

Development and regulation of body weight: A genetic, behavioral and neuro-endocrinological approach

Citation for published version (APA):

Rutters, F. (2009). *Development and regulation of body weight: A genetic, behavioral and neuro-endocrinological approach*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20090904fr>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20090904fr](https://doi.org/10.26481/dis.20090904fr)

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

A stable body weight reflects a balance between energy intake and energy expenditure. Chronic deregulation of energy balance leads to storage of excessive energy as fat, a characteristic of overweight and obesity. The studies described in this thesis encompass genetic, parental, behavioral, and endocrine factors involved in body-weight development and regulation during childhood, puberty and adulthood.

The first part elaborates on the factors involved in body-weight development during childhood and puberty, studied in a large cohort of Dutch children, from which valuable anthropometrical data from birth till age 7y were available. To study body-weight development during puberty, follow-up studies were performed yearly between 2004 and 2008, when the children had a mean age of 12 to 16y. In this cohort the A allele of the FTO gene (rs9939609) was associated with higher BMI, fat mass index, leptin concentrations, and lower activity scores from childhood to puberty. The influence of the FTO polymorphism however changed over time, as at age 13y the FTO A allele, larger leptin concentrations and decreased physical activity were independent predictors for a larger BMI, while at age 12, 14, and 15y BMI was only predicted by larger leptin concentrations (**chapter 2**).

In our cohort, polymorphisms of the CNTF and PPAR γ 2 genes did not show an association with body-weight development during puberty. Our results implicate that BMI is only temporarily predicted by the FTO A allele and predominately predicted by endocrine factors. Next to the genetic factors, parental factors were involved in body-weight development during puberty, as a high BMI of the father and a high disinhibition score of the mother were related to an increased BMI in the child at age 12y (**chapter 3**).

To investigate whether changes in sleep duration were associated with changes in body weight, we measured average sleep duration and body weight from Tanner

stage 1 to 5 in our cohort. We were the first to show that development of BMI during puberty is inversely related to change in sleep duration, and although cause and effect cannot be completely disentangled from the observed relationship, we carefully suggest that reduction of sleep duration contributes to development of overweight during puberty (**chapter 4**).

With respect to endocrine factors, we studied the hormone leptin, as leptin is suggested to be a permissive factor for the start of puberty, which would be mediated through the stimulatory effect of leptin on the release of gonadotrophic hormones, and consequently gonadal hormones. We observed in our cohort that in boys the leptin/fat mass ratio decreased from Tanner stage 2 onwards, while in girls this ratio decreased from Tanner stage 2 and increased again at Tanner stage 5, which shows that factors independent of fat mass become (transiently) more important in the regulation of plasma leptin concentrations in boys and girls. Additionally, we found that in girls a peak in leptin was present at the start of puberty followed by a peak in LH and FSH, and during early puberty temporal relationships were observed between leptin and gonadotropic hormones. In boys, however there was no peak in leptin, LH, and FSH, and leptin was only related to gonadotropic hormones during late puberty. Leptin is therefore suggested to act as a permissive factor for the onset of puberty in girls, while in boys leptin has a different function and different timing (**chapter 5**). To conclude, the data from our cohort suggests that the FTO A allele, short sleep duration, and the parental factors interact, and together are involved in development of overweight during puberty.

The second part of this thesis elaborates on the role of the neuro-endocrine system of the HPA axis in body-weight regulation in adults. The HPA axis has been suggested to be involved in body-weight

regulation, however, to what extent the HPA axis is physiologically involved in the regulation of body weight is not completely clear (**chapter 6**). The physiological role of the HPA axis in body-weight regulation was studied in a cohort of healthy adults, 190 men and women, who had a BMI between 20 and 35 kg/m². Evidence for involvement of the HPA axis in body-weight regulation is provided by genetic factors, such as the BclI polymorphism. In our cohort the BclI G/G genotype was associated with increased cortisol exposure as well as decreased cortisol feedback sensitivity under stress in women but not in men. Together with results on associations between the BclI G/G genotype and altered body weight and body fat distribution in women, this suggests that women with the BclI G/G genotype are more susceptible to disturbed regulation of body weight and HPA axis functioning compared to men with the same genotype (**chapter 7**). Additional evidence for involvement of the HPA axis in body-weight regulation is found in endocrine factors, as we observed that low cortisol exposure, enhanced negative feedback, and impaired HPA axis functioning in a challenged condition under 4 mg dexamethasone were related to visceral fat accumulation in both men and women (**chapter 8**). With respect to the behavioral factors involved in body-weight regulation, we observed that acute psychological stress results in eating in the absence of hunger. The observed food intake in the absence of hunger after stress exposure, hardly led to further decreases in hunger, which demonstrates for the first time that non-homeostatic mechanisms, such as reward, are involved in stress-induced eating.

