

De Eetbrief, n° 117, 1-3, 2004

REGULATIE VAN DE EETLUST: EEN DIALOOG TUSSEN SPIJSKANAAL EN HERSENEN

Raoul Rottiers

De laatste jaren is onze kennis rond het ontstaan van zwaarlijvigheid sterk toegenomen. Daarbij ging de aandacht niet alleen naar de complexe processen die zorgen voor een evenwicht tussen energie-inname en energieverbruik over een langere periode. Ook ons inzicht in verband met de factoren die onze eetlust en ons verzadigingsgevoel beheersen, en dus op korte termijn tussenkomen in onze onmiddellijke energie-inname, groeide flink aan. M.a.w. er werd ook een antwoord gezocht op de vraag: hoe beslissen wij als individu wanneer en hoeveel wij eten?

In het schaakspel tussen slank blijven en zwaarlijvig worden spelen veel pionnen een belangrijke rol. Sommigen werken vanuit de periferie. Daartoe behoren aan de ene kant het vetweefsel, aan de andere kant het spijskanaal. Anderen werken centraal, dwz. in specifieke zenuwcentra die gelegen zijn ter hoogte van de hypothalamus, die behoort tot het onbewuste deel van de hersenen. Laat ons die diverse spelers even voorstellen.

Het vetweefsel

Het vetweefsel is niet alleen een stapelplaats van reservevet dat voor energie moet zorgen in periodes van schaarste, maar maakt ook hormonen die als lange termijn signalen fungeren om een gevoel van verzadiging op te wekken. Het bekendste voorbeeld is 'leptine' (zie *Eetbrief*, n° 22 en 77). Hoe meer men eet des te meer leptine zal worden geproduceerd in het vetweefsel. Die leptine wordt via het bloed naar de hypothalamus vervoerd waar ze aan het individu moet melden dat er voldoende vetreserve is opgebouwd, dat er dus voldoende voedsel is ingenomen en dat men dus best minder gaat eten. Gebeurt dat niet dan treedt uiteraard zwaarlijvigheid op. Het is bekend dat bij de meeste obese personen ter hoogte van de hypothalamus een ongevoeligheid bestaat voor leptine, waardoor het signaal dus te laat wordt begrepen. Het vetweefsel is dus een medespeler die over een langere periode mee beslist over al dan niet verdere voedselinname. In het proces dat moet uitmaken of men begint te eten en men bij die maaltijd – dus op korte termijn - al dan niet te veel gaat eten, speelt het echter geen rol van betekenis. Die dialoog wordt hoofdzakelijk gevoerd tussen het spijskanaal en de hersenen.

Het spijskanaal

Een tweede reeks spelers werkt vanuit het spijskanaal. Sommigen waren al langer bekend: cholecystokinine en glucagon-like peptide 1 (GLP-1), allebei eiwitketens of peptiden in de dundarm geproduceerd onder de invloed van voedselinname, en die als een hormoon via het bloed naar de hypothalamus worden vervoerd waar ze tot een gevoel van verzadiging aanleiding geven. Recent zijn twee nieuwe medespelers ontdekt die ook opereren vanuit het spijskanaal. Eerst kwam 'ghreline', een hormoon dat vooral wordt gesecreteerd door endocriene cellen van de maag en in mindere mate van het duodenum (twaalfvingerendarm). Aanvankelijk was aan dit hormoon een rol toebedeeld in de secretie van groeihormoon – vandaar zijn vreemde naam ('**g**rowth **h**ormone **r**eleaser') maar nu zoekt men die in de controle van de eetlust. Het blijkt namelijk dat ghreline in het bloed gaat stijgen vlak vóór een maaltijd, evenals bij langdurig vasten, en anderzijds snel gaat dalen na een maaltijd. Men neemt aan dat de piek vlak voor de maaltijd of bij langdurige voedselbeperking de begrijpelijke drang naar eten gaat prikkelen, via het stimuleren van de

hypothalamische factor neuropeptide Y (zie verder). Anderzijds zal die verhoogde ghrelinepiegel echter de basale stofwisseling vertragen en de perifere vetafbraak remmen. M.a.w. ghreline verhoogt enerzijds de eetlust maar belet tegelijk dat men – ondanks vasten - snel gewicht verliest. Dit fenomeen verklaart o.a. waarom personen die een klassiek vermageringsdieet volgen wel veel honger lijden maar toch zo moeilijk afvallen. De rol van ghreline wordt ook mooi geïllustreerd door wat men vindt bij personen die wegens een ernstige graad van zwaarlijvigheid een zogenaamde ‘gastric bypass’-operatie hebben ondergaan. Bij die personen wordt een deel van de maag en het volledige duodenum uitgesloten van het spijsverteringsproces. Hierdoor komen die delen niet meer in contact met voedsel. In een dergelijk geval vindt men geen verhoogde ghreline-spiegels, ook niet na lange periodes van vasten. Die personen hebben geen honger en zij vallen sneller en beter af dan wie een klassiek vermageringsdieet volgt.

