

De rol van centrale belonings- en verzadigingssystemen in de etiologie van obesitas: invloed van genetische en omgevingsfactoren

Gepubliceerd: 28-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het overkoepelende doel van dit onderzoeksvoorstel is om de genetische en omgevingsinvloeden te onderzoeken op de activiteit van CZS belonings- en verzadigingssystemen, en om te bestuderen in hoeverre deze veranderingen een oorzaak zijn van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40336

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Obesitas en Brein: Genen en Omgeving

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Obesitas, overgewicht

Aandoening

obestas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw Vernieuwingsimpuls Veni

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brein, Genen, Obesitas, Omgeving

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie 1:

Het verschil in neuronale activiteit in CZS belonings- en verzadigingssystemen (inclusief striatum, amygdala, orbitofrontale cortex, insula, hypothalamus), gemeten met BOLD fMRI, gerepresenteerd door de signaal verandering ten opzichte van de beginwaarde (%) in respons op voedselgerelateerde stimuli binnen obesitas-discordante monozygote tweelingparen.

Studie 2:

a. Het verschil in neuronale activiteit in CZS belonings- en verzadigingssystemen (inclusief striatum, amygdala, orbitofrontale cortex, insula, hypothalamus), gemeten met BOLD fMRI, gerepresenteerd door de signaal verandering ten opzichte van de beginwaarde (%) in respons op voedselgerelateerde stimuli tussen individuen met een hoog versus die met een laag genetisch risico voor obesitas.

b. Het verschil in neuronale activiteit in CZS belonings- en verzadigingssystemen (inclusief striatum, amygdala, orbitofrontale cortex,

insula, hypothalamus), gemeten met BOLD fMRI, gerepresenteerd door de signaal verandering ten opzichte van de beginwaarde (%) in respons op voedselgerelateerde stimuli tussen slanke en obese individuen met ofwel een hoog ofwel een laag genetisch risico voor obesitas.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten (studie 1 en studie 2):

We zullen de invloed van omgeving en genen onderzoeken op de volgende onderliggende mechanismen betrokken bij de etiologie van obesitas door additionele testen te verrichten in respectievelijk studie 1 en studie 2:

1. eetgedrag gemeten als kwantitatieve (kcal) en kwalitatieve (energie-dichtheid, macronutrienten compositie) voedselinname dmv een keuze lunchmenu tijdens het kliniekbezoek en dmv de 24 uren 'recall'-methode tijdens telefoongesprekken op 2 weekdays en 1 weekenddag.
2. beweeggedrag gemeten als 'metabolic equivalent of task' (MET) per uur dmv het dragen van een ActiGraph drie-assen accelerometer gedurende 7 dagen in de thuissituatie
3. basaalmetabolisme gemeten in kcal/dag dmv het meten van zuurstofverbruik en CO₂-productie mbv indirecte calorimetrie
4. nuchtere plasma biomarkers (glucose, insuline, glucagon) gemeten in een nuchtere bloedsample
5. autonome zenuwstelsel balans dmv meten van hartritmevariabiliteit, ademhalingssnelheid en respiratoire sinusaritmie mbv een electro- en impedantie cardiogram

Explorerende uitkomstmaten (studie 1 en studie 2):

Afhankelijk van aanvullend beschikbaar budget zullen we de invloed van omgeving en genen onderzoeken op de volgende onderliggende mechanismen betrokken bij de etiologie van obesitas door additionele testen te verrichten in respectievelijk studie 1 en studie 2:

1. darm microbiota compositie dmv op 16S rRNA molecuul gebaseerde analyse op fecessamples
2. epigenetische veranderingen dmv analyse van DNA methylatie in een bloedsample
3. explorerende nuchtere plasma biomarkers (leptin, GLP-1, PYY and ghrelin) in een nuchtere bloedsample
4. witte stof integriteit, functionele connectiviteit van de hersenen en metabolische veranderingen in de hypothalamus, onderzocht door middel van respectievelijk Diffusion Tensor Imaging MRI (DTI-MRI), Resting State fMRI (RS-fMRI) and proton-Magnetic Resonance Spectroscopy (H-MRS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn aanwijzingen voor dat individuen met obesitas overmatig eten als gevolg van veranderingen in het centrale zenuwstelsel (CZS) in de belonings- en verzadigingsresponsen in reactie op voedselconsumptie. Dit is vergelijkbaar met de rol van de CZS belonings- en verzadigingsresponsen in middelenverslaving. Verschillen tussen individuen in CZS belonings- en verzadigingssystemen worden waarschijnlijk beïnvloed door zowel genetische als omgevingsfactoren, echter het is onbekend of de genetische en omgevingsfactoren de hersenen via dezelfde mechanismen beïnvloeden. Ook is niet duidelijk in hoeverre de veranderingen in CZS belonings- en verzadigingssystemen een oorzaak zijn van de ontwikkeling van obesitas en in hoeverre ze een gevolg zijn van obesitas.

