantie ($p=0.055$). Omdat een lage score op de stop-signaal-taak een betere responsinhibitie inhoud, was er ook hier sprake van dat een groter volume van het pallidum geassocieerd is met een betere uitkomst van de taak. Het pallidum heeft vele functies. Een van de voor dit onderzoek interessante functies is dat

het een remmend effect heeft op andere structuren van het beloningssysteem en ook directe verbindingen heeft met diverse structuren van de frontaalkwab, die betrokken zijn bij de controle van het gedrag. De uitkomsten van dit onderzoek suggereren dat het algeheel grotere volume van het pallidum bij adolescenten met obesitas mogelijk een adaptatie is, als contramechanisme tegen ontremd eten. Bij adolescenten met obesitas bij wie het pallidum volume groter is, lijkt, in neuropsychologisch onderzoek, dit corrigerend mechanisme beter te zijn ontwikkeld. Verder onderzoek, bijvoorbeeld met functionele MRI, zal in de toekomst moeten uitwijzen wat het specifieke mechanisme is waarmee het pallidum executieve functies beïnvloed.

Hoofdstuk 3 beschrijft de bevindingen van onderzoek naar verschillen in connectiviteit in het brein tussen adolescenten met en zonder obesitas. Bij connectiviteitsonderzoek wordt van een breinstructuur, of netwerk van breinstructuren, de mate waarin activiteit synchroon met andere structuren optreedt bepaald. Hieruit wordt communicatie tussen breinstructuren of netwerken, bij het uitvoeren van een taak, of juist in rust, afgeleid. In dit onderzoek werden 32 adolescenten (17 met obesitas en 15 slanke controle proefpersonen, 12-16 jaar) gescand in rust, kort na het ontbijt. Er werd gekeken naar de connectiviteit van 3 hersenstructuren namelijk: de amygdala (belangrijk bij beloningsgedrag), het pallidum (betrokken bij executieve functies) en de hypothalamus (betrokken bij het signaleren van honger en verzadiging). Daarnaast werd de connectiviteit bepaald van 3 netwerken aan breinstructuren, namelijk het default mode netwerk (vooral actief wanneer men niet met een specifieke taak bezig is), het executieve controle netwerk (betrokken bij controle over gedrag) en het salience netwerk (actief bij het signaleren van opvallende gebeurtenissen). In dit onderzoek werd aangetoond dat een deel van de occipitaalkwab (de visuele hersenschors) binnen het executieve controle netwerk, minder connectiviteit vertoonde met de rest van het netwerk bij adolescenten met obesitas. Dit suggereert mogelijk dat visuele informatie (zoals het zien van voeding), die via de visuele hersenschors binnenkomt, de gebieden die gaan over controle van gedrag minder activeren bij adolescenten met obesitas. Daarnaast werd gezien dat een ander deel van de occipitaalkwab sterkere connectiviteit had met het salience netwerk in de groep adolescenten met obesitas. Dit doet vermoeden dat het brein van deze adolescenten, zelfs in rust en terwijl een proefpersoon wel gevoed is, vatbaar is om visuele prikkels, zoals visuele voedselprikkels, extra aandacht te geven. Concluderend lijkt het erop dat, zelfs in rust en terwijl er geen honger wordt ervaren, het brein van adolescenten met obesitas geprogrammeerd is om visuele voedselprikkels meer aandacht te geven en over het binnen komen van die prikkels minder controle uit te oefenen.

In **Hoofdstuk 4** wordt de relatie beschreven tussen een gen waarvan is aangetoond dat varianten in dit gen leiden tot een hoger gewicht (het, fat-mass-and-obesity-associated gen of FTO-gen) en volumes van het beloningssysteem in het brein. Eerder werd in een aantal studies aangetoond dat het FTO-gen invloed had op het signaleren

van honger en verzadiging. In het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd in een groep van 492 ouderen, waarbij zowel een MRI was gemaakt als genotypering van FTO had plaatsgevonden, aangetoond dat mensen met twee A risicoallelen op positie RS9939609 een significant kleinere nucleus accumbens, een subcorticale hersenkern met een centrale rol in beloningsgedrag, hebben dan mensen met twee T wild type allelen. Deze relatie was onafhankelijk van BMI. Hiermee werd aangetoond dat niet alleen de signalering van honger en verzadiging wordt beïnvloed door FTO, maar dat waarschijnlijk ook beloningsgedrag wordt beïnvloed door FTO.

