

# Obesity treatment : evaluation of conservative treatment strategies

## Citation for published version (APA):

Erik Aller, E. (2015). *Obesity treatment : evaluation of conservative treatment strategies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20151119ee>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20151119ee](https://doi.org/10.26481/dis.20151119ee)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Summary

## Summary

Since the 1980's the number of people suffering from obesity has increased dramatically. The large amount of fat accumulation in obesity presents a serious risk for health. Obesity is associated with numerous diseases like type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. As obesity is a multifactorial disease, it calls for a multifactorial treatment. Treatment should cover physical activity, diet and behavioural modification with specific psychological treatment when needed. The aim of this thesis was to evaluate conservative treatment strategies within a practice based setting and to search for genetic predictors of weight loss (maintenance).

Reviewing the available recent literature until 2010 about the effects of different carbohydrates on body weight and health in **chapter 2**, we found that starchy foods, especially slowly digestible and resistant starches show potential beneficial effects in comparison to the potential detrimental effects of high intakes of fructose. Such starchy foods can aid in (the maintenance of) weight loss and this would make them a good addition to a healthy diet. The intake of whole grains, legumes and vegetables, which contain more appropriate sources of carbohydrates associated with reduced risk of cardiovascular and other chronic diseases, is recommended over the intake of foods rich in sugars, especially in the form of sugar-sweetened beverages.

The DIOGENES randomized clinical trial investigated the effect of dietary protein content (P) and glycemic index (GI) on weight loss maintenance in overweight or obese adults in 8 centers across Europe. The original DIOGENES intervention lasted for 6 months, but the study in **chapter 3** reports the 1-year results in 2 of the centers that extended the DIOGENES intervention to 1 year. 256 subjects that lost at least 8% body weight during the initial 8-week low calorie diet, were randomized to 5 *ad libitum* diets for 12 months high P/low GI (HP/LGI), high P/high GI (HP/HGI), low P/low GI (LP/LGI), low P/high GI (LP/HGI) and a healthy control diet. During the first 6 months foods were provided for free through a shop system, during the whole 12-month period subjects received guidance by a dietician. Average weight regain over the 12-month intervention period was 3.9 kg but subjects on the HP diets regained less weight than subjects on the LP diets. We found no consistent effect of GI on weight regain. From this study we can conclude that an *ad libitum* high protein diet (~23% of total energy intake) improves weight loss maintenance during a 12 month intervention. The use of increased dietary protein intake for weight loss (maintenance) is supported by this study.

Although there is a lot of data on the results of various obesity treatment strategies from clinical trials, practice-based data from commercial treatment centres is scarce. In **chapter 4** we report the results of the CO-EUR commercial treatment centre in the Netherlands. CO-EUR provides a multidisciplinary approach for people suffering from

obesity. This 18 months programme includes a physical activity programme, psychological counselling based on cognitive behavioural therapy (CBT) and nutritional advice to promote a healthy lifestyle. We followed 426 subjects during their treatment and used their data from anthropometric measurements and questionnaires to evaluate the programme. Our findings reveal that this 18 months treatment programme results in significant weight loss and improvements in cardiometabolic risk factors, quality of life and eating behaviour.

Impaired glucose tolerance is an often seen metabolic co-morbidity in the obese. In **chapter 5** we explored the independent contributions of weight loss and physical activity to the improvement in glucose tolerance in severely obese subjects that participated in the CO-EUR treatment programme. We used accelerometers to register the amount of physical performed during as part of the treatment programme and in leisure time. Although it is well established that physical activity has beneficial health effects regarding glucose metabolism and lipid profile, our study was the first to show that increasing moderate intensity physical activity by 30 min day<sup>-1</sup> significantly improved glucose tolerance independent of weight loss in severely obese subjects. These results underline the importance of physical activity within a multidisciplinary obesity treatment programme.

It is well established that environmental factors like dietary habits are important contributors to weight maintenance. Genetic factors, however, likely also play a role. To gain more knowledge about the role of genetics in weight loss (maintenance) we performed the study described in **chapter 6**. For this study we collected DNA samples and used the 3 monthly weight measurement from 587 obese subjects enrolled in the CO-EUR treatment programme. The association between genotypes, grouped according to the best inheritance model, and weight loss was assessed after 3 months of treatment (short-term) and after 12 months of treatment (long-term). For these analyses weight loss was categorized as  $\geq 5\%$  of initial weight or  $< 5\%$  of initial weight. Our results show that polymorphisms in genes related to regulation of fat storage (PLIN1 and PPARG) and structural adaptation of the adipocytes (MMP2 and TIMP4) are predictors for weight loss with different genes being relevant for short term and the long term weight loss. Combined genotype analysis shows interaction between the fat storage and adipocyte structural adaptation processes during weight loss.