Previous studies on stress-induced eating propose the involvement of reward, but they could not directly demonstrate the role of reward, as a role for hunger could not be excluded. Large inter-individual differences were present in our eating in the absence of hunger paradigm; stress could increase, decrease or did not alter food intake. These individual differences in response to stress relate to eating behavior characteristics, as we observed a stress-induced increase in eating in the absence of hunger especially in vulnerable individuals, who are characterized by disinhibited eating behavior and sensitivity to chronic stress (**chapter 9**). In our cohort disinhibited eating behavior in combination with dietary restraint was related to hyperactivity of the HPA-axis in normal weight women. Our results suggest that disinhibition in combination with dietary restraint can be considered as a chronic stressor. Together with the results from our study on the relationship between stress and eating in the absence of hunger, our results imply that disinhibition is an important mediator in the relationship between HPA axis functioning and body-weight regulation (**chapter 10**). To conclude, we propose that in adults chronic disturbance of the HPA axis initiates a vicious circle, which puts stress as a major risk factor for excessive visceral weight gain. Stress results in eating in the absence of hunger, especially in subjects with disinhibited eating behavior and sensitivity to chronic stress. Disinhibited eating behavior in combination with dietary restraint is related to hyperactivity of the HPA axis. In turn, disturbance of HPA axis functioning under basal and challenged conditions is related to visceral fat accumulation.

Samenvatting

Een stabiel lichaamsgewicht is een weerspiegeling van de balans tussen energie inname en energiegebruik. Als het evenwicht tussen energie inname en energie gebruik doorslaat naar een positieve balans wordt het teveel aan energie opgeslagen als lichaamsvet. Wanneer deze disbalans lange tijd aanhoudt, ontstaan overgewicht. Dit proefschrift richt zich op erfelijke, ouderlijke, gedragsmatige en endocriene factoren die invloed hebben op de ontwikkeling en regulatie van lichaamsgewicht bij kinderen en volwassenen.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de ontwikkeling van lichaamsgewicht zoals dat tijdens de puberteit gemeten is bij een Nederlands kindercohort. Van deze kinderen is vanaf de geboorte tot en met de leeftijd van 7 jaar jaarlijks lengte en gewicht gemeten. Om de ontwikkeling van lichaamsgewicht tijdens de puberteit te bepalen werden tussen 2004 en 2008 vervolgmetingen uitgevoerd, toen deze kinderen gemiddeld een leeftijd van 12 tot 18 jaar hadden. Voor wat betreft genetische invloeden, bleek het voorkomen van het A allel van het fat mass and obesity-associated (FTO) gen (rs9939609) gerelateerd te zijn aan een hogere Body Mass Index (BMI), een hogere vetmassa, hogere leptine concentraties en verlaagde lichamelijke activiteit. De invloed van het FTO A allel bleek echter niet ieder jaar even sterk, want alleen op 13 jarige leeftijd was het FTO A allel een voorspeller voor een hogere BMI. Op 12, 14 en 15 jarige leeftijd waren voornamelijk leptine concentraties voorspellend voor een hogere BMI (**hoofdstuk 2**).

De verschillende genotypen van de ciliary neurotrophic factor (CNTF) en peroxisome proliferated-activated receptor (PPAR γ 2) genen bleken niet geassocieerd te zijn met de ontwikkeling van lichaamsgewicht in het kindercohort. Voor wat betreft de invloed van de ouders, bleek dat op 12 jarige leeftijd een hogere BMI van de

vader en ontremd eetgedrag van de moeder gerelateerd te zijn aan de ontwikkeling van overgewicht bij het kind (**hoofdstuk 3**).

De ontwikkeling van het lichaamsgewicht tijdens de puberteit werd tevens beïnvloed door gedragsmatige factoren zoals het aantal uren slaap per nacht. Wij hebben met de data van ons cohort als eerste aangetoond dat tijdens de puberteit de daling van het aantal uren slaap per nacht gerelateerd is aan de stijging van het lichaamsgewicht. En hoewel het moeilijk is om in deze relatie oorzaak en gevolg te scheiden, suggereren wij dat een verlaging van het aantal uren slaap tijdens de puberteit zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van overgewicht (**hoofdstuk 4**).

Vervolgens werd ingegaan op de rol van de endocriene factor leptine in de ontwikkeling van lichaamsgewicht. Leptine wordt verondersteld een belangrijke rol te spelen in de aanzet tot de puberteit, omdat leptine mogelijk de productie van de gonadotrope hormonen en geslachtshormonen stimuleert. In ons cohort bleek dat de relatie tussen leptine en vetmassa minder sterk werd vanaf Tanner stadium 2 bij jongens; bij meisjes gebeurde dit ook maar werd de relatie weer sterker in Tanner stadium 5. Dat de relatie verandert, laat zien dat tijdens de puberteit de regulatie van de afgifte van leptine (tijdelijk) bepaald wordt door factoren die niet gerelateerd zijn aan de vetmassa. Verder vond er bij meisjes tijdens de start van de puberteit een piek in leptine concentraties plaats, welke werd gevolgd door een piek in de concentraties van de gonadotrope hormonen. Deze pieken waren afwezig bij de jongens en de relatie tussen leptine en de gonadotrope hormonen was alleen aanwezig tijdens de late stadia van de puberteit bij de jongens. Leptine lijkt dus een belangrijke rol te spelen in de aanzet tot de puberteit bij meisjes, maar lijkt een andere rol en andere timing te hebben bij jongens (**hoofdstuk 5**).

