

Insulin resistance in adolescents with overweight and obesity

Citation for published version (APA):

Dorenbos, E. (2020). *Insulin resistance in adolescents with overweight and obesity: determinants and feasibility of lifestyle intervention*. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20200923ed>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200923ed](https://doi.org/10.26481/dis.20200923ed)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

During puberty a physiological, transient increase in insulin resistance (IR) occurs, which might ultimately lead to hyperglycaemia and type 2 diabetes mellitus (T2DM). IR is a comorbidity of obesity and the level of IR appeared to increase with the level of obesity, with up to 52% of adolescents having IR. Moreover, adolescents can convert from IR to T2DM in as little as 21 months. Prevention of further increase of IR, especially in adolescents with overweight/obesity or other risk factors, might therefore decrease risk for T2DM development.

This thesis aimed to gain more insight in determinants of pubertal insulin resistance, especially in adolescents with overweight/obesity at risk for T2DM development. In addition, the effects of a lifestyle intervention on IR in insulin resistant adolescents with overweight/obesity are presented. In 137 adolescents with overweight and obesity from the Centre for Overweight Adolescent and Children's Healthcare (COACH) associations of BMI z-score, pubertal stage, age and physical activity with IR were analysed (**CHAPTER 2**). In addition, the data of the PREvention of diabetes through lifestyle Intervention and population studies in Europe and around the World (PREVIEW) study in adolescents is presented. As part of the larger international PREVIEW randomized controlled trial, the PREVIEW study in adolescents aimed to assess the effects of a high-protein low-glycaemic index (GI) diet, compared to a moderate-protein moderate-GI diet, on IR and BMI z-score in adolescents with overweight/obesity and at high risk for developing T2DM. It was hypothesized that the HP diet would be superior in reducing IR in insulin resistant adolescents with overweight/obesity, compared to the MP diet. 126 adolescents from the Netherlands, Spain and United Kingdom that had overweight or obesity and high IR were randomized into a high-protein low-GI (HP, 25En%) or moderate-protein moderate-GI (MP, 15En%) group (**CHAPTER 3**). In addition, all participants received instructions to increase physical activity (PA). At baseline, after one year and two years of intervention IR, BMI z-score, and cardiometabolic parameters were measured. Furthermore, lifestyle variables such as reported dietary intake, food intake behaviour, PA and sleep characteristics were measured and correlated with (changes in) IR and BMI z-score.

Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was significantly higher in postpubertal boys compared to prepubertal boys, which is a confirmation of earlier studies (**CHAPTER 2**). In girls a similar, although not significant, trend was observed. In the PREVIEW study, too, postpubertal adolescents with morbid obesity showed significantly higher HOMA-IR compared to prepubertal subjects with morbid obesity, or overweight/obese

subjects at any pubertal stage (**CHAPTER 3**). This adds to current evidence indicating that especially adolescents with higher obesity status have high IR at the end of puberty.

Both studies observed a positive relationship between BMI z-score and HOMA-IR, reaffirming current literature that higher BMI z-score, and thus higher obesity status, was related to higher IR. In the study of COACH participants a direct positive association between BMI z-score and HOMA-IR was observed in girls, while in boys there was a trend for this relationship (**CHAPTER 2**). However, after correcting for age, puberty stage and self-reported physical activity, BMI z-score and HOMA-IR were positively associated in boys, too. In the PREVIEW study the group was divided according to pubertal stage and obesity status. Markers of adiposity (BMI z-score, but also fat free mass index, fat mass index and fat percentage) were positively related to HOMA-IR (**CHAPTER 3**). Thus, adolescents with overweight/obesity are at higher risk of β -cell exhaustion and T2DM development, which requires optimization of therapeutic strategies for prevention of further IR increase.

