



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Functional brain responses in the maintenance of energy balance

Opstal, A.M. van

Citation

Opstal, A. M. van. (2019, May 29). *Functional brain responses in the maintenance of energy balance*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/73638>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/73638>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/73638> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Opstal, A.M. van

Title: Functional brain responses in the maintenance of energy balance

Issue Date: 2019-05-29

CHAPTER 11

Nederlandse samenvatting



Een goede regulatie van energie balans en voedingsgedrag is cruciaal voor het behoud van de gezondheid. Verschillende veelvoorkomende gezondheidsproblemen in ons huidige samenleving gaan samen met, of worden veroorzaakt door, een combinatie van verstoord voedingsgedrag en een (daardoor) verstoorde energie balans. Naast de welbekende endocrinologische factoren die een rol spelen in de regulatie van voedingsgedrag en de energie balans wordt de rol van de hersenen meer en meer erkend. De hersenen reguleren de energie balans via twee systemen; het homeostatische en het hedonische systeem. Het homeostatische systeem reguleert de energie balans aan de hand van de actuele energie status en de behoefte naar energie van het lichaam en de hersenen. Het hedonische systeem beïnvloedt de energie balans doordat via dit systeem een beloningsreactie op de inname van energie, voedsel en drank ontstaat, wat een stimulans geeft om energie te nuttigen. Deze beloningsreactie kan het homeostatische systeem overstemmen, wat kan leiden tot een energie inname die niet overeenkomt met de actuele homeostatische behoefte naar energie van het lichaam.

Verandering en verstoring van de regulatie van de energie balans door de hersenen wordt gezien als een belangrijke factor in verschillende veel voorkomende ziektes zoals obesitas, diabetes type 2 en verscheidene eetstoornissen. Daarom is het van belang om meer inzicht te krijgen in de hersen functies die de energie balans reguleren en hoe deze functies zijn aangedaan in deze ziektes, maar ook hoe deze processen verlopen in gezonde deelnemers, om hiermee aanknopingspunten te vinden voor de behandeling van een verstoorde energie balans.

Om de hersen functies die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van de energie balans te onderzoeken is functionele Magnetic Resonance Imaging (MRI) de aangewezen non-invasieve methode die gebruikt kan worden om deze functies te visualiseren en kwantificeren. Door gebruik te maken van functionele MRI is het mogelijk de neuronale activiteit en ook de neuronale connectiviteit te meten. Deze methodes zijn eerder succesvol gebruikt om hersengebieden te identificeren die een rol spelen in het behoud van de energie balans en om de reactie van deze gebieden op de inname van voedingsstoffen te meten.

Het hoofddoel van dit proefschrift is het bestuderen en verder verduidelijken van functionele reacties van de hersenen op de inname van energie en voor het behoud van de energie balans met gebruik van functionele MRI. Dit alles in de hoop dat deze kennis bij kan dragen aan het vinden van neurofysiologische kenmerken en processen die mogelijk gebruikt kunnen worden als aanknooppunten voor de behandeling van obesitas, metabool syndroom en eetstoornissen.

In eerste instantie hebben we in **Hoofdstuk 2** naar de normale functionele reacties van de hersenen op de inname van glucose onderzocht. De resultaten van dit hoofdstuk laten zien dat na een nacht vasten, de inname van glucose leidt tot neuronale de-activatie en een daling in functionele netwerk connectiviteit. Deze resultaten kunnen geassocieerd worden met een verzadigings- en beloningsreactie van de hersenen, een vermindering in de behoefte naar energie en dus verminderde honger. Echter, deze beloningsreactie na de inname van glucose ook een reden zijn om glucose in te nemen. Om meer begrip te krijgen over het verschil in homeostatische en hedonische reacties op de inname van verschillende soorten suikers en zoetstoffen, hebben we in **Hoofdstuk 3** de reactie van de hypothalamus (homeostase) en het ventrale tegmentum (hedonisch) op andere suikers en zoetstoffen naast glucose onderzocht. De bevindingen van deze studie laten zien dat de hypothalamus en het ventrale tegmentum vooral reageren op de energetische waarde van de ingenomen suikers en dat enkel een zoete smaak van een zoetstof, zonder de bijbehorende energie, niet tot een langdurige reactie leidt in deze hersengebieden.

