

University of Groningen

Coping styles and the pathophysiology of energy metabolism

Boersma, Gretha Johanna

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Boersma, G. J. (2011). *Coping styles and the pathophysiology of energy metabolism*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting



Bij de ontwikkeling van metabole ziekten zoals overgewicht, type 2 diabetes en Anorexia Nervosa spelen omgevingsfactoren zoals dieet en fysieke activiteit een belangrijke rol. Er zijn echter grote individuele verschillen in het risico om metabole ziekten te ontwikkelen, hetgeen de preventie en behandeling van dergelijke ziekten moeilijk maakt. Tijdens onze studies naar de invloed van omgevingsfactoren op metabole ziekten bleek al snel dat de manier waarop het individu met zijn omgeving omgaat mogelijk de verschillen in gevoeligheid voor ziekte ontwikkeling zou kunnen verklaren. In ons onderzoek hebben we ons daarom vooral gericht op de interacties tussen de leefomgeving en de persoonlijk van een individu bij het ontstaan van overgewicht, type 2 diabetes en eetstoornissen als Anorexia Nervosa.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de interacties tussen dieet en persoonlijkheid bij de ontwikkeling van type 2 diabetes. In **hoofdstuk 2** wordt het begrip persoonlijkheid in mens en dier uitgebreid besproken. Kort samengevat zijn er twee persoonlijkheidstypen te onderscheiden: een proactieve en een passieve persoonlijkheid. De proactieve persoonlijkheid wordt gekenmerkt door extraversie, impulsiviteit, agressie en een sterke drang om routines te volgen. Het tweede type, de passieve persoonlijkheid, wordt gekenmerkt door een passieve manier van omgaan met stressoren, lage agressiviteit en introversie.

Hoofdstuk 2 beschrijft tevens een aantal typische gedrags- en fysiologische kenmerken van de twee persoonlijkheden. Dit gebeurt aan de hand van studies die zijn uitgevoerd in twee ratten modellen voor persoonlijkheid: de Roman High/Low avoidance ratten en de wild type Groningen (WTG) ratten. De Roman High/Low avoidance ratten zijn selectief gefokt op een proactieve dan wel passieve persoonlijkheid. Dit heeft geresulteerd in twee ratten stammen met extreme persoonlijkheden. In de Wild type Groningen rat populatie is de natuurlijke variatie in gedrag behouden gebleven en kan het volledige spectrum van persoonlijkheden gevonden worden (hetgeen niet kan worden gezegd van de geëigende laboratorium stammen zoals Wistar en Sprague Dawley). Vanuit deze populatie hebben we middels een zogenaamde defensive bury test ratten met een gematigd passieve en gematigd proactieve persoonlijkheid geselecteerd voor onze studies. Uit onze studies bleek onder andere dat de passieve ratten werden gekenmerkt door een terughoudende reactie op een nieuwe omgeving, het eten van veel maar kleine maaltijden en hoge basale insuline gehalten. De proactieve ratten daarentegen werden gekenmerkt door een actieve houding in een nieuwe omgeving, het eten van weinig maar grote maaltijden en normale

insuline gehalten. Deze data suggereren dat de persoonlijkheid een rol speelt in de regulatie van de energie huishouding van een individu.

Hoofdstuk 3 beschrijft de regulatie van de glucose en insuline huishouding van de Roman High/Low avoidance ratten onder standaard condities in meer detail. We hebben de mate van insuline resistentie gemeten in de ratten, hetgeen een indicatie is voor het risico op type 2 diabetes. Uit deze studie bleek dat de passieve Roman Low Avoidance (RLA) rat onder standaard condities een verhoogde insuline respons laat zien. Dit suggereert dat deze extreem passieve persoonlijkheid de aanleg tot insuline resistentie heeft, zelfs in de afwezigheid van overgewicht. We mogen dus kunnen concluderen dat de passieve RLA rat als een diermodel voor type 2 diabetes kan dienen.

