

EETLUSTREGULATIE: WAAROM EN HOE

H. Pijl

Introductie

Energie is de basis van ons bestaan. Zonder energie geen leven. Het is voor een organisme letterlijk en figuurlijk van levensbelang dat er voldoende energie aan boord is om vitale biochemische processen te onderhouden. Daarbij moet worden gedacht aan hartslag en ademhaling, maar ook aan de continue assimilatie en afbraak van eiwitten als bouwstof van ons lichaam. Alle energie die daarvoor nodig is betrekken wij uit onze voeding. Bovendien levert voeding ons alle bouwstenen waaruit wij bestaan. Prikkels die tot voedselinname aanzetten zijn derhalve fundamentele sensaties, waaraan zeer krachtige biologische mechanismen ten grondslag liggen.

Er is de laatste 15 jaar zeer veel bekend geworden over de integratieve (moleculaire) fysiologie van de eetlustregulatie. De geschiedenis van de mensheid (en van vrijwel alle andere diersoorten) kenmerkt zich tot voor kort door langdurige periodes van voedselschaarste. Intuïtief is duidelijk dat hongergevoel moet aanzetten tot zoeken naar voedsel en voedselinname wanneer er langere tijd geen energie is ingenomen. Verzadiging is een wat lastiger te begrijpen sensatie: waarom ophouden met eten wanneer er nog is? Opslag van overtollige calorieën is van groot belang voor overleving in tijden van schaarste. Er zijn een aantal overwegingen die het optreden van verzadiging noodzakelijk zouden kunnen maken:

1. Honger is een zeer dominante sensatie. Hongergevoel staat andere activiteiten dan zoeken naar voedsel dus in de weg. Daarbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan slapen, zorg voor kinderen en seksuele activiteit. Verzadiging na “adequate” voedselinname geeft ruimte voor deze activiteiten, die ook essentieel zijn voor overleving van organisme en soort.
2. Ongebreidelde toename van lichaamsgewicht leidt tot mobiliteitsproblemen, die gevaarlijk zijn in de strijd met natuurlijke vijanden

3. Vrijwel elk biologisch systeem streeft naar evenwicht. Stoppen met eten draagt uiteraard bij aan metabole homeostase.

Eetlust en verzadiging zijn sensaties die door integratie van een groot aantal signalen in het brein worden gegenereerd. In grote lijnen zijn er 4 weefsels die signalen aan de hersenen afgeven die eetlust en verzadiging bepalen:

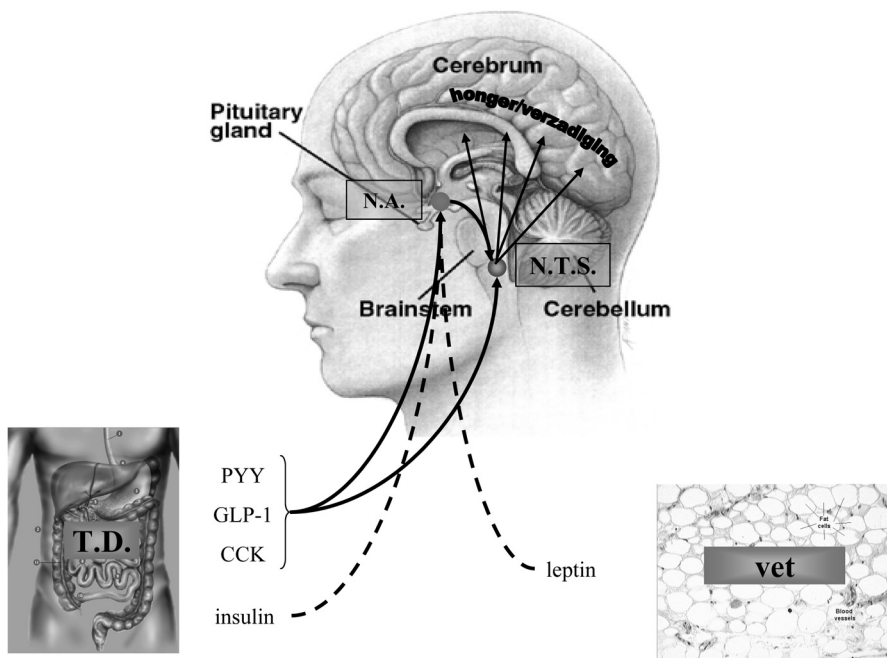
1. de hersenen zelf genereren prikkels die aanzetten tot voedselinname. In dat proces staat de vorming van de universele energiedrager ATP centraal: wanneer de concentratie van ATP in neuronen laag is (tekenend voor te kort aan energie) wordt de eetlust krachtig gestimuleerd; omgekeerd, wanneer de ATP concentratie in neuronen stijgt in antwoord op voedselinname treedt verzadiging op. Dit systeem reguleert honger en verzadiging op korte termijn.
2. de tractus digestivus produceert peptiden in antwoord op voedselinname, die via de bloedcirculatie in de hersenen signaal afgeven, en daarmee verzadiging induceren. Er is slechts één peptide bekend dat juist wordt aangemaakt tijdens vasten, en dat honger induceert (ghreline). Deze signalen reguleren honger en verzadiging ook op korte termijn. Voorbeelden van dergelijke peptiden zijn peptide YY (PYY), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), cholecystokinine (CCK) en ghreline (tabel 1).
3. vetweefsel produceert peptiden die de omvang van de energievoorraad signaleren en het effect van andere peptiden (bedoeld onder 1 en 2) op de eetlustregulatie moduleren. Deze signalen reguleren honger en verzadiging met name op de langere termijn. Belangrijkste voorbeeld is leptine (tabel 1).
4. het pancreas produceert over het algemeen meer insuline wanneer er meer vetweefsel is (in geval van insuline resistentie). Insuline reguleert net als leptine (in grote lijnen zelfs langs dezelfde celbiologische routes) de eetlust op de langere termijn (tabel 1).