Doel van het onderzoek

Het overkoepelende doel van dit onderzoeksvorstel is om de genetische en omgevingsinvloeden te onderzoeken op de activiteit van CZS belonings- en verzadigingssystemen, en om te bestuderen in hoeverre deze veranderingen een oorzaak zijn van de ontwikkeling van obesitas in mensen.

Om dit doel te bereiken zullen we de volgende onderzoeksvragen behandelen:

1. Zijn er verschillen in voedselstimuli gerelateerde reponsen in CZS belonings- en verzadigingssystemen binnen obesitas-discordante monozygote tweelingparen?
- 2.a. Zijn er verschillen in voedselstimuli gerelateerde reponsen in CZS belonings- en verzadigingssystemen tussen individuen met een hoog versus die met een laag genetisch risico voor obesitas?
- 2.b. Zijn de genetische effecten op CZS belonings- en verzadigingssystemen onafhankelijk van de huidige obesitas status?

Onderzoeksopzet

De hierboven gedefinieerde onderzoeksvragen zullen onderzocht worden in 2 cross-sectionele studies.

Studie 1:

In studie 1 zullen we ons richten op de eerste onderzoeksvraag door neuronale activiteiten in het CZS belonings- en verzadigingssystemen te meten in reactie op visuele (voedselplaatjes) en smaak (vloeibare slokjes) -gerelateerde voedselstimuli, met gebruik van 'blood oxygen level-dependent' (BOLD) functionele 'Magnetic Resonance Imaging' (fMRI). Een speciaal ontwerp zal hiervoor gebruikt worden van 'klonale controles' dat wil zeggen zeldzame monozygote tweelingen discordant voor obesitas. Vijftien monozygote tweelingparen met een BMI verschil van $> 3 \text{ kg/m}^2$ binnen het paar zullen geselecteerd worden uit het Nederlands Tweelingen Register voor analyse. Neuronale activiteit zal worden uitgedrukt in signaalverandering vanaf beginwaarde (%) in reactie op de voedselgerelateerde stimuli.

Studie 2:

In studie 2 zullen we de tweede onderzoeksvraag (2a en 2b) behandelen. Neuronale activiteit in CZS belonings- en verzadigingssystemen zal gemeten worden in 60 personen die zijn geclassificeerd als hebbende een laag ofwel hoog genetisch risico voor obesitas, gebaseerd op gemeten obesitas risicoallelen uit genoomwijde associatiestudies (onderzoeksvraag 2a). Neuronale activiteit zal worden gemeten door middel van BOLD fMRI met hetzelfde protocol als gebruikt in studie 1.

Veranderingen in CZS belonings- en verzadigingsresponsen kunnen niet alleen een oorzaak, maar ook een gevolg zijn van obesitas. Om te onderzoeken in hoeverre het effect van genetische predispositie onafhankelijk is van de huidige obesitas status zullen zowel obese als slanke personen met ofwel een laag ofwel een hoog aantal risicoallelen voor obesitas worden geïnccludeerd (onderzoeksvraag 2b).

Om ook andere onderliggende mechanismen te onderzoeken die zijn betrokken bij de etiologie van obesitas zullen we de volgende metingen toevoegen. De rol van eetgedrag wordt onderzocht door middel van de 24 uren 'recall'-methode gedurende 3 dagen en door het meten van kwalitatieve en kwantitatieve voedingsinname tijdens een keuze lunchbuffet. Biomarkers worden bepaald in een nuchtere bloedsample. Beweeggedrag wordt gemeten met behulp van een drie-assen accelerometer gedurende 7 dagen. Basaalmetabolisme wordt bepaald door middel van indirecte calorimetrie. De rol van het autonome zenuwstelsel zal getest worden middels het meten van hartritmevariabiliteit met behulp van een electro- en impedantie cardiogram.

Tot slot wordt, in het kader van explorerende onderzoeksvragen, gekeken naar de rol van darm microbiota in de etiologie van obesitas door soorten microbiota te analyseren in een fecessample. Epigenetische veranderingen zullen onderzocht worden in een bloedsample.

