

NEDERLANDSE SAMENVATTING

INLEIDING

Wereldwijd neemt het aantal mensen met overgewicht steeds verder toe. In Nederland heeft ruim de helft van de huidige bevolking overgewicht, en 14% heeft een ernstige vorm van overgewicht, obesitas. Men spreekt van overgewicht bij een body mass index (BMI) van meer dan 25 kg/m² en van obesitas bij een BMI van meer dan 30 kg/m². De BMI is te berekenen door het gewicht te delen door de lengte in het kwadraat. Overgewicht kan leiden tot gezondheidsproblemen als suikerziekte (diabetes type 2), verhoogd cholesterolgehalte, hoge bloeddruk en slaapproblemen. Hiermee ontstaat een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, gewrichtsslijtage (artrose) en sommige vormen van kanker.

Overgewicht ontstaat, zeer eenvoudig gezegd, als de hoeveelheid energie-inname (in de vorm van eten en drinken) de hoeveelheid energieverbruik (in de vorm van beweging) overschrijdt. Het lichaam slaat de overtollige energie dan op als vet waardoor het gewicht toeneemt. Waarom de ene persoon in verhouding tot zijn of haar energieverbruik te veel energie inneemt en de ander niet is echter nog niet volledig duidelijk. Onderzoek heeft aangetoond dat de hersenen een belangrijke rol spelen in het reguleren van de energiebalans onder andere door het beïnvloeden van het eetgedrag. Bij deze regulering van eetgedrag spelen prikkels van buiten een belangrijke rol. Prikkels die aanzetten tot eten zijn bijvoorbeeld aantrekkelijke afbeeldingen en geuren van lekker voedsel. De hersenen reageren op deze prikkels door gebieden te activeren die betrokken zijn bij het gevoel van beloning. Om de functie van de hersenen in beeld te brengen kan gebruik worden gemaakt van magnetic resonance imaging (MRI). Eerdere MRI onderzoeken hebben aangetoond dat mensen met overgewicht andere reacties hebben in deze beloningsgebieden op voedselprikkels dan mensen zonder overgewicht. Zo blijken mensen met overgewicht een sterker beloningssignaal af te geven op het zien van lekker eten, maar een zwakker signaal op het daadwerkelijk ontvangen van lekker eten, vergeleken met mensen zonder overgewicht. Deze uitkomsten suggereren dat mensen met overgewicht geneigd zijn om eerder maar ook meer van iets te eten om een zelfde gevoel van beloning te ervaren dan mensen zonder overgewicht. Hierdoor ontstaat meer inname van voedsel, wat bij een gelijk blijvend energieverbruik leidt tot nog meer energieopslag en dus gewichtstoename.

Zeer waarschijnlijk wordt de werking van deze hersengebieden beïnvloed door zowel erfelijke (genetische) factoren als factoren uit de omgeving. Het is echter niet duidelijk in welke mate deze beide factoren een rol spelen. Ook is het niet duidelijk of de veranderingen in hersenfuncties in mensen met overgewicht een oorzaak of juist een gevolg zijn van het overgewicht. Deze vragen zijn van belang, omdat kennis van onderliggende oorzaken van overgewicht cruciaal is voor

de ontwikkeling van nieuwe middelen en manieren om overgewicht te voorkomen en te behandelen.

DOEL VAN DIT PROEFSCHRIFT

Met het huidige proefschrift hebben we inzicht proberen te krijgen in de invloed van omgevingsfactoren en genetische factoren op 1) de beloningsgebieden in de hersenen, 2) voedsel inname en 3) lichaamsbeweging. Daarnaast hebben we onderzocht in hoeverre de veranderingen in de beloningsgebieden van mensen met overgewicht een oorzaak of juist een gevolg zijn van overgewicht. Om deze vragen te beantwoorden hebben we drie verschillende onderzoeken uitgevoerd met proefpersonen van het Nederlands Tweelingenregister, die elk in een apart deel van dit proefschrift beschreven worden. Deze drie delen behandelen achtereenvolgens de invloed van omgevingsfactoren in de baarmoeder, de invloed van omgevingsfactoren in het algemeen en de invloed van genetische factoren.

DEEL 1

Grote epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat personen met een laag geboortegewicht meer kans hebben op hart- en vaatziekten in het latere leven. Eén van de mechanismen die dit verband zouden verklaren is dat personen met een laag geboortegewicht een ongezonere voedselinname hebben. Dit verband is door eerdere onderzoeken al aangetoond. Over het algemeen wordt aangenomen dat dit verband wordt veroorzaakt door een verminderde groei in de baarmoeder, waardoor organen minder goed worden aangelegd en er op latere leeftijd ziektes ontstaan. Volgens deze hypothese zal verbetering van de omstandigheden in de baarmoeder leiden tot betere aanleg van organen en dus minder ziekten in het latere leven. Echter, een alternatieve hypothese is dat het verband verklaard wordt door genetische factoren die samenhangen met zowel een laag geboortegewicht als de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Anders gezegd, het genotype voor hart- en vaatziekten heeft ook invloed op het geboortegewicht. Als deze alternatieve hypothese juist is, zal verbetering van de groei in de baarmoeder niet leiden tot minder hart- en vaatziekten. Hetzelfde geldt voor het verband tussen geboortegewicht en een ongezonere voedselinname in het latere leven.

