

Format onderzoeksvoorstel

1. **15 mei 2015**

2. GEGEVENS AANVRAGERS

Naam aanvrager: Karina van den Berg

Collegekaartnummer: 10744614

Naam aanvrager: Elise van Roozendaal

Collegekaartnummer: 10783202

Groep: P5

Naam docent: Brit Giesbertz

Bachelor: Psychobiologie

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

3. TITEL ONDERZOEKSVOORSTEL

Her-activatie van geblokkeerde dopamine D2 receptoren bij patiënten met obesitas door dieet

4. ABSTRACT

Steeds meer mensen hebben obesitas. Deze voedselverslaving kan ernstige gevolgen met zich mee brengen zoals hart- en vaatziekten en diabetes type II. Suikervervangers en suikers hebben net zoals drugs invloed op het dopamine systeem. Het blijkt echter dat suikervervangers een significant kleiner effect hebben op het dopamine systeem. Drugs kan de dopamine D2 receptoren blokkeren, zodat er steeds meer moet worden ingenomen om hetzelfde dopamine effect te veroorzaken. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat ook het aantal dopamine D2 receptoren bij patiënten met obesitas verschilt als de BMI hoger is. Wanneer er geblokkeerde receptoren zijn en een verminderde dopamine afgifte omdat er een suikervervanger wordt gegeten voor een dieet, zal er een dubbel ongewenst effect zijn, namelijk dubbel zo weinig dopamine als verwacht.

Of deze receptoren weer vrij kunnen komen naarmate mensen weer afvallen is nog nooit onderzocht.

In dit project wordt nagegaan of er een her-activatie is van de geblokkeerde dopamine D2 receptoren bij patiënten die een dieet volgen. Door de patiënten verschillende diëten te laten volgen, zal er vervolgens na te gaan zijn of er een verschil is in werking van sucrose en sacralose.

5. BESCHRIJVING VAN HET PROJECT

Inleiding

Steeds meer mensen hebben last van obesitas. Obesitas kan een gevolg zijn van een eet verslaving. Er wordt obesitas geconstateerd wanneer iemand een body mass index (BMI) heeft van minimaal 30 kg/m². De BMI wordt berekend door het lichaamsgewicht in kilo's te delen door het kwadraat van de lengte in meters. Wanneer het lichaamsgewicht dusdanig hoog wordt kan het ernstige gevolgen hebben, zoals een hartstilstand, hart- en vaatziekte en diabetes type II (Bray *et al.*, 2004 & Basciano *et al.*, 2005, allen aangehaald in Raben *et al.*, 2011).

Veel mensen die last hebben van overgewicht gebruiken om af te vallen diverse suikervervangers. Suikervervangers worden door het lichaam niet herkend als een suiker en daardoor wordt er geen energie (calorieën) uit opgeleverd. De vier bekendste suikervervangers zijn Sacharine, aspartaam, acesulfaam-K en Sucralose. Chattapadhyay *et al.* (2014) hebben uiteengezet wat precies de verschillen zijn tussen deze suikervervangers.

Aspartaam levert alsnog vier calorieën per gram en kan uit elkaar vallen wanneer het gebruikt wordt tijdens een verhit proces, zoals bakken of koken. Ook is er bekend dat wanneer je een oplossing met aspartaam te lang laat staan, dat aspartaam neerslaat. Acesulfaam-K kan een bittere nasmaak hebben waardoor in de meeste producten alsnog ook een andere zoetstof wordt toegevoegd om de bittere nasmaak te maskeren. Sacharine is een veel voorkomende suikervervanger bij onderzoeken maar er zijn nog speculaties over dat er een correlatie kan zijn tussen de consumptie hiervan en kanker (Weihrauch & Diehl, 2004, aangehaald in Chattapadhyay *et al.* (2014). Sucralose is goed oplosbaar in vloeistoffen en blijft stabiel bij grote veranderingen van pH-waardes en temperatuur.

Suikervervangers en suikers hebben invloed op je dopamine systeem. Dopamine wordt vrijgegeven tijdens voedselinname en de regulatie hiervan (Kelley *et al.*, 2005, aangehaald in McCutcheon *et al.*, 2012). Dit is vergelijkbaar met hoe drugs invloed heeft op het dopamine systeem. Dopamine (DA) is de belangrijkste neurotransmitter bij verslaving en wordt vrijgegeven door de nucleus accumbus (von Deneen *et al.*, 2011). Het is bekend dat bij drugsinname, de drugs de DA D2 receptoren blokkeert waardoor er meer verlangd wordt naar de drugs. Wanneer DA receptoren geblokkeerd zijn, kunnen zij geen bindingen aangaan om vervolgens dopamine af te geven. Door de drugs zijn er dus minder dopamine receptoren actief. Dit brengt ter gevolgen dat er meer moet worden ingenomen om hetzelfde DA effect te veroorzaken.