Met uitzondering van frisdrank en andere (met suiker) gezoete dranken worden suikers en zoetstoffen meestal genuttigd in combinatie met andere voedingsstoffen. Om deze reden hebben we in **Hoofdstuk 4** het effect op de hersenen van de inname van suikers en zoetstoffen, gecombineerd met vetten en eiwitten, bestudeerd. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van voeding shakes met vetten en eiwitten die gezoet werden met verschillende suikers en verschillende zoetstoffen zonder of met zeer weinig calorieën. In dit hoofdstuk vonden we opnieuw dat glucose, ook wanneer ingenomen in combinatie met vet en eiwit, het grootste effect heeft de op activiteit en connectiviteit van de hersenen. De shakes gezoet met de kunstmatige zoetstof sucralose, maar ook met de natuurlijke lage calorische zoetstof allulose, hadden zeer weinig tot geen effect op de hersenen. Dit betekent dat, ook wanneer suikers en zoetstoffen ingenomen worden in combinatie met andere voedingsstoffen, het type suiker/zoetstof bepalend lijkt voor de reactie van de hersenen en dus bepalend kan zijn voor de verzadigingsreactie en de regulering van voedingsgedrag.

Verschillende aspecten van voeding zoals smaak, geur, structuur en ook de temperatuur van de voeding/drank bij consumptie zijn belangrijk voor de aantrekkelijkheid van voeding en kunnen daarom het voedingsgedrag beïnvloeden. Om deze reden hebben we het effect van de temperatuur van voeding (**Hoofdstuk 5**) en de smaak (**Hoofdstuk 6**) op de homeostatische en hedonische reacties van de hersenen bestudeerd. De resultaten van **Hoofdstuk 5** laten zien dat, net als de inname van glucose, de inname van gekoeld water ook tot een directe afname van de neuronale activiteit van de hypothalamus. Hieruit blijkt dat ook de temperatuur van een drank/voeding een homeostatische reactie van de hypothalamus kan uitlokken en beïnvloeden. In **Hoofdstuk 6** hebben we het effect van toegevoegde smaak bestudeerd. Hiervoor

hebben we de smaakstof ethyl butyraat, een veel gebruikte fruitige smaakstof, toegevoegd aan een glucose oplossing en aan gewoon water. In dit hoofdstuk vonden we dat de combinatie van ethyl butyraat en energie het sterkste effect heeft op de hedonische reactie van het ventrale tegmentum maar dat de homeostatische reactie van de hypothalamus vooral gedreven wordt door ingenomen energie.

De resultaten van **Hoofdstuk 2** tot en met **Hoofdstuk 6** laten zien dat verschillende factoren invloed kunnen hebben op de normale reacties van de hersenen in het behoud van de energie balans in gezonde deelnemers met een normaal gewicht. Zoals eerder genoemd is het bekend dat in verschillende ziektes de energie balans, en dus ook de regulering hiervan door de hersenen, verstoord is. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 7, 8 en 9** gefocust op de hersen functie bij een verstoorde (signalering van) energie balans. Verschillende metabole signalen vanuit het lichaam hebben effect op de regulatie van de energie balans door de hypothalamus. Insuline is één van deze signalen die een belangrijke invloed heeft op de reactie van de hersenen op de inname van energie en specifiek op de inname van glucose. Verminderde gevoeligheid van de hersenen voor insuline bij diabetes type 2 wordt gezien als een reden voor de inadequate reactie van de hypothalamus op de inname van glucose bij patiënten met deze ziekte. In **Hoofdstuk 7** hebben we onderzocht of het mogelijk is de reactie van de hypothalamus op glucose te verbeteren door insuline toe te dienen via een neusspray, zodat deze direct in de hersenen kan worden opgenomen. De resultaten van dit hoofdstuk laten zien dat de reactie van de hypothalamus op de inname van glucose inderdaad sterker is als eerst insuline is toegediend. Dit betekent dat insuline toediening aan de hersenen via een neusspray mogelijk gebruikt zou kunnen worden om de inadequate homeostatische reactie van de hypothalamus bij diabetes type 2, en mogelijk ook bij obesitas, te verbeteren.