This thesis concludes that diet, physical activity and behavioural treatment all have their strengths in the multifactorial aspect of obesity treatment. It is recommended that these treatment strategies should be combined rather than being implemented as single treatments. Treatment outcome is likely to be influenced by genetic factors, but more research is needed on this topic. Prediction models for treatment outcome, con-

## SUMMARY

sisting of many determinants like environmental and genetic factors, could play an important role in the future. At this time however, such models are still in their infancy.

## **Samenvatting**

## Samenvatting

Sinds de tachtiger jaren is het aantal mensen met obesitas drastisch gestegen. De grote toename van vetweefsel bij obesitas leidt tot ernstige gezondheidsrisico's. Obesitas wordt geassocieerd met tal van ziektes zoals type 2 diabetes, hart –en vaatziekten en kanker. De multifactoriële aard van obesitas maakt ook een multifactoriële behandeling noodzakelijk. Een behandeling zou moeten bestaan uit voeding, beweging en gedragsverandering met, indien nodig, een specifieke psychologische behandeling. Het doel van dit proefschrift was het evalueren van conservatieve behandelstrategieën binnen een praktijkgerichte situatie en het zoeken naar genetische voorspellers van (blijvend) gewichtsverlies.

In een overzicht van de beschikbare literatuur tot 2010 over de gewichts- en gezondheidseffecten van verschillende soorten koolhydraten in **hoofdstuk 2**, vonden we dat zetmeelrijke voedingsmiddelen en met name langzame en onverteerbare zetmelen, potentiële gunstige effecten hebben in vergelijking met de mogelijke ongunstige effecten van hoge fructose-inname. Zulke zetmeelrijke voedingsmiddelen kunnen helpen bij (het behouden van) gewichtsverlies en kunnen daarom een goede toevoeging zijn aan een gezond voedingspatroon. De inname van volkoren producten, peulvruchten en groenten, die de meer geschikte bronnen van koolhydraten bevatten die samenhangen met een verlaagd risico op hart –en vaatziekten en andere chronische ziekten, wordt aanbevolen in plaats van de inname van voedingsmiddelen die rijk zijn aan suikers en dan met name in de vorm van met suiker gezoete (fris)drank.

Het DIOGENES gerandomiseerde klinische onderzoek onderzocht het effect van de hoeveelheid eiwit (P) in de voeding en de glycemische index (GI) op het behoud van gewichtsverlies in volwassenen met overgewicht of obesitas in 8 centra verspreid over Europa. De oorspronkelijke DIOGENES interventie duurde 6 maanden, maar de studie in **hoofdstuk 3** beschrijft de resultaten na 1 jaar van 2 van de centra die de DIOGENES interventie verlengden tot 1 jaar. 256 proefpersonen die ten minste 8% lichaamsgewicht hadden verloren tijdens het initiële 8 weken durende laag-calorisch dieet, werden voor de duur van 12 maanden gerandomiseerd ingedeeld in 5 *ad libitum* voedingsgroepen: hoog P/laag GI (HP/LGI), hoog P/hoog GI (HP/HGI), laag P/laag GI (LP/LGI), laag P/hoog GI (LP/HGI) en een gezonde controlevoeding. Tijdens de eerste 6 maanden werden de voedingsmiddelen gratis verstrekt via een winkel-systeem en gedurende de hele 12 maanden was er begeleiding door een diëtist. Gemiddeld kwamen de proefpersonen weer 3,9 kg bij in gewicht tijdens de 12 maanden interventie, maar de proefpersonen met een HP voeding kwamen minder bij in gewicht dan de proefpersonen met een LP voeding. We vonden geen stelselmatig effect van GI op het weer bijkomen in gewicht. Aan de hand van deze studie kunnen we concluderen dat een *ad libitum* eiwitrijke voeding (~ 23% van de energie-inname) het behoud van gewichtsverlies verbe-

tert gedurende een 12 maanden interventie. Het verhogen van de hoeveelheid eiwit in de voeding voor het gebruik bij (behoud van) gewichtsverlies wordt met deze studie ondersteund.