Wang *et al.* (2001) hebben onderzocht of er ook bij obesitas sprake is van een afname van het aantal actieve DA D2 receptoren. Hiervoor onderzochten zij mensen met een BMI tussen de 40 en 62 kg/m². Zij concludeerden dat er significant minder DA D2 actief wanneer mensen een hogere BMI hadden. Echter is er nog nooit onderzoek gedaan of deze receptoren weer vrij kunnen komen naarmate mensen weer afvallen.

Het interessant om te bekijken of dit bij suiker en een suikervervanger even snel gaat.

Suikervervangers zijn namelijk een populair middel om af te vallen. Echter hebben McCutcheon *et al.* (2012) gevonden dat bij ratten sacharine een significant kleinere dopamine respons opwekt dan sucrose. Suikervervangers zorgen dus voor een veel kleine dopamine afgifte dan suikers. Dit zou betekenen dat suikervervangers helemaal geen goede suiker vervanger zijn omdat er meer gegeten moet worden voor hetzelfde dopamine effect.

Daarom zal in dit onderzoek worden onderzocht of dopamine D2 receptoren bij patiënten met obesitas weer actief worden na het volgen van een dieet. Hierbij zal worden bestudeerd of er een verschil is in toename tussen een sucrose bevattend dieet en een dieet met sucralose.

De hypothese is dat er significant verschil zal zijn in de toename van DA D2 receptoren tussen de twee verschillende subgroepen, waarbij er wordt verwacht dat de groep die het sucrose dieet zal volgen een snellere toename zal van activatie van de DA D2 receptoren.

Experimentele Opzet

Onderzoeksubjecten of Proefpersonen / Deelnemers

Er zullen zestien mannelijke en zestien vrouwelijke deelnemers mee doen aan dit experiment die moeten voldoen aan bepaalde criteria. Alle deelnemers zijn gezond en hebben een leeftijd tussen de 20 en 50 jaar met een BMI van >30 kg/m², zijn niet-rokers, hebben geen achtergrond met psychische stoornissen en geen hartafwijkingen. Vrouwen zijn niet zwanger en hebben geen lactose-intolerantie. De deelnemers worden verdeeld in 2 groepen, de sucrose groep (n=16, man=8, vrouw=8) en de sucralose groep (n=16, man=8, vrouw=8). De groepen zijn onderverdeeld op basis

van geslacht, antropometrische metingen, bloeddruk en lichamelijke beweging (Raben et al., 2011). Deelnemers moeten ongeveer dezelfde scholing hebben gehad en in dezelfde economische en sociale omgeving zijn opgegroeid (Wang et al., 2001).

Procedure

De deelnemers zal worden verteld dat ze mee doen aan een afvaltraject waarbij suikers worden vervangen voor suikervervangers. Het dieet zullen de deelnemers zestien weken (112 dagen) volgen. Het dieet dat de deelnemers zullen volgen is aangehaald uit Raben et al., (2011), waarbij de suikervervanger zal bestaan uit sucralose. Sucralose is een suikervervanger met de minste nadelen ten opzichte van andere suikervervangers (Chattapadhyay et al. 2014), daarom wordt voor het dieet bij dit onderzoek voor deze suikervervanger gekozen.

De antropometrische, bloeddruk en DA D2 receptor metingen zullen allemaal gedaan worden op dag 0 van het experiment, na consumptie van een samengesteld aangeboden ontbijt (Raben et al., 2011), waarbij vrouwelijke deelnemers in de eerste week van hun menstruatie cyclus zitten. Op dat moment zijn de hormonen relatief stabiel, want hormonale schommelingen kunnen effect hebben op het beloningssysteem in de hersenen (Dreher et al., 2007, aangehaald in Frank et al., 2008). Dit om eventuele versturende effecten uit te sluiten (Frank et al., 2008). De DA D2 receptoren zullen gemeten worden door middel van een PET scan. Waarbij gekeken wordt naar Elke 2 weken zullen de deelnemers gewogen en gemeten worden in de ochtend voor consumptie van het ontbijt.

Data-analyse

Er zal ten eerste een independent t.test worden uitgevoerd om te kijken of er verschillen zijn binnen de twee groepen. Voor beide groepen geldt dat de H0 zal zijn dat er geen verschil is tussen het aantal D2 receptoren tussen week 0 en week 16. De Ha zal zijn dat er wel een verschil is tussen het aantal D2 receptoren tussen week 0 en week 16. Hierbij zal de H0 worden verworpen wanneer de p-waarde groter is dan 0,05. Als de p-waarde 0,05 of lager is, is er een significant verschil.