Om onderscheid te maken tussen beide hypothesen analyseerden we een groep twee-eiige en eeneiige tweelingenparen. We onderzochten of de helft van het tweelingpaar met het laagste geboortegewicht ook degene was met een ongezonere voedselinname dan de andere helft van het tweelingpaar. Twee-eiige tweelingen zijn grofweg voor 50% gelijk in hun genen, terwijl eeneiige tweelingen 100% genetisch gelijk zijn. De verschillen tussen twee-eiige tweelingen kunnen dus verklaard worden door zowel genetische factoren als omgevingsfactoren, terwijl de verschillen tussen eeneiige tweelingen alleen verklaard kunnen worden door verschillen in omgeving. Dus, door te kijken naar ver-

schillen binnen eeneiige tweelingparen wordt als het ware de invloed van genetische factoren geëlimineerd.

In ons onderzoek was de tweelinghelft met het laagste geboortegewicht gemiddeld ook degene die het meeste (ongezonde) verzadigde vet at op latere leeftijd. Deze uitkomst vonden we in zowel de twee-eiige als de eeneiige tweelingparen. Omdat met de observatie in eeneiige tweelingparen de invloed van genetische factoren is geëlimineerd, kunnen we concluderen dat het verband tussen laag geboortegewicht en meer inname van (verzadigd) vet onafhankelijk is van genetische invloeden. Blijkbaar speelt hier de omgeving die het geboortegewicht beïnvloedt een belangrijke rol. Verbetering van de groei in de baarmoeder zou dus inderdaad een positief effect kunnen hebben op de voedsel inname later in het leven.

DEEL 2

Onderzoek van eeneiige tweelingparen biedt een uitgelezen kans om ook de invloed van andere omgevingsfactoren te bestuderen. Omdat eeneiige tweelingen namelijk voor bijna 100% genetisch gelijk, kunnen alle verschillen binnen een paar alleen verklaard worden door verschillen in de omgeving. Wij onderzochten 16 unieke en speciaal geselecteerde eeneiige tweelingparen met een verschil in BMI om de invloed van omgevingsfactoren op overgewicht te bestuderen. Als de omgeving een belangrijke rol zou spelen bij de eerder beschreven veranderde beloningsgebieden in personen met overgewicht, dan zouden wij in ons onderzoek ook een duidelijk verschil in beloningsgebieden moeten vinden tussen de lichtere en zwaardere helft van de eeneiige tweelingparen. In ons onderzoek gebruikten we functionele MRI om de hersenactiviteit van beloningsgebieden te meten van de proefpersonen gedurende 2 verschillende taken met 'lekkere' voedselprikkels, namelijk het zien van voedselplaatjes en het krijgen van slokjes chocolademelk. Daarnaast verzamelden we gegevens van onder andere voedselinname en lichaamsbeweging in hun thuissituatie door middel van gestructureerde telefoongesprekken en bewegingsmeters.

Het gemiddelde verschil in BMI tussen de lichtere en zwaardere tweelinghelft van de onderzochte paren bedroeg uiteindelijk 4 kg/m², wat overeenkomt met bijna 12 kg in lichaamsgewicht. Ondanks dit grote verschil ontdekten wij tussen de lichtere en zwaardere helft van de tweelingen geen verschil in hersenactiviteit in beloningsgebieden tijdens het zien van voedselplaatjes of het krijgen van chocolademelk. Deze uitkomst suggereert dat er weinig invloed is van omgevingsverschillen op de veranderde hersenfuncties, maar juist wel van genetische factoren. Anders gezegd, de veranderde hersenreacties op voedselprikkels in mensen met overgewicht worden waarschijnlijk veroorzaakt door een genetische aanleg hiertoe. Deze bevindingen worden ondersteund door resultaten van andere recente onderzoeken.

Onze metingen van voedselinname en lichaamsbeweging lieten zien dat zwaardere personen vergeleken met hun lichtere tweeling-

helpt gemiddeld meer vet aten en minder aan middelmatige tot stevige lichaamsbeweging deden. Bij deze bevindingen lijken omgevingsverschillen dus wel een belangrijke rol te spelen. Een verschil in totale hoeveelheid energie-inname (gemeten in kilocalorieën) hebben we niet ontdekt tussen de lichtere en zwaardere helften van de tweelingen. Een mogelijke verklaring hiervan is dat, zoals ook in andere voedingsonderzoeken steeds weer wordt ervaren, het exact meten van de hoeveelheid ingenomen voedsel erg moeilijk is.