Aangezien insuline resistentie vaak geassocieerd wordt met overgewicht, hebben we in **hoofdstuk 4** de ratten gechallenged met een hoog vet dieet, hetgeen in alle dieren zou moeten leiden tot overgewicht. Op het standaard dieet ontwikkelden alleen de extreem passieve persoonlijkheden insuline resistentie. Op het hoog vet dieet ontwikkelden zowel de extreem als de gematigde passieve ratten insuline resistentie. Proactieve dieren op hoog vet dieet lieten opmerkelijk genoeg geen enkele tekenen van insuline resistentie zien. Hieruit kunnen we concluderen dat de combinatie van een passieve persoonlijkheid met een dieet hoog in vetgehalte leidt tot een verhoogd risico op type 2 diabetes. Verder lijkt het erop dat individuen met een proactieve persoonlijkheid juist beschermd zijn tegen de diabetogene effecten van het hoog vet dieet.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de rol van persoonlijkheid bij interventies, zowel ter preventie als voor behandeling van type 2 diabetes. In **hoofdstuk 5** beschrijven we farmacologische interventies. In deze studie bleek dat bij behandeling met een Rosiglitazone, een medicijn gericht op de verbetering van de insuline signaal cascade, de insuline profielen van beide persoonlijkheden worden verbeterd. Een tweede interventie die speciaal gericht was op de fysiologische verschillen tussen de passieve en proactieve persoonlijkheden bleek echter alleen effectief in de passieve individuen. Passieve individuen worden namelijk gekenmerkt door een verhoogde activiteit van de HPA-as, deze verhoogde activiteit van de HPA-as kan mogelijk op zijn beurt het verhoogde risico op insuline resistentie veroorzaken. Om dit te testen hebben we de dieren behandeld met een medicijn, RU486 dat de glucocorticoid receptor blokkeert, waardoor de HPA-as geremd wordt. In de passieve dieren had behandeling met RU486 een verlaging van de insuline respons tot gevolg. In de proactieve ratten had RU486 behandeling geen effect op de insuline waarden.

Deze resultaten impliceren dat de verschillen in HPA-as activiteit tussen proactieve en passieve dieren een rol spelen in de ontwikkeling van type 2 diabetes.

Hoofdstuk 6 beschrijft een onderzoek naar de effecten van een bewegingsinterventie in de passieve en proactieve rat. In deze studie hebben we een deel van de dieren gedwongen laten lopen in een loopwiel en een ander deel van de dieren kon vrijwillig lopen in een loopwiel. Uit deze studie blijkt dat zowel gedwongen als vrijwillige activiteit de insuline profielen van de passieve ratten normaliseert. Dit suggereert dat op beweging gebaseerde interventies effectieve preventie of behandelingsstrategieën kunnen zijn in passieve individuen. Ook was deze studie belangrijk om aan te tonen dat er bij ratten in principe geen verschil is tussen de fysiologische effecten van gedwongen dan wel vrijwillige fysieke activiteit.

In **hoofdstuk 7** hebben we de extreme en gematigde persoonlijkheden een hoog vet dieet gegeven om via deze route meer insuline resistentie te induceren. Wederom bleek dat toegang tot fysieke activiteit de insuline resistentie in de passieve rat kan doen afnemen. De hoeveelheid loopwiel activiteit was, opmerkelijk genoeg, verschillend voor de passieve en proactieve persoonlijkheidstypes. Alle passieve ratten verhoogden hun loopwiel activiteit wanneer ze overgezet werden van het standaard naar het hoog vet dieet, terwijl de proactieve dieren exact evenveel liepen op beide diëten. Het lijkt er dus op dat de passieve persoonlijkheden compenseren voor de verhoogde energieopname bij het hoog vet dieet door meer te gaan bewegen, terwijl de proactieve persoonlijkheden dit niet doen.

Om de vertaling van deze dierstudies naar de mens te kunnen maken hebben we in **hoofdstuk 8** een onderzoek met proefpersonen gekarakteriseerd op basis van hun persoonlijkheid beschreven. We hebben twee studies gedaan, één waarin we de proefpersonen op een activiteitsprogramma hebben aangeboden en een andere waarin we de proefpersonen een dieet advies hebben gegeven. De persoonlijkheid van de proefpersonen werd vervolgens bepaald aan de hand van een vragenlijst. In beide studies zagen we dat beide persoonlijkheden een verbetering lieten zien na de interventie. Echter, bij activiteitsinterventie kwam naar voren dat, ondanks dat beide groepen dezelfde instructies kregen, de passieve persoonlijkheden een hoger activiteitsniveau lieten zien dan hun proactieve collega's. Verder zagen we dat de passieve persoonlijkheden compenseerden voor de geleverde activiteit op de dagen dat ze niet hoefden te sporten, iets wat proactieve persoonlijkheden niet deden. Het lijkt er dus op dat, vergelijkbaar met de ratten studies, de passieve persoonlijkheden gevoeliger zijn voor invloeden uit hun omgeving in vergelijking met de proactieve persoonlijkheden.