Bij patiënten met anorexia nervosa zijn de energie balans en het eetgedrag sterk verstoord en zijn tevens verscheidene andere functies van de hypothalamus aangetast. Daarom verwachten we dat de reactie van hypothalamus op energie inname mogelijk ook verstoord is bij deze patiënten. Om dit te bestuderen hebben we in **Hoofdstuk 8** de reactie van de hypothalamus van patiënten met anorexia nervosa op inname van glucose gemeten. Hoewel de hypothalamus niet normaal functioneert bij anorexia nervosa vonden wij geen verschil in de reactie van de hypothalamus op de inname van glucose in deze patiënten ten opzichte van gezonde deelnemers. Dit duidt erop dat, ondanks de sterk verstoorde energie balans, de reactie van de hypothalamus op de inname van energie normaal is. Dit zou erop kunnen wijzen dat hogere cognitieve functies en het hedonische systeem de normale signalering van de hypothalamus onderdrukken en/of negeren.

Obesitas wordt, net als anorexia nervosa, ook gekarakteriseerd door een sterk verstoord energie balans en verstoord eetgedrag, echter leidt dit bij obesitas juist tot

een overtollige energie opslag. In de hersenen van personen met obesitas wordt een afwijkende functie van verschillende hersengebieden gevonden die betrokken zijn bij de regulering van energie balans en eetgedrag. De afwijkende functie manifesteert zich vaak als een verhoogde neuronale activiteit in deze hersengebieden. Het is echter onbekend of deze afwijkingen een oorzaak of gevolg zijn van de overtollige energie opslag en toegenomen lichaamsgewicht. In **Hoofdstuk 9** hebben we onderzocht of gewichtsverlies de hersen activiteit in deelnemers met obesitas kan veranderen en of deze veranderingen overeenkomen met veranderingen in (metabole) kenmerken van obesitas zoals BMI, vetpercentage en leptine niveaus. De resultaten van dit hoofdstuk laten zien dat na een 8 weken durend dieet verschillende hersengebieden betrokken bij het behoud van de energie balans een verlaging in activiteit vertonen. Tevens gaat deze daling in activiteit samen met een verlaging van de metabole kenmerken van obesitas. Dit duidt erop dat de veranderingen in activiteit van de hersenen die gevonden worden bij patiënten met obesitas mogelijk secundair zijn aan het overtollige gewicht. De gebieden waar wij een verandering in activiteit vonden na gewichtsverlies kwamen gedeeltelijk overeen met gebieden die een reactie vertonen op de inname van glucose in **Hoofdstuk 2**. Dit wijst erop dat de functionele reacties op de inname van glucose mogelijk ook belangrijk zijn in obesitas en dus waarschijnlijk belangrijk zijn voor het behoud van de energie balans.

Wanneer we alle resultaten van de hoofdstukken samen nemen heeft dit proefschrift bijgedragen aan een beter inzicht in de functionele hersen reacties die een rol spelen in het behoud van de energie balans. Het is duidelijk dat voornamelijk de inname van glucose een sterk effect heeft op de hersen functie, met name op de homeostatische reacties. Andere suikers en zoetstoffen die vaak genuttigd worden binnen ons moderne dieet hebben daarentegen veel kleinere tot geen effecten. Ook vonden we dat de temperatuur en de smaak van de ingenomen drank/voeding een effect kunnen hebben op de functionele reacties van de hersenen. Echter, de energetische waarde van de ingenomen stoffen is de grootste drijvende factor voor deze reacties. Naast deze bevindingen hebben we aangetoond dat de hersen activiteit kan worden beïnvloed door insuline signalering en door gewichtsverlies. Daarentegen vinden we ook dat een verstoorde energie balans niet per se samengaat met een verstoorde homeostatische reactie van de hersenen. Dit wijst erop dat, hoewel de homeostatische regulatie van de energie balans erg belangrijk is, de hedonische regulatie niet over het hoofd moet worden gezien in studies naar energie balans en eetgedrag, met name bij onderzoek in populaties met een verstoorde energie balans. Daarnaast is het belangrijk dat in toekomstige studies naar het behoud van energie balans gebruik wordt gemaakt van een heterogene studie populatie omdat verschillende populatie karakteristieken invloed zouden kunnen hebben op de in dit proefschrift bestudeerde functionele hersenen reacties.