Changes in reported protein intake were not significantly different between at any timepoint, nor between the HP and MP intervention groups (**CHAPTER 4**). In addition, a drop-out rate of 34% after one year and 61% after two years of intervention was observed. As a possible consequence the groups did not significantly differ in changes in BMI z-score change, IR nor other cardiometabolic parameters. Maintaining the relatively high protein target of 25En% in the HP group was obviously not feasible during extended periods of time with instructions alone. Achieving and maintaining a target of 25En% protein might only be feasible with vouchers or subsidies for foods high in protein, the use of protein supplements or meal replacements.

Nonetheless, after one year of PREVIEW intervention HOMA-IR stabilized despite progression in pubertal stage. Change in HOMA-IR was positively related to change in BMI z-score after one year, indicating that as adolescents reduced their BMI z-score they also reduced IR. Moreover, after one and two years of PREVIEW intervention a significant and clinically relevant BMI z-score reduction was observed in the total group. The change in BMI z-score was not attributable to one of the dietary strategies of the PREVIEW study. Change in BMI z-score was however inversely related to change in cognitive restraint of eating scores and positively to hunger scores on the Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ). As the dietary restraint scores increased significantly after one and two years, this indicated that as adolescents changed their attitude towards food intake they decreased their BMI z-score. The reduction in BMI z-score was counteracted by an increase in hunger scores.

In the cross-sectional COACH study self-reported physical activity, as reported in the Baecke questionnaire, was inversely related to HOMA-IR in boys (but not in girls) after correction for age, BMI z-score and puberty stage (**CHAPTER 2**). Baseline data of the PREVIEW study, too, showed that Baecke Sport scores were inversely related to glucose concentration, after correction for sex, pubertal stage, BMI z-score and fat mass percentage (**CHAPTER 3**).

After one and two years of PREVIEW participation accelerometry counts and minutes spent in moderate-to-vigorous physical activity increased significantly while sedentary time decreased, indicating compliance to the physical activity guidelines (**CHAPTER 4**). However, no direct, independent relationships between PA with IR or BMI z-score were observed.

This thesis also aimed to explore associations of sleep characteristics and non-alcoholic fatty liver disease on (intervention-related changes in) BMI z-score and IR. Sleep characteristics, and especially short sleep duration and sleep debt, have been related to increased risk of developing obesity and IR in childhood. In the COACH study, total sleeping time and sleep efficiency (total sleeping time as a percentage of time spent in bed, measured by polysomnography) were inversely related to HOMA-IR, indicating that longer sleep duration and more quality sleep were related to less IR (**CHAPTER 2**). This observation was only found in prepubertal girls, and not in boys or girls that had already entered pubertal development. No direct associations between sleep duration or sleep architecture parameters and HOMA-IR were observed in the PREVIEW study. We observed that habitual (actigraph-measured) sleep, but not polysomnography-measured sleep, was negatively related to BMI z-score at the onset of the study. While mean BMI z-score decreased significantly after 1 year of study participation, sleep parameters did not change and were not associated with changes in anthropometric and cardiometabolic risk variables (**CHAPTER 5**). The relatively larger decrease in BMI z-score may have counteracted possible effects of sleep characteristics on HOMA-IR.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been associated with overweight/obesity and IR in adolescence. We assessed the role of NAFLD on changes in BMI z-score and HOMA-IR during one year of PREVIEW intervention. The 32.5% of adolescents that had increased alanine aminotransferase (ALT) concentration at baseline, indicating NAFLD, showed significantly less BMI z-score reduction after one year intervention than the adolescents that had no signs of NAFLD (**CHAPTER 6**). ALT concentration was also positively related to HOMA-IR at study onset. These results indicated that the presence of increased ALT concentrations negatively affected intervention outcomes in addition to predisposing to IR.