Uit deze interventiestudies kunnen we concluderen dat de ontwikkeling van type 2 diabetes afhankelijk is van de interactie tussen persoonlijkheid en leefomgeving van het individu. De passieve persoonlijkheid lijkt een verhoogd risico op diabetes te hebben. Dit is vooral het geval bij een dieet hoog in vet. Echter, het blijkt dat de passieve persoonlijkheid ook gevoeliger is voor veranderingen in en adviezen vanuit hun omgeving. Het omgekeerde lijkt ook waar: proactieve persoonlijkheden lijken minder vatbaar voor de ontwikkeling van diabetes, maar ze lijken ook minder open te staan voor lifestyle interventies.

In het derde deel van dit proefschrift hebben we ons gericht op de mogelijke rol van persoonlijkheid bij de ontwikkeling van Anorexia Nervosa. In **Hoofdstuk 9** wordt een proefdier model voor Anorexia Nervosa (het ABA-model) geïntroduceerd. Dit hoofdstuk beschrijft allereerst het theoretische framework waarop onze studies zijn gebaseerd. Dit framework stelt dat de ontwikkeling van hyperactiviteit in Anorexia Nervosa patiënten een evolutionair gedreven aanpassing op tijden van voedselschaarste is. Bij voedselschaarste moet een individu actief op zoek naar nieuwe voedselbronnen en zal daarom zijn fysieke activiteit verhogen. Om dit gedrag te stimuleren zou hyperactiviteit een reward op moeten leveren onder condities van voedselschaarste. Daarom hebben we de hypothese dat de hyperactiviteit in Anorexia Nervosa gemedieerd zou kunnen worden door het dopaminerge reward systeem. In ons diersmodel hebben we laten zien dat we de ontwikkeling van hyperactiviteit tijdens gewichtsverlies konden remmen door een blokker van de dopamine-1-receptor toe te dienen. Dit suggereert dat hyperactiviteit in Anorexia Nervosa inderdaad gemedieerd wordt door het reward systeem en daarmee gezien zou kunnen worden als een verslavend proces.

In **hoofdstuk 10** hebben we met name gekeken wat de rol is van persoonlijkheid bij Anorexia Nervosa. Ratten met een extreem passieve persoonlijkheid bleken veel gevoeliger voor gewichtsverlies tijdens dit ABA model. Dit lijkt veroorzaakt te zijn voor een verschil in de gevoeligheid voor de ontwikkeling van hyperactiviteit als gevolg van ondervoeding. Zoals eerder beschreven in de diabetes studies lijken passieve persoonlijkheden sterker te reageren op veranderingen in de leefomgeving wat in het geval van ondervoeding zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van hyperactiviteit en daarmee een groter gewichtsverlies.

Conclusie:

In ons onderzoek hebben we onderzocht wat invloed is van de leefomgeving en de persoonlijkheid van een individu bij het ontstaan van overgewicht, type 2 diabetes en

Anorexia Nervosa. Verschillen in de gevoeligheid in de ontwikkeling van dergelijke ziekten lijken vooral te ontstaan door een interactie tussen de persoonlijkheid en de leefomgeving van het individu. In een stabiele omgeving, waarin aanpassing aan de omgeving niet noodzakelijk is, heeft het proactieve individu een voordeel. Wanneer de leefomgeving echter sterk verandert, slaat de balans om en is het passieve individu in het voordeel. In de huidige behandeling van metabole ziekten wordt echter geen rekening gehouden met de effecten van de gedragsstrategie op het succes van de behandel/preventie methode. Op basis van dit proefschrift zouden we kunnen suggereren dat de behandeling van metabole ziekten sterk zou kunnen verbeteren door rekening te houden met interactie tussen de leefomgeving van de patiënt en zijn persoonlijkheid en de daarbij behorende fysiologische karakteristieken.