Uit de resultaten van ons kindercohort beschreven in het eerste deel van het proefschrift, kan worden geconcludeerd dat het FTO A allel, weinig uren slaap per nacht, en ouderlijke factoren samen betrokken zijn bij de ontwikkeling van overgewicht tijdens de puberteit.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de rol van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as (HPA-as) in de regulatie van lichaamsgewicht bij volwassenen (**hoofdstuk 6**).

De fysiologische rol van de HPA-as in de regulatie van lichaamsgewicht werd onderzocht in een cohort van gezonde volwassenen: 190 mannen en vrouwen met een BMI tussen de 20 en 35 kg/m². Genetische factoren, zoals het BclI polymorfisme, bevestigen de rol van de HPA-as in gewichtsregulatie in ons cohort. Het BclI G/G genotype bleek namelijk gerelateerd te zijn aan verhoogde cortisol concentraties en verminderde remming van de HPA-as tijdens stress bij vrouwen, maar niet bij mannen. Uit de literatuur bleek dat het BclI G/G genotype bij vrouwen is gerelateerd aan een hoger lichaamsgewicht en meer visceraal vet. Het totaalbeeld dat ontstaat is dat vrouwen met het BclI G/G genotype gevoeliger zijn voor verstoorde regulatie van lichaamsgewicht en van de HPA-as, dan mannen met het BclI G/G genotype (**hoofdstuk 7**).

Ook endocriene factoren ondersteunen de rol van de HPA-as bij gewichtsregulatie, zoals bleek in ons cohort. Lage exposure van cortisol concentraties, sterkere remming van de HPA-as en verminderd functioneren van de HPA-as bij toediening van 4 mg dexamethasone bleken gerelateerd te zijn aan viscerale vetaccumulatie bij mannen en vrouwen (**hoofdstuk 8**).

Voorts bevestigen gedragsmatige factoren de rol van de HPA-as bij gewichtsregulatie, zoals bleek uit het verschijnsel dat in ons cohort psychologische stress leidde tot voedselinname zonder dat iemand honger heeft. Bovendien werden de hongergevoelens niet verder verlaagd door de voedselinname, hetgeen voor het eerst aantoont dat niet-homeostatische

mechanismen zoals de belonende waarde van voedsel betrokken zijn bij de regulatie van voedselinname tijdens stress. Vorige studies suggereerden een rol voor de belonende waarde van voedsel bij eten als gevolg van stress, maar dit kon niet met zekerheid vastgesteld worden omdat het effect van stress op hongergevoel niet uitgesloten kon worden. Niet iedereen verhoogt zijn voedselinname tijdens stress en grote verschillen bleken dan ook aanwezig te zijn in ons cohort.

Voornamelijk mensen met ontremd eetgedrag en een grote gevoeligheid voor chronische stress eten meer tijdens stress ongeacht hun hongergevoel (**hoofdstuk 9**).

Ontremd eetgedrag afgewisseld met geremd eetgedrag bleek echter weer gerelateerd te zijn aan hyperactiviteit van de HPA-as bij slanke vrouwen. Dit suggereert dat ontremd eetgedrag afgewisseld met geremd eetgedrag chronische stress veroorzaakt. Samen suggereren deze resultaten dat ontremd eetgedrag een belangrijke factor is in de relatie tussen de HPA-as en gewichtsregulatie (**hoofdstuk 10**).

Uit de resultaten beschreven in het tweede deel van het proefschrift kan worden geconcludeerd dat chronische activiteit van de HPA-as als gevolg van stress een groot risico vormt voor de regulatie van lichaamsgewicht. Stress veroorzaakt namelijk voedselinname zonder dat iemand honger heeft, en wel voornamelijk in mensen met ontremd eetgedrag en een grote gevoeligheid voor chronische stress. Ontremd eetgedrag afgewisseld met geremd eetgedrag is gerelateerd aan hyperactiviteit van de HPA-as. Verstoring van HPA-as leidt weer tot opslag van visceraal vet, daarbij een vicieuze cirkel vormend.

Uit de resultaten beschreven in dit proefschrift wordt geconcludeerd dat erfelijke, ouderlijke, gedragsmatige en endocriene factoren invloed hebben op de ontwikkeling en regulatie van lichaamsgewicht bij kinderen en volwassenen.