In conclusion, this thesis aimed to gain insight in determinants of pubertal insulin resistance in adolescents with overweight/obesity, as well as presenting the effects of the PREVIEW lifestyle intervention on IR and BMI z-score in adolescents with overweight/obesity at high risk for T2DM development. Achieving and maintaining a high protein intake, as was recommended by the PREVIEW study, was not feasible and no effects of a HP diet on IR in adolescents with overweight/obesity were observed. We confirmed earlier studies that BMI z-score was positively related to HOMA-IR and showed that HOMA-IR stabilization after one year of intervention could be achieved by BMI z-score reduction. BMI z-score reduction was accomplished by increased dietary restraint in participants, which significantly increased

after dietary guidance. BMI z-score was not independently associated to change in those lifestyle variables nor to (change in) sleep characteristics. NAFLD was observed in 1/3rd of participants and was associated with significantly less BMI z-score during intervention. We would therefore recommend to put emphasis on increasing dietary restraint in therapeutic strategies, as this was related to decreased BMI z-score and IR stabilization in adolescents with overweight/obesity at high risk for T2DM development. Furthermore, we recommend to screen for the presence of NAFLD as this might counteract BMI z-score reduction.

Samenvatting

Tijdens de puberteit vindt er tijdelijk een fysiologische insulineresistentie (IR) plaats, die halverwege de puberteit piekt en aan het einde van de puberteit weer afneemt. De verhoogde glucosespiegels in het bloed worden dan gecompenseerd door insulineproductie in de β -cel van de pancreas. IR is een comorbiditeit van obesitas en de mate van IR lijkt samen te hangen met de mate van obesitas. Tot 52% van de adolescenten met overgewicht of obesitas hebben een verhoogde IR. Bij hen is het met name van belang te voorkomen dat IR verder toeneemt tijdens de puberteit om het risico op het ontstaan van type 2 diabetes mellitus (T2DM) te verminderen.

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was meer inzicht te krijgen in determinanten van insulineresistentie tijdens de puberteit. Het effect van een leefstijlinterventie op IR en leeftijds- en geslacht gecorrigeerde BMI z-score werd onderzocht bij adolescenten met overgewicht of obesitas en insulineresistentie. Bij 137 adolescenten met overgewicht of obesitas van het *Centre for Overweight Adolescent and Children's Healthcare* (COACH) werd het verband tussen IR en BMI z-score, puberteitsstadium, leeftijd en fysieke activiteit onderzocht (**HOOFDSTUK 2**). De PREVIEW studie bij adolescenten (*PREvention of diabetes through lifestyle Intervention and population studies in Europe and around the World* (PREVIEW) onderzocht het effect van een hoog-eiwit lage-glycemische index (GI) dieet, versus een medium-eiwit medium-GI dieet, op IR en BMI z-score. De hypothese was dat een hogere eiwitinname gunstiger zou zijn voor verlaging van de insulineresistentie en BMI z-score (**HOOFDSTUK 3**). 126 adolescenten met overgewicht of obesitas en IR uit Nederland, Spanje en het Verenigd Koninkrijk werden gerandomiseerd in één groep die advies kreeg om een hoog-eiwit laag-GI dieet te volgen (HP, 25En% eiwit), en één groep die instructies kreeg voor een medium-eiwit medium-GI dieet (MP, 15En%). Hiernaast werden deelnemers geïnstrueerd om hun fysieke activiteit te verhogen. Aan het begin van de studie, na één en na twee jaar leefstijlinterventie werden BMI z-score, IR en andere cardiometabole parameters gemeten. Hiernaast werden leefstijlfactoren zoals gerapporteerde voedselinname, voedselinname gedrag, fysieke activiteit en slaap parameters bepaald, en gecorreleerd met IR, BMI z-score en veranderingen hierin.