DEEL 3

In dit laatste deel hebben we de invloed van genetische factoren op de beloningsreacties op voedselprikkels onderzocht. Hiervoor hebben we proefpersonen geselecteerd met ofwel een hoge ofwel een lage genetische risicoscore voor het hebben van overgewicht. Deze score is gebaseerd op het hebben van zogenoemde genetische variaties die, zoals gebleken uit eerdere zeer grote onderzoeken, sterk zijn geassocieerd met overgewicht en obesitas. Personen met veel van deze obesitas-varianties hebben meer risico op het krijgen van overgewicht dan mensen met weinig van deze obesitas-varianties. Van een groot deel van de proefpersonen in het Nederlands Tweelingenregister is de hoeveelheid aanwezige obesitas-varianties bekend. De sterkte van meerdere obesitas-varianties tezamen kan samengevat worden in een zogenaamde obesitas genetische risicoscore. Van de totale groep ingeschreven proefpersonen met beschikbare risicoscores (zo'n 10.000) hebben wij 60 individuele personen geselecteerd die ofwel een hoge ofwel een lage obesitas risicoscore hebben. Dus, door de beloningsreacties op voedselprikkels tussen beide groepen te vergelijken (door middel van de fMRI onderzoeken exact zo uitgevoerd als in deel 2 van dit proefschrift), kunnen we de bijdrage van genetische factoren onderzoeken.

In dit onderzoek hebben we zowel personen met een laag BMI als personen met een hoog BMI onderzocht. Hiermee is een oorzakelijke, genetische invloed te onderscheiden van een invloed die mogelijk het gevolg is van een hoog BMI zelf. Dus, als we veranderde hersenreacties zouden zien in personen met een hoog BMI, onafhankelijk van hun genetische risicoscore voor obesitas, dan pleit dit meer voor een effect als gevolg van een hoog BMI. Daarentegen, als de veranderde hersenreacties samengaan met een verhoogde genetische risicoscore voor obesitas, onafhankelijk van de huidige BMI, dan pleit dit meer voor een oorzakelijk, genetische invloed op de hersenreacties.

Ook in dit onderzoek hebben proefpersonen meerdere testen ondergaan, exact zoals in het onderzoek bij deel 2.

Personen met een hoog genetisch risico voor obesitas hadden een sterkere hersenactiviteit in een gebied dat betrokken is bij beloning (de zogenaamde orbitofrontale cortex) dan personen met een laag genetisch risico voor obesitas, tijdens het wachten op een slokje chocolademelk. Deze bevinding was onafhankelijk van het huidige BMI van de deelnemers, wat doet vermoeden dat het effect van veranderde

hersensreacties daadwerkelijk (via de genen) oorzaak is van een hoog BMI, en niet andersom. Anders gezegd, de ontdekte obesitas-variaties lijken het BMI te kunnen beïnvloeden door middel van een toegenomen beloningsgevoel en verlangen naar lekker eten of drinken, waardoor een grotere inname van dit eten of drinken kan ontstaan.

Tijdens het daadwerkelijk ontvangen van de chocolademelk werd een verhoogde activiteit in een ander beloningsgebied (de zogenaamde amygdala) gemeten in personen met een hoog BMI vergeleken met een laag BMI. Deze bevinding duidt meer op een effect dat een gevolg kan zijn van een hoog BMI, en suggereert dat er ook veranderingen in de hersenen kunnen optreden na het ontstaan van obesitas, waardoor als het ware een vicieuze cirkel ontstaat. Met andere woorden, personen met overgewicht gaan lekker voedsel nog meer waarderen waardoor mogelijk nog grotere voedselinname en gewichtstoename ontstaat.

Metingen van voedselinname lieten zien dat personen met een hoog genetisch risico voor obesitas meer dierlijke eiwitten aten dan personen met een laag genetisch risico. Mogelijk draagt inname van dierlijk eiwit dus via bepaalde genen bij aan overgewicht. Daarentegen vonden we geen duidelijke invloed van genetische factoren op veranderde lichaamsbeweging. Wel zagen we heel duidelijk dat zwaardere personen vaker inactief zijn (stilzitten) dan lichtere personen. Het is uit ons onderzoek niet duidelijk op te maken of deze inactiviteit een oorzaak of gevolg is van overgewicht.

CONCLUSIE

De resultaten van dit proefschrift tonen aan dat genetische factoren een erg belangrijke rol spelen bij veranderde hersensreacties in beloningsgebieden op voedsel-gerelateerde prikkels van buitenaf. Hierdoor ontstaat er een toegenomen verlangen en hunkering naar lekker, maar vaak ongezond eten, waardoor mensen met een erfelijke aanleg hiertoe geneigd zijn om vaker en meer te eten en daardoor aan te komen in gewicht. Met overgewicht hebben mensen een verhoogd risico op het krijgen van diverse ziektes, zoals suikerziekte (type 2 diabetes) en hart- en vaatziekten. Om de toename van obesitas in de wereld een halt toe te roepen, is het belangrijk om verleidelijke prikkels van buitenaf, zoals aantrekkelijke voedselreclames, en de makkelijke beschikbaarheid van ongezond eten, sterk te verminderen.