Tabel 1: Eetlustremmers geproduceerd door tractus digestivus en vetweefsel

| Tractus digestivus | Vetweefsel |
|---------------------------|-------------------------------------|
| Peptide YY | Leptine |
| Glucagon-like peptide 1 | Adiponectine |
| Glucagon-like peptide 2 | IL-6 |
| Oxyntomoduline | IL-10 |
| Bombesine | Resistine |
| Pancreas polypeptide | Transformerende groeifactor β |
| Insuline | |
| Cholecystokinine | |
| Obestatine | |

Er wordt aangenomen dat de drang om te eten een veel krachtiger biologisch fundament heeft dan de intentie te stoppen met innemen. In dat licht is het schijnbaar paradoxaal dat vrijwel alle tot nu toe geïdentificeerde peptiden en amines die betrokken zijn bij de eetlustregulatie, de voedselinname remmen. Echter, het is belangrijk te bedenken dat het effect van deze stoffen op de eetlust veelal afhankelijk is van hun concentratie in de circulatie, en dat regulatie van de energiebalans een dynamisch proces is: lage circulerende concentraties van betreffende peptiden ten tijde van vasten nemen verzadigingsgevoel weg en leiden daarmee tot honger. Stijging van de concentratie in antwoord op voedselinname dempt vervolgens het hongergevoel.

In het navolgende zal ik in het kort de fundamenteën van de integratieve fysiologie van eetlustregulatie schetsen. Aan de hand van de functie van een beperkt aantal peptiden zal ik de contouren trachten aan te geven. Daarbij zal ik mij nog verder beperken door alleen signalen uitgaande van vetweefsel en de tractus digestivus te bespreken. Het is dus belangrijk te realiseren dat de volgende schets geenszins bedoeld is alle componenten van dit uitermate complexe proces voor het voetlicht te krijgen. Een overzicht van hetgeen besproken wordt vindt u terug in figuur 1.



Figuur 1: Sterk versimplificeerd model van de regulatie van eetlust en verzadiging. De tractus digestivus (T.D.) secerneert in aansluiting aan een maaltijd peptiden die een verzadigingssignaal zenden naar de nucleus tractus solitarius (N.T.S.) in de hersenstam en naar de nucleus arcuatus (N.A.) in de hypothalamus. Vanuit de N.T.S. worden vervolgens berichten naar de cortex en andere hersendelen verzonden, die uiteindelijk leiden tot beëindiging van voedselinname. De N.A. moduleert de gevoeligheid van de N.T.S. voor verzadigingssignalen en reguleert als zodanig de voedselinname over een wat langere termijn. Wanneer voldoende vetvoorraad is aangelegd zenden leptine en insuline hun signaal met name naar de N.A. om via deze hypothalame kern de gevoeligheid van de N.T.S. voor verzadigingssignalen te verhogen. Tijdens vasten en verlies van vetmassa daalt de concentratie van alle genoemde hormonen in de circulatie en daarmee verdwijnt de verzadiging.