Bij jongens aan het einde van de puberteit bleek de insuline resistentie (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR)) significant hoger te zijn dan bij jongens aan het begin van de puberteit (**HOOFDSTUK 2**). Bij meisjes werd een vergelijkbare trend gezien. Uit de PREVIEW studie bleek ook dat adolescenten met morbide obesitas aan het einde van de puberteit een hogere HOMA-IR hadden dan adolescenten met morbide obesitas aan

het begin van de puberteit; tevens was deze gedurende de hele puberteit hoger dan bij adolescenten met overgewicht of obesitas (**HOOFDSTUK 3**). Deze resultaten zijn in lijn met eerdere wetenschappelijke observaties, en lijken erop te wijzen dat vooral adolescenten met een hogere obesitasstatus ook aan het einde van de puberteit een hoge IR hebben.

In beide studies waren BMI z-score en HOMA-IR positief gecorreleerd: een hogere IR hing dus samen met hogere BMI z-score. In de COACH studie bleek er bij meisjes een directe relatie tussen BMI z-score en HOMA-IR te zijn, bij jongens was deze aanwezig na correctie voor leeftijd, puberteitsstadium en gerapporteerde fysieke activiteit. In de PREVIEW studie werden de analyses gestratificeerd op basis van puberteitsstadium en obesitasgraad. Ook hier bleek dat obesitas (BMI z-score, maar ook vetvrije massa index, vetmassa index en vetpercentage) positief gerelateerd waren aan HOMA-IR (**HOOFDSTUK 3**). Samengevat kan worden geconcludeerd dat adolescenten met overgewicht en obesitas een hoger risico lijken te hebben op β -cel uitputting en ontwikkeling van T2DM. Deze observaties benadrukken het belang van optimalisering van therapeutische strategieën om een verdere toename van IR te voorkomen.

Gedurende de twee jaar aangeboden leefstijlinterventie bleken er noch tussen de verschillende meetmomenten, noch tussen de HP en MP groep, significante verschillen in gerapporteerde eiwitname te zijn (**HOOFDSTUK 4**). Hiernaast bleek na één jaar 34% en na twee jaar 61% van de deelnemers uitgevallen te zijn. Als consequentie hiervan werden er geen verschillen gevonden tussen de HP en MP groep met betrekking tot veranderingen in BMI z-score, IR en andere cardiometabole parameters. Deze resultaten wezen erop dat het behalen en volhouden van een verhoogde eiwitname gedurende lange tijd niet haalbaar was met enkel instructies. Mogelijk zou dit alleen haalbaar geweest zijn met vouchers of subsidies voor eiwitrijke producten, maaltijdvervangers of het gebruik van eiwit-supplementen.

Desondanks bleek dat na één jaar PREVIEW leefstijlinterventie HOMA-IR gestabiliseerd was in de gehele groep, wat een indicatie vormde voor het enigszins beperken van toename van IR gedurende de puberteit. Verandering in HOMA-IR was positief geassocieerd met verandering in BMI z-score na één jaar, wat erop duidde dat afname in IR samenhang met afname van de BMI z-score. Na één en twee jaar interventie was de BMI z-score in de gehele groep significant gedaald. Deze verandering in BMI z-score was niet toe te schrijven aan verandering in één van de leefstijlfactoren. Wel scoorden de deelnemers na één jaar hoger op cognitief beheerst eetgedrag, wat geassocieerd was met de daling van de BMI z-score.

In de COACH studie bleek gerapporteerde fysieke activiteit op de Baecke vragenlijst omgekeerd gerelateerd te zijn aan IR bij jongens na correctie voor leeftijd, BMI z-score en puberteitsstadium (**HOOFDSTUK 2**). Ook bij de PREVIEW studie waren gerapporteerde Baecke Sportscores gerelateerd aan lagere bloedglucoseconcentratie na correctie voor geslacht, puberteitsstadium, BMI z-score en vetpercentage (**HOOFDSTUK 3**). Na één en

twee jaar PREVIEW leefstijlinterventie bleken ook de objectief gemeten matig-tot-intensieve fysieke activiteit te zijn toegenomen, terwijl sedentaire activiteit verminderd was (**HOOFDSTUK 4**). De instructies om de fysieke activiteit te verhogen werden dus opgevolgd; echter dit was niet geassocieerd met de verandering in IR of BMI z-score.