Er is veel data beschikbaar over obesitasbehandelstrategieën uit klinische studies, maar praktijkgerichte gegevens van commerciële behandelcentra zijn zeldzaam. In **hoofdstuk 4** beschrijven we de resultaten van het CO-EUR commerciële behandelcentrum in Nederland. CO-EUR biedt een multidisciplinaire aanpak voor mensen met obesitas. Dit 18 maanden durende programma bestaat uit het verhogen van de lichamelijke activiteit, psychologische behandeling op basis van cognitieve gedragstherapie (CGT) en voedingsadvies voor het bevorderen van een gezonde leefstijl. We volgden 426 personen tijdens hun behandeling en we gebruikte hun gegevens van lichaamsmetingen en vragenlijsten om het behandelprogramma te evalueren. Onze bevindingen laten zien dat dit 18 maanden behandelprogramma resulteert in significant gewichtsverlies en verbetering van cardiometabole risicofactoren, kwaliteit van leven en eetgedrag.

Gestoorde glucosetolerantie is een vaak geziene metabole co-morbiditeit bij obesitas. In **hoofdstuk 5** onderzochten we de onafhankelijke bijdrage van gewichtsverlies en lichamelijke activiteit op de verbetering van glucosetolerantie in ernstig obese proefpersonen die deelnamen aan het CO-EUR behandelprogramma. We maakten gebruik van versnellingsmeters om de hoeveelheid lichamelijke activiteit als deel van de behandeling en in de vrije tijd te registreren. Het is bekend dat lichamelijke activiteit een gunstig effect op het glucosemetabolisme en het vetgehalte in het bloed heeft, maar onze studie was de eerste die aantoonde dat een toename van matig intensieve lichamelijke activiteit van 30 minuten per dag de glucosetolerantie significant verbetert in ernstig obese proefpersonen, onafhankelijk van gewichtsverlies. Deze resultaten benadrukken hoe belangrijk lichamelijke activiteit binnen een multidisciplinair obesitas behandelprogramma is.

Het is bekend dat omgevingsfactoren zoals voedingsgewoonten een belangrijke invloed hebben op behoud van lichaamsgewicht. Echter genetische factoren dragen hier waarschijnlijk ook aan bij. Om meer kennis te vergaren over de rol van (behoud van) gewichtsverlies hebben we het onderzoek zoals beschreven in **hoofdstuk 6** uitgevoerd. Voor dit onderzoek hebben we DNA monsters en de 3 maandelijkse gewichtsmetingen gebruikt van 587 obese personen die deelnamen aan het CO-EUR behandelprogramma. De overeenkomsten tussen genotypen, gegroepeerd volgens het beste erfelijke model, en gewichtsverlies werden bekeken na 3 maanden behandeling (korte termijn) en na 12 maanden behandeling (lange termijn). Voor deze analyse hebben we het gewichtsverlies in categorieën ingedeeld:  $\geq 5\%$  initieel gewichtsverlies of  $< 5\%$  initieel gewichtsverlies. Onze resultaten laten zien dat polymorfismen in genen die gerelateerd zijn aan de regulatie van vetopslag (PLIN1 en PPARG) en de structurele aanpassing van de vetcellen



(MMP2 en TIMP4) voorspellers zijn van gewichtsverlies, waarbij de genen die relevant zijn voor gewichtsverlies op lange- en korte termijn verschillen. Gecombineerde genotype-analyse laat een interactie zien tussen de vetopslag en de aanpassingsprocessen in de structuur van de vetcel tijdens gewichtsverlies.

In dit proefschrift concluderen wij dat dieet, lichamelijke activiteit en gedragstherapie allemaal hun sterke punten hebben binnen het multifactoriële aspect van de obesitas-behandeling. Aanbevolen wordt deze behandelstrategieën gecombineerd in te zetten in plaats van toegepast als alleenstaande behandelingen. Het behandelresultaat wordt ook beïnvloed door genetische factoren, maar er is meer onderzoek nodig op dit gebied. Modellen die het behandelresultaat voorspellen, die bestaan uit veel determinanten zoals omgevings- en genetische factoren, kunnen een belangrijke rol gaan spelen in de toekomst. Echter op dit moment staan zulke modellen nog in hun kinderschoenen.