Inschatting van belasting en risico

We zijn ons bewust van de mogelijke belasting van deze observationele studie voor de deelnemers. De screening zal voor een deel telefonisch verlopen zodat deelnemers hiervoor geen bezoek aan de onderzoekskliniek hoeven te maken. Na het telefonisch contact zullen deelnemers 1 keer een bezoek brengen aan het onderzoekscentrum. Dit bezoek zal ongeveer 4 uur duren. Een maximale hoeveelheid van 70 ml bloed zal worden afgenomen tijdens een enkele venapunctie. De risico's geassocieerd met deelname aan deze studie zijn de risico's van de veneuze bloedafname: hematoomvorming en/of flebitis. In de week volgend op het bezoek aan de onderzoekskliniek zal eetgedrag gemeten worden door middel van een telefoonsgesprek op drie verschillende dagen (2 doordeweekse dagen en 1 weekenddag). Deze gesprekken zullen ongeveer 30 minuten duren per keer. Samen met de arts-onderzoeker zal geprobeerd worden al hetgeen gegeten en gedronken in de voorafgaande 24 uur te herinneren. Om het inschatten van hoeveelheden voeding gemakkelijker te maken voor de deelnemers, zal gebruik gemaakt worden van een fotoboek met daarin portie-groottes. Vervolgens zullen de deelnemers gedurende 7 dagen een kleine accelerometer dragen op hun rechter heup dmv een riem (alleen overdag en niet tijdens zwemmen of douchen) om het beweeggedrag te meten. We hebben voor deze methoden gekozen zodat deelnemers zelf niet bij hoeven te houden wat en hoeveel ze eten en hoeveel ze bewegen (bijvoorbeeld door het bijhouden van dagboekjes).

Voor het verzamelen van de fecessample zullen we de deelnemers voorzien van een speciaal hiervoor ontworpen fecesverzamel-container. Hiermee wordt het opvangen van de sample zo eenvoudig en gebruiksvriendelijk mogelijk. Ook zullen we de sample bij de deelnemer thuis ophalen zodat deelnemers hiervoor niet een tweede bezoek aan de onderzoekskliniek hoeven te brengen. De arts-onderzoeker is dagelijks bereikbaar voor vragen. We proberen deze studie zo goed als mogelijk verdraagbaar te maken voor deelnemers. Alle testen zullen door 1 onderzoeker uitgevoerd worden.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor alle deelnemers (studie 1 en studie 2):

- Leeftijd 18-65 years
- Man of vrouw
- Stabiel lichaamsgewicht (< 5% gewichtsverandering gedurende voorafgaande 3 maanden)
- Vrouwen: pre- of postmenopausaal. Premenopauzale vrouwen moeten een reguliere menstruatie hebben (om een afspraak te kunnen maken voor fMRI in de folliculaire fase van de menstruatiecyclus (om het effect van de menstruatie cyclus te minimaliseren));Voor

deelnemers aan studie 1 (30 individuen):

15 Monozygote tweelingparen discordant voor obesitas (BMI verschil > 3kg/m² tussen de co-tweelingen); Voor deelnemers aan studie 2 (60 individuen):

- Beschikbaarheid gegevens over genetisch materiaal en lichaamsgewicht
- 15 individuen met gecalculeerd laag genetische predispositie risico voor obesitas en laag BMI
- 15 individuen met gecalculeerd laag genetische predispositie risico voor obesitas en hoog BMI
- 15 individuen met gecalculeerd hoog genetische predispositie risico voor obesitas en laag BMI
- 15 individuen met gecalculeerd hoog genetische predispositie risico voor obesitas en hoog BMI

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diabetes Mellitus type 2
- Irregulaire menstruatie in premenopauzale vrouwen gedefinieerd als: cyclusduur korter dan 21 of langer dan 35 dagen en/of menstruatie periodes korter dan 2 of langer dan 8 dagen
- Neurologische aandoening
- Psychiatrische aandoening inclusief eetstoornis en depressie
- Maligniteit
- Zwangerschap of borstvoeding
- Alcohol abuses gedefinieerd als: voor mannen > 21 EH/week, voor vrouwen > 14 EH/week
- Claustrofobie of aanwezigheid van metalen voorwerpen/implantaten (ivm MRI protocol)
- Huidig of chronisch gebruik van: gewichtsreducerende middelen (binnen 3 maanden voorafgaand aan screening); antihyperglycemische middelen (binnen 3 maanden voorafgaand aan screening); glucocorticoiden, centraal werkende medicijnen, cytostatische medicijnen of immunomodulatorische middelen (voor al deze geldt binnen 2 weken direct voorafgaand aan screening, ivm de mogelijk effecten op cerebrale functie); opiaten, narcotica, tranquilizers, en andere mogelijke verslavende medicijnen.
- Slechtziendheid, niet te corrigeren met bril of contactlenzen
- Onbekwaamheid om studie protocol te begrijpen en/of toestemmingsverklaring te tekenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-01-2014

Aantal proefpersonen: 90

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL44735.029.13