Endocriene reactie op voedselinname

Signalen vanuit de tractus digestivus

PYY wordt met name in het distale deel van de dunne darm en het colon geproduceerd door L-cellen. De synthese en secretie in de circulatie wordt

gestimuleerd door voedselinname. PYY bindt aan en activeert Y2 receptoren op neuropeptide Y (NPY) en proopiomelanocortin (POMC) neuronen in de nucleus arcuatus van de hypothalamus. Synthese en afgifte van NPY worden geremd, terwijl POMC neuronen worden geactiveerd door PYY. NPY is de krachtigste stimulator van de eetlust die op dit moment bekend is en POMC remt de eetlust sterk. PYY remt dus de eetlust via deze neurale circuits. Daarnaast heeft PYY, via de nervus vagus, effecten op neuronen in de nucleus tractus solitarius (NTS) in de hersenstam, waar het eveneens voedselinname remt via onopgehelderde neurale mechanismen.

CCK wordt met name in het proximale deel van het jejunum geproduceerd in antwoord op een maaltijd. Het activeert CCK receptoren op de nervus vagus, die projecteert op de NTS in de hersenstam. Via grotendeels onbegrepen neurale circuits induceert CCK daar verzadiging. CCK heeft ook effecten op NPY en POMC neuronen in nucleus arcuatus die uiteindelijk leiden tot remming van voedselinname.

GLP-1 is een peptide dat zowel in de proximale als distale dunne darm wordt geproduceerd in antwoord op voedselinname. Het remt de eetlust in ieder geval via modulatie van de activiteit van NPY en POMC neuronen zoals PYY dat doet. Waarschijnlijk remt GLP-1 de eetlust ook via de nervus vagus en de NTS, net als PYY en CCK.

Signalen vanuit vetweefsel

Leptine wordt door adipocyten gemaakt en aan de circulatie afgegeven. De productie neemt exponentieel toe met de omvang van de vetmassa en wordt bovendien gereguleerd door de flux van glucose en vetzuren in de vetcel. Wanneer er veel brandstof de cel instroomt neemt de leptine productie toe. Alweer via remming van NPY en activatie van POMC neuronen in de hypothalamus remt leptine de eetlust.

Insuline

De productie van insuline wordt uiteraard gestimuleerd door voedselinname. De plasma insuline concentratie is ook vaak chronisch verhoogd bij toename van de vetmassa en daarmee gepaard gaande insuline resistentie. Insuline remt de eetlust langs fysiologische routes die grotendeels overeenkomen met die van leptine.

Integraal model voor inductie van verzadiging (figuur 1)

In antwoord op een maaltijd stijgt de concentratie van een aantal darmhormonen, die via de bloedcirculatie ofwel de hypothalamus, ofwel de hersenstam bereiken. In de hypothalamus wordt via inactivatie van NPY neuronen en activatie van POMC neuronen verzadiging geïnduceerd, terwijl de neurale circuits die in de hersenstam operationeel zijn grotendeels nog moeten worden opgehelderd. De hersenstam lijkt uiteindelijk het centrum te zijn waar verzadiging wordt gegenereerd: vanuit de hypothalamus wordt door NPY/POMC circuits met name de gevoeligheid van de hersenstam voor signalen vanuit de periferie gereguleerd.

Leptine en insuline beïnvloeden de eetlust via de hypothalamus voornamelijk op de langere termijn. De leptine concentratie stijgt niet of nauwelijks in aansluiting aan een maaltijd, maar met name wanneer de vetmassa toeneemt en er chronische een grote flux van glucose en vetzuren in de adipocyt bestaat. Insuline stijgt uiteraard wel snel na een maaltijd, maar heeft veel tijd nodig om de hypothalamus te bereiken via de bloed-hersenbarrière. Pas wanneer de insuline concentratie in plasma chronisch is verhoogd, worden hypothalamische neurale circuits zodanig beïnvloedt dat de gevoeligheid van de hersenstam voor verzadigingssignalen toeneemt.

Endocriene reactie op vasten

In principe is de endocriene reactie op vasten reciprook aan die op voedselinname: de circulerende concentraties van verschillende darmhormonen daalt omdat de productie niet meer door voedselinname wordt gestimuleerd. Bovendien daalt de concentratie van leptine en van insuline op termijn. Daarmee verdwijnen de verzadigingssignalen en neemt bovendien de gevoeligheid van de hersenstam voor deze signalen af.

Klinische relevantie

Veel van de neurale mechanismen zoals boven beschreven zijn vastgesteld in knaagdieren. Er is echