

Energy metabolism in pediatric obesity

Citation for published version (APA):

van Mil, E. G. A. H. (2000). *Energy metabolism in pediatric obesity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. UM. <https://doi.org/10.26481/dis.20000414em>

Document status and date:

Published: 01/01/2000

DOI:

[10.26481/dis.20000414em](https://doi.org/10.26481/dis.20000414em)

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

The prevalence of paediatric obesity is increasing world-wide and is now considered an epidemic in many industrialized countries. The exact consequences on public health are not clear. The current opinion is that a large number of today's obese children and adolescents will remain obese during adulthood, which is associated with an increased risk for cardiovascular diseases and diabetes mellitus, leading to increased morbidity and mortality. Additionally, even a young child, if severely obese, can suffer serious morbidity.

The aetiology of paediatric obesity is based on the interaction between genetic predisposition with regard to the energetic efficiency to store body fat, and an environment that is permissive to the expression of that genetic tendency. Although the relative influence of each of these factors is unclear and may vary at certain periods during growth, together they result in a prolonged positive energy balance. When measuring energy balance, energy intake is difficult to assess because most available methods rely on self report. Energy expenditure, however, can be validly measured by indirect calorimetry.

A group of children with high susceptibility to the development of obesity, are children with the Prader-Willi syndrome (PWS). In addition to an almost insatiable appetite, the obesity of children with PWS has been associated with a decreased basal energy metabolism. The pathophysiological background of impaired metabolism, as well as the main features of PWS (mental retardation, hypotonia in early childhood, hypogonadism and short stature) are still poorly understood but are most likely based on dysfunction of various hypothalamic centres.

In this thesis, energy expenditure and body composition were measured in a group of 17 children and adolescents with PWS, and were compared with 17 non-syndromal obese controls, matched for gender and bone age. In **chapter 2**, it was demonstrated that energy expenditure at rest as well as during sleep is 21% and 23% lower in children with PWS compared with controls, respectively. The low basal metabolic rate was explained by a low fat-free mass, in absolute terms as well as when adjusted for height and, therefore, could not be the result of an impaired energy metabolism at cellular level. Furthermore, it was shown that fat-free mass was reduced in relation to fat mass in this syndrome. The fat-free mass contains the metabolically active tissues in the body, such as organs and muscle. The reduced growth of the fat-free tissues in children with PWS may well be related to an abnormality of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis that has been suggested in the literature. Together with a possible functional growth hormone (GH) deficiency, the decreased levels of gonadotropins might take away the natural urge to be lively and playful.

Physical activity induced energy expenditure is a major component of average

daily metabolic rate, along with basal metabolic rate. Although physical activity induced energy expenditure can be validly measured by combining measurements of average daily metabolic rate and basal metabolic rate, the best way to correct for body weight is still debated. In **chapter 3**, various methods for correcting differences in body size were discussed, based on the results obtained in the PWS and control groups. All methods support the same conclusion, namely that activity related energy expenditure is lower (up to 38%) in children with PWS compared with obese controls. Adjusted for biological maturation, gender and body composition, the difference between groups was 18%.

Not only the reduced fat-free mass but also the pattern of adiposity in children with PWS, in combination with an impaired bone mineral content, especially in the limbs, have a close resemblance to the body composition present in children with GH deficiency. Since not all children with PWS develop a diagnosed GH deficiency, it has been suggested in the literature that PWS might be associated with a functional GH deficiency. By using serum Insulin-like Growth Factor-I as a measure of GH function, fat-free mass as well as bone mineral density of the limbs, were positively related to GH function in children with PWS (**chapter 4**). Furthermore, in contrast to nonsyndromal obese children, adiposity was inversely related to physical activity in these children. Finally, an increased extracellular-to-intracellular water ratio was found, even when corrected for the higher adiposity and lower biological maturation, which are characteristic of children with PWS.