Tevens werden in dit proefschrift mogelijke associaties van slaap kenmerken en van niet-alcoholische leververvetting met IR en BMI z-score (en interventie-gerelateerde veranderingen hierin) onderzocht. Een korte slaapduur werd in eerdere onderzoek in verband gebracht met een verhoogde kans op het ontwikkelen van IR en obesitas bij kinderen. In de COACH studie bleek dat totale slaaptijd en slaapefficiëntie omgekeerd gerelateerd waren aan HOMA-IR (**HOOFDSTUK 2**). Dit verband werd echter alleen gevonden bij meisjes aan het begin van de puberteit, en niet bij jongens en meisjes die verder in de puberteit waren. In de PREVIEW studie werd geen direct verband gevonden tussen slaapduur of slaaparchitectuur parameters en HOMA-IR. Bij aanvang van de studie bleek de gewoonlijke slaapduur omgekeerd gerelateerd te zijn aan de BMI z-score. Dit was niet het geval wanneer de slaapduur in de kliniek werd bepaald. Na één jaar PREVIEW interventie waren de slaapparameters niet significant veranderd, en associaties met de BMI z-score of andere variabelen was afwezig (**HOOFDSTUK 5**). Hierbij speelde waarschijnlijk daling van de BMI z-score een rol.

Niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) is in eerdere studies gerelateerd aan overgewicht/obesitas en IR tijdens de puberteit. In een van de studies beschreven in dit proefschrift werd de rol van NAFLD op veranderingen in BMI z-score en IR tijdens de PREVIEW leefstijlinterventie onderzocht. 32.5% van de adolescenten had bij aanvang van de studie verhoogde alanine aminotransferase (ALT) concentraties, indicatief voor de aanwezigheid van NAFLD. Deze adolescenten lieten een significant mindere afname van de BMI z-score na één jaar interventie zien, in vergelijking tot de adolescenten die geen aanwijzingen voor NAFLD hadden (**HOOFDSTUK 6**). Bij aanvang van de studie bleek de ALT concentratie tevens positief geassocieerd te zijn met HOMA-IR. Deze resultaten wijzen erop dat verhoogde ALT concentraties, suggestief voor NAFLD, de uitkomsten van de leefstijlinterventie negatief beïnvloedden en hiernaast geassocieerd waren met verhoogde IR.

Samengevat was het doel van de studies beschreven in dit proefschrift inzicht te krijgen in determinanten van insulineresistentie. Het effect van een leefstijlinterventie op IR en BMI z-score werd onderzocht bij adolescenten met overgewicht/obesitas en IR. De gerandomiseerde, gecontroleerde klinische PREVIEW studie bij adolescenten bleek niet haalbaar te zijn, vanwege de uitval van deelnemers en daardoor gemis aan meetresultaten. Tevens werd er geen verandering en geen verschil in de eiwitinname van de twee dieetgroepen waargenomen. Daardoor ontstonden er geen verschillen in HOMA-IR, noch in verandering in BMI z-score, tussen de groepen. De waargenomen daling in BMI

z-score was geassocieerd met een significante toename in cognitief beheerst eetgedrag. HOMA-IR stabiliseerde na één jaar, en was geassocieerd met de afname in BMI z-score. Verandering in de BMI z-score was niet gerelateerd aan verandering in leefstijlvariabelen of in slaapparameters. Aanwijzingen voor NAFLD bleek een risicofactor te zijn voor een significant verminderde afname in BMI z-score tijdens de leefstijlinterventie. Op basis van het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift wordt geadviseerd om bij de behandeling van adolescenten met overgewicht/obesitas en verhoogd risico op T2DM cognitief beheerst eetgedrag te stimuleren. Hiernaast adviseren wij om vóór aanvang van de behandeling te screenen op NAFLD omdat dit een risicofactor bleek voor minder BMI z-score afname.