Vervolgens zal gekeken worden met een Levene's test of de varianties van de verschillende groepen gelijk zijn. De H0 zal zijn dat de varianties tussen de sucrose en de sucralose groepen gelijk zijn. De Ha zal zijn dat de varianties tussen de sucrose en de sucralose groepen niet gelijk zijn. Bij een waarde lager dan 0,05 zal de H0 moeten worden verworpen en dat zou betekenen dat de varianties tussen de groepen niet gelijk zijn.

Wanneer deze groepen wel gelijke varianties hebben, zal er met een independent t.test worden gekeken of er een significant verschil is tussen de toename van de dopamine D2 receptoren. Omdat er specifiek gekeken wordt naar een toename van de dopamine D2 receptoren, zal de t.test

one-sided worden uitgevoerd. De H0 zal zijn dat er geen verschil is tussen de toename van het aantal dopamine D2 receptoren bij de sucrose groep en sacralose groep. De Ha zal zijn dat er wel een verschil is tussen de toename van het aantal dopamine D2 receptoren bij de sucrose groep en sacralose groep. Hierbij zal de H0 worden verworpen wanneer de p-waarde groter is dan 0,05. Als de p-waarde 0,05 of lager is, is er een significant verschil.

6. RELEVANTIE & INNOVATIE

De laatste jaren neemt het aantal mensen met obesitas drastisch toe. Dit leidt ertoe dat het aantal mensen met ziekten (diabetes type II, hoge bloeddruk of kanker) of sterfte als gevolg van obesitas toeneemt (Pi-Sunyer, 2002, aangehaald in von Deenen *et al.*, 2011). Het is bekend dat obesitas ontstaat door een combinatie van teveel suiker inname ten opzichte van de verbranding hiervan. De regulatie van voedselinname wordt geregeld door het beloningssysteem, waarbij de neurotransmitter dopamine (DA) een belangrijke rol speelt. Alleen welke rol dopamine precies speelt is nog onduidelijk. Wel is bekend dat er een verband is tussen het BMI (body mass index) en de DA D2 receptoren bij de mens (Comings *et al.*, 1996, aangehaald in Wang *et al.*, 2001). In een eerdere studie is gevonden dat mensen met een BMI > 60 kg/m² minder actieve DA D2 receptoren bezitten dan mensen met een BMI > 40 kg/m² (Wang *et al.*, 2001). Waarbij onbekend is gebleven of deze DA D2 receptoren weer geactiveerd worden wanneer obese mensen zullen afvallen tot een gezond BMI.

Om af te vallen zullen veel mensen suikervervangers gebruiken in hun dagelijkse voedingsinname. Suikervervangers worden door het lichaam niet herkend als suikers en daardoor wordt er geen energie uit opgeleverd. Suikervervangers hebben hierdoor een veel kleiner effect op het dopaminesysteem (Chattopadhyay *et al.*, 2014). Echter is nog onbekend of het ook invloed heeft op de DA D2 receptoren. Met dit onderzoek willen wij hier verheldering in brengen door middel van een langdurig dieet dat patiënten met obesitas zullen volgen. We willen onderzoeken of sucralose een positiever effect heeft op de eventuele activatie van DA D2 receptoren ten opzichte van sucrose. Dit kan betekenen dat er een grote stap wordt gezet in de richting om het perfecte afval traject samen te stellen.

7. PLANNING (optioneel, telt niet mee in de beoordeling)

In een echt onderzoeksvoorstel wordt een kopje 'Projectplanning' (tijdsplanning & kostenposten) opgenomen. Je hoeft je dit onderdeel niet uit te werken, het mag wel.

8. LITERATUURLIJST

Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U. & Chakraborty, R. (2014). Artificial sweeteners - a review. *J food sci technol*, 51, 611-621.

von Deneen, K. & Liu, Y. (2011). Obesity as an addiction: Why do the obese eat more? *Maturitas*, 68, 342-345.

Frank, G., Oberndorfer, T., Simmons, A., Paulus, M., Fudge, J., Yang, T., *et al.* (2008). Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *NeuroImage*, 39, 1559-1569.

Haltia, L., Rinne, J., Merisaari, H., Maguire, R., Savontaus, E., Helin, S., *et al.* (2007). Effect of intravenous glucose on dopaminergic function in the human brain in vivo. *Synapse*, 61, 748-756.

McCutcheon, J., Beeler, Jeff. & Roitman, M. (2012). Sucrose-predictive cues evoke greater phasic dopamine release than saccharin-predictive cues. *Synaps*, 66, 346-351.

Raben, A., Møller, B., Flint, A., Vasilaras, T., Møller, C. *et al.* (2011). Increased postprandial glycaemia, insulinemia, and lipidemia after 10 weeks' sucrose-rich diet compared to an artificially sweetened diet: A randomised controlled trial. *Food & nutrition research*, 55, 5961-5974.

Wang, G., Volkow, N., Logan, J., Rappas, N., Wong, C., Zhu, W., *et al.* (2001). Brain dopamine and obesity. *The lancet*, 357, 354-357.