It is still debated whether the development of obesity during adolescence (one of the critical periods in the development of paediatric obesity) is associated with a reduction in energy expenditure. In **chapter 5**, energy expenditure and body composition data of a group of nonsyndromal obese adolescents of the Maastricht region were combined with individual data of obese and nonobese adolescents reported in the literature. Contrary to children with PWS, nonsyndromal obese adolescents showed a 15% increase in basal metabolic rate compared with their nonobese peers, even when corrected for age, gender and fat-free mass differences. It was speculated that the increased basal metabolic rate in the obese state was not caused by a metabolically more active fat mass, but by a shift in the composition of the fat-free mass towards a relatively higher contribution of internal organ tissues compared with muscle mass. This change in fat-free mass composition would then lead to a higher basal energy expenditure per unit fat-free mass. Furthermore, basal metabolic rate was 12% higher in adolescent boys compared with adolescent girls, independent of body composition and age. Activity related energy expenditure, however, when appropriately adjusted for body size, was similar in both groups. Furthermore, the Food and Agriculture Organisation of the United Nations, the World Health Organisation, and United Nations University

(FAO/WHO/UNU)-equations for prediction of BMR overestimated energy expenditure in obese male adolescents by 8%, whereas the adult FAO/WHO/UNU-equations, based on weight, did predict the measured basal energy expenditure correctly. For obese adolescents, therefore, the adult FAO/WHO/UNU-equations were recommended.

Treatment of paediatric obesity is primarily based on dietary advice and stimulation of physical activity. Pharmacological therapy is only recommended when complications of obesity require rapid weight loss. The increasing prevalence of paediatric obesity and the disappointing results in the traditional treatment of obesity, however, urges the need for new treatment strategies. In **chapter 6** of this thesis, the effect of sibutramine on body composition and energy expenditure, in combination with an energy restricted diet and exercise programme, was evaluated in a double blind, placebo-controlled, randomised trial. During an intervention period of three months, sibutramine, which is a recently developed satiety enhancing drug, prevented the decrease in basal metabolic rate, that occurred in the placebo group. Furthermore, sibutramine probably ensured a better individual compliance towards a hypocaloric diet.

In conclusion, the studies described in the present thesis demonstrate that children and adolescents with PWS have a low average daily metabolic rate, based on an impaired growth of fat-free mass, leading to a low basal metabolic rate as well as a low physical activity related energy expenditure. These altered components in energy expenditure may be related to an impaired function of various hypothalamic centres. The basal metabolic rate in nonsyndromal obese adolescents is, however, increased compared with their nonobese peers, which is not only caused by an increase in fat-free mass, but also, most likely, by a shift in fat-free tissue composition. During energy intake restriction, however, basal metabolic rate decreases in obese adolescents, impairing the effect of the obesity intervention. Sibutramine can prevent the decrease in basal metabolic rate and, therefore, can be of potential support in the treatment of obese adolescents. Nonetheless, drug therapy in the management of paediatric obesity should only be used if conventional treatment has failed.

Samenvatting van het proefschrift 'Energie-metabolisme in kinderobesitas'

De huidige toename in de wereldwijde prevalentie van kinderobesitas geeft aan dat er sprake is van een epidemie. De exacte gevolgen voor de volksgezondheid zijn nog onduidelijk. De verwachting is dat een groot aantal van de hedendaagse obese kinderen en adolescenten obees zal blijven op volwassen leeftijd, hetgeen is geassocieerd met een toegenomen risico voor hart- en vaatziekten en diabetes mellitus. Dit zal een toename van de morbiditeit en mortaliteit tot gevolg hebben. Tevens is bekend dat extreme obesitas, zelfs bij jonge kinderen, tot ernstige morbiditeit kan leiden.

De etiologie van kinderobesitas vindt zijn basis in de interactie tussen enerzijds een genetische predispositie met betrekking tot de energetische efficiëntie om lichaamsvet op te slaan, en anderzijds een omgeving die de expressie van de genetische predispositie toestaat. De relatieve invloed van elk van deze processen is nog niet opgehelderd en lijkt beïnvloed te worden door bepaalde perioden tijdens de groei. Het uiteindelijke resultaat is een langdurige positieve energiebalans. Een positieve energiebalans kan het gevolg zijn van een verhoogde energie-inname of een verlaagd energiegebruik. Een verhoogde energie-inname is moeilijk te bepalen omdat de meest gebruikte methoden gebaseerd zijn op zelfrapportage. Het energiegebruik echter, kan met behulp van indirecte calorimetrie wel valide worden gemeten.