De resultaten van het onderzoek naar het pathofysiologische mechanisme achter voorlopende botleeftijd bij kinderen met obesitas zijn beschreven in **hoofdstuk 5**. Bij veel kinderen met obesitas is sprake van voorlopende lengtegroei ontwikkeling gecombineerd met voorlopende skeletleeftijd. Voor klinici is het moeilijk om bij kinderen met obesitas, die zowel voorlopen in lengtegroei als in skeletleeftijd te bepalen of dit het gevolg is van obesitas, of dat er ook een endocriene of genetische oorzaak overwogen moet worden. Daarom is meer inzicht in de pathofysiologie van dit verschijnsel wenselijk. In totaal werd bij 101 kinderen met obesitas de skeletleeftijd bepaald met een röntgenfoto en werd uitgebreid bloedonderzoek verricht. Er werd aangetoond dat BMI SDS sterk gecorreleerd is met skeletleeftijd SDS. In multiële regressieanalyse werd aangetoond dat dehydroepiandrosteron sulfaat (DHEAS) SDS in het totale cohort, maar ook in de subgroepen met vrouwelijke, mannelijke en pubertaire patiënten onafhankelijk positief gecorreleerd is met skeletleeftijd SDS. Een mogelijke pathofysiologische verklaring voor de relatie tussen hogere concentraties DHEAS en voorlopende skelet is dat hoge concentratie DHEAS een indirect gevolg zijn van een hoge concentratie dehydroepiandrosteron (DHEA), wat op weefselniveau in de botten wordt omgezet naar oestrogenen, die weer zorgen voor een snellere uitrijping van het bot. Dit onderzoek suggereert dat bij patiënten met obesitas en een voorlopende botleeftijd, met bij initieel onderzoek alleen een verhoogd DHEAS, wellicht afgezien kan worden van verdere diagnostiek.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten beschreven van onderzoek naar vroege detectie van verminderde glucosetolerantie (Engels: impaired glucose tolerance, afgekort IGT) van kinderen met overgewicht en obesitas. De huidige CBO richtlijn adviseert bij kinderen met overgewicht en obesitas aanvullend onderzoek middels een orale glucose tolerantie test (OGTT) te doen naar IGT (twee-uurs glucose in OGTT $\geq 7,8$ mmol/L maar $< 11,1$ mmol/L) en diabetes (twee-uurs glucose in OGTT $\geq 11,1$ mmol/L) bij patiënten die een verhoogd nuchter glucose hebben (nuchter glucose $\geq 5,6$ mmol/L maar $< 7,0$ mmol/L). Een omvangrijke hoeveelheid literatuur laat zien dat met deze strategie veel gevallen van (vroege) glucoseontregeling worden gemist. Derhalve werd onderzocht of het combineren van gegevens, die bij pediatrie patiënten met obesitas standaard gescreend worden, een betere detectie van glucose ontregeling oplevert. In totaal

werden van 145 pediatrische patiënten met overgewicht en obesitas de antropometrische gegevens, gegevens van nuchtere screening en orale glucose tolerantie testen geanalyseerd. Hierbij werd gevonden dat wanneer alle kinderen met een verhoogde bloeddruk boven de p95 of verhoogde levertransaminasen of verhoogde nuchtere glucose waarden onderzocht zouden worden middels OGTT, de sensitiviteit voor het vinden van IGT zou stijgen van 0,18 naar 1,00. Gezien het feit dat aanwezigheid van IGT op de kinderleeftijd, zeker als BMI stijgt, voorspellend is voor diabetes mellitus op (jong) volwassenleeftijd, adviseren wij, indien deze resultaten in een onafhankelijk cohort gerepliceerd kunnen worden, de richtlijn aan te passen en alle kinderen met verhoogde bloeddruk, of verhoogde levertransaminasen of verhoogd nuchter glucose te onderzoeken middels OGTT.

Hoofdstuk 7 bevat een algemene discussie en conclusie van dit proefschrift. Ook schetst het de toekomstperspectieven voor het onderzoek naar de neurologische pathofysiologie van obesitas en de diagnostische strategie van kinderen met obesitas.