Een tweede hormoon van het spijskanaal dat heel recent werd beschreven is ‘PYY’, met zijn volledige naam ‘**Peptide YY₃₋₃₆**’, dat wordt geproduceerd door endocriene cellen in het laatste deel van de dunne darm en in de dikke darm. Bij een individu met een normaal lichaamsgewicht stijgt het na de maaltijd in verhouding tot de hoeveelheid ingenomen energie. Bij zwaarlijvige personen ontstaat heel wat minder PYY, ondanks het feit dat die personen meestal heel wat meer voedsel innemen. De initiële piek van PYY ontstaat reeds kort na de voedselinname, allicht door een neurale mechanisme – dus via het autonome zenuwstelsel – dat reageert op een mechanische prikkel. De verdere afscheiding van PYY wordt veroorzaakt door de prikkel die uitgaat van het voedsel dat toekomt in dun- en dikke darm. Vooral koolhydraten en vetten zijn daarbij het meest actief. PYY werkt enerzijds onderdrukkend op de darmmotiliteit – het is een soort ‘dunne darmrem’ – , anderzijds op de hypothalamus, waar de neuropeptide Y-spiegel wordt onderdrukt met verminderde eetlust en verminderde voedselinname tot gevolg (zie verder).

De hersenen

De derde reeks spelers zijn we hierboven al een aantal keren tegengekomen. Die werken ter hoogte van de hypothalamus, dus in de hersenen. Zij behoren tot twee tegenstrijdige kampen. Aan de ene kant worden daar stoffen gevormd die de eetlust en dus de energie-inname verlagen, en tegelijk het energieverbruik verhogen. Men noemt ze de **anorexigene peptiden**. Hiertoe behoren o.a. het α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) en het CRH (corticotropin-releasing hormone). Hun naam doet vermoeden dat ook aan hen aanvankelijk een andere functie was toebedeeld, net zoals dit het geval was met ghreline. Aan de andere kant worden in andere hersencellen stoffen gevormd die de eetlust en dus de voedselinname doen toenemen. Die noemt men **orexigene peptiden**. De bekendste zijn: het neuropeptide Y (NPY) en het Agouti-related protein (AGRP). Beide soorten peptiden kunnen hetzij worden gestimuleerd, hetzij afgeremd. Afhankelijk van welke factor overweegt zal de eetlust dus toe- of afnemen. Een paar voorbeelden. Het α -MSH wordt gestimuleerd door een verhoging van de insuline- en leptinespiegel die in principe oplopen na voedselinname. Hierdoor zal de eetlust afnemen en de voedselinname dus beperkt blijven. Leptine remt tevens het NPY af, wat dus ook de eetlust remt. Ghreline daarentegen stimuleert zowel NPY als AGRP en verhoogt dus de eetlust. PYY zal van zijn kant dan weer én NPY én AGRP afremmen en dus de eetlust doen afnemen.

Korte en lange termijn effecten

Het is begrijpelijk dat dit ingewikkelde mechanisme, met drie soorten medespelers, wel eens fout kan lopen. Aan de ene kant spelen factoren een rol die eerder over een langere periode werkzaam zijn, zoals leptine dat vooral een controlerende functie uitoefent op de hoeveelheid opgestapeld lichaamsvet. Aan de andere kant spelen een aantal stoffen eerder kort op de bal. Ze prikkelen of

remmen de eetlust op korte termijn. Ghreline en PYY zijn hiervan typische voorbeelden. De eerste verhoogt de eetlust, de tweede remt haar. Ze gebruiken daarbij dezelfde aanknopingspunten ter hoogte van de hypothalamus, maar hebben daarbij een tegengesteld effect (Tabel). Zolang ze correct functioneren is er geen vuiltje aan de lucht. Maar wat als dit subtiel samenspel de mist ingaat...

Tabel: Peptiden die de energie-inname verminderen of vermeerderen

Verminderen de energie-inname	Vermeerderen de energie-inname
Cholecystokinine	Neuropeptide Y (NPY)
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Agouti-related protein (AGRP)
α -Melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)	Ghreline
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	
Peptide YY ₃₋₃₆ (PYY)	

Behandelingsperspectieven

Uiteraard opent dit ingewikkeld schaakspel ook perspectieven op het gebied van de behandeling van obesitas. Van leptine had men veel verwacht maar gezien het eerder gaat om leptine-ongevoeligheid dan wel om leptine-tekort is het momenteel nog niet duidelijk welke richting men zal uitgaan. Van ghreline vermeldden wij reeds de interessante bevindingen na een gastric-bypass operatie. Het vinden van een ghreline-antagonist staat hoog op het lijstje van bedrijven die 'gewone' obesen wensen te helpen om een klassiek vermageringsdieet te ondersteunen. Ook PYY – de meest recente van de pionnen – lijkt mogelijkheden te bieden. Zij heeft immers niet alleen een remmend effect op de eetlust maar onderdrukt tevens de ongunstige ghreline-spiegels, zowel bij obese als bij niet-obese personen. Zij is echter een peptide die dus wordt afgebroken wanneer ze langs de mond wordt toegediend. Of men er een langwerkend product kan van maken dat via injectie actief zal zijn en geen aanleiding geeft tot onwerkzaam makende antistoffen is vandaag niet te beantwoorden. Wat niet wegneemt dat een nieuwe stap is gezet in het ontwarren van het labrynt dat obesitas heet. In het ene kamp vinden we schaakspelers die de voedselinname als buit kiezen, in het andere spelers die het eerder gemunt hebben op het behoud van het lichaamsvet. Wie de magische zet vindt om de tegenstrever schaakmat te zetten zal in de hemel worden geprezen!