Een voorbeeld van kinderen met een verhoogde predispositie voor het ontwikkelen van obesitas zijn kinderen met het Prader-Willi syndroom (PWS). Naast een vrijwel onstilbare honger, is obesitas in dit syndroom geassocieerd met een verlaagd basaal energie-metabolisme. De pathofysiologie van het verlaagd metabolisme, evenals van de hoofdkenmerken van PWS (mentale retardatie, hypotonie op vroege kinderleeftijd, hypogonadisme en klein gestalte), is nog onduidelijk, maar hoogstwaarschijnlijk gebaseerd op dysfunctioneren van hypothalamische centra. In dit proefschrift werden energiegebruik en lichaamssamenstelling gemeten in een groep van 17 kinderen en adolescenten met PWS en vergeleken met 17 niet-syndromale obese controle kinderen van hetzelfde geslacht en met dezelfde botleeftijd. In **hoofdstuk 2** werd aangetoond dat het energiegebruik in rust en tijdens de slaap respectievelijk 21 en 23% lager is bij kinderen met PWS in vergelijking met obese controles. Het lage basaal energiegebruik kon worden verklaard door een lagere vetvrije massa bij deze kinderen, zowel in absolute zin als gecorrigeerd voor lengte, en bleek daarmee niet het gevolg te zijn van een afgenomen energie-metabolisme op cellulair niveau. Tevens werd bij kinderen met PWS aangetoond dat de vetvrije massa lager was in relatie tot vetmassa.

De vetvrije massa omvat de metabool actieve weefsels van het lichaam, zoals

organen en spieren. Volgens de huidige wetenschappelijke literatuur is de verminderde groei van vetvrije weefsels bij kinderen met PWS waarschijnlijk gerelateerd aan afwijkingen in de hypothalamo-hypofysaire-gonadale as. Het is denkbaar dat verlaagde gonadotrofiene spiegels, mogelijk in combinatie met een functionele groeihormoon (GH) deficiëntie, een remmend effect hebben op de spontane lichamelijke activiteit.

Het energiegebruik voor lichamelijke activiteit behoort, samen met het basaal energiegebruik, tot de hoofdbestanddelen van het totale dagelijkse energiegebruik. Lichamelijke activiteit kan worden bepaald door een meting van het totaal dagelijkse energiegebruik te combineren met een meting van het basaal energiegebruik. Er bestaat echter nog geen consensus over hoe lichamelijke activiteit gecorrigeerd dient te worden voor lichaamsgewicht. In **hoofdstuk 3** worden de gangbare methoden om te corrigeren voor lichaamsgewicht behandeld, gebaseerd op waarnemingen bij kinderen met PWS en controles. Alle methoden komen tot dezelfde conclusie, namelijk dat het energiegebruik voor lichamelijke activiteit lager is (tot 38%) bij kinderen met PWS in vergelijking met obese controles. Na correctie voor de mogelijke effecten van biologische rijping, geslacht en lichaamssamenstelling, was het verschil tussen beide groepen 18%.

Niet alleen de lage vetvrije massa, maar ook de vetverdeling bij kinderen met PWS, samen met de afgenomen hoeveelheid botmineralen, met name in de ledematen, hebben een sterke gelijkenis met de lichaamssamenstelling van kinderen met GH deficiëntie. Aangezien niet alle kinderen met PWS een gediagnostiseerde GH deficiëntie hebben, wordt PWS ook wel geassocieerd met een functionele GH deficiëntie. In **hoofdstuk 4** werd gevonden dat zowel de vetvrije massa als de botdichtheid positief gecorreleerd is aan GH functie bij kinderen met PWS, waarbij GH functie werd gemeten aan de hand van de concentratie somatomedine-C (IGF-I) in het serum. In tegenstelling tot niet-syndromaal obese kinderen, bleek de vetmassa bij deze kinderen negatief gecorreleerd met lichamelijke activiteit. Tenslotte werd een toegenomen ratio extracellulair-intracellulair water aangetoond, zelfs na correctie voor de hogere mate van adipositas en lagere biologische rijping, welke karakteristiek zijn voor kinderen met PWS.

Over het ontstaan van obesitas tijdens de adolescentie (één van de kritische perioden in de ontwikkeling van kinderobesitas) en de relatie met verlaagd energiegebruik is nog veel onduidelijk. In **hoofdstuk 5** werden de energiegebruik en lichaamssamenstelling gegevens van een groep van 24 niet-syndromaal obese adolescenten uit de regio Maastricht gecombineerd met individuele gegevens van obese en niet-obese adolescenten uit de literatuur. In tegenstelling tot kinderen met PWS, hadden de obese adolescenten vergeleken met hun niet-obese leeftijdsgenoten

een 15% hoger basaal energiegebruik, zelfs nadat gecorrigeerd was voor verschillen in leeftijd, geslacht en vetvrije massa. Waarschijnlijk is het verhoogde basaal energiegebruik niet het gevolg van een metabool actievere vetmassa, maar van een verschuiving in de samenstelling van de vetvrije massa naar een relatief hogere bijdrage van weefsels van interne organen (zoals de lever) ten koste van spierweefsel. Deze verandering in de vetvrije massa samenstelling leidt vervolgens tot een hoger basaal energiegebruik per eenheid vetvrije massa. Tevens was het basaal energiegebruik bij adolescente jongens 12% hoger dan bij adolescente meisjes, onafhankelijk van lichaamssamenstelling en leeftijd. Het energiegebruik voor lichamelijke activiteit, gecorrigeerd voor verschillen in lichaamssamenstelling, was vergelijkbaar tussen alle groepen. Tenslotte bleken de berekeningsformules voor basaal energiegebruik, opgesteld door de 'Food and Agriculture Organisation of the United Nations, the World Health Organisation, and United Nations University (FAO/WHO/UNU)' en gebaseerd op gewicht, het energiegebruik bij obese adolescenten met 8% te overschatten, terwijl de FAO/WHO/UNU-vergelijkingen voor volwassenen, tevens gebaseerd op gewicht, het gemeten basaal energiegebruik wel goed voorspelden. De FAO/WHO/UNU-vergelijkingen voor volwassenen werden aanbevolen voor het berekenen van het basaal energiegebruik van obese adolescenten.

De behandeling van kinderobesitas is primair gericht op dieet advisering en stimulering van lichamelijke activiteit. Farmacologische therapie wordt alleen toegepast indien door complicaties snel gewichtsverlies noodzakelijk is. De toenemende prevalentie van kinderobesitas en de teleurstellende resultaten van traditionele behandeling, nopen tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingsstrategieën. In **hoofdstuk 6** van dit proefschrift werd in een dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek het effect geëvalueerd van sibutramine op lichaamssamenstelling en energiegebruik, in combinatie met een energiebeperkt dieet en een activiteitenprogramma. Gedurende een interventieperiode van 3 maanden voorkwam sibutramine, een recent ontwikkeld geneesmiddel dat het verzadigingsgevoel langer doet aanhouden, de daling van het basaal energiegebruik die optrad in de placebo groep. Tevens leek de sibutramine groep het energiebeperkt dieet beter vol te houden.

Concluderend tonen de studies die beschreven worden in dit proefschrift aan dat kinderen en adolescenten met PWS een lager dagelijks energiegebruik hebben, gebaseerd op een afgenomen groei van vetvrije massa, hetgeen zowel een verlaagd basaal energiegebruik als een verlaagd energiegebruik voor lichamelijke activiteit tot gevolg heeft. De veranderingen in energiegebruik zijn mogelijk gerelateerd aan dysfunctionele hypothalamische centra. Het basaal energiegebruik in niet-syndromaal obese adolescenten is echter toegenomen vergeleken met hun niet-

obese leeftijdsgenoten. De oorzaak hiervan ligt niet alleen in een toegenomen vetvrije massa, maar hoogstwaarschijnlijk ook in een verschuiving in de vetvrije massa samenstelling. Indien obese adolescenten echter energie-inname restrictie ondergaan, zal het basaal energiegebruik dalen, hetgeen het effect van de obesitas interventie voor een deel teniet zal doen. Sibutramine kan deze compensatoire verlaging tegengaan en heeft daarmee de potentie om ondersteuning te bieden tijdens de behandeling van obese adolescenten. Onveranderd blijft het standpunt dat farmacologische therapie in de behandeling van kinderoobesitas alleen geïndiceerd is als conventionele therapie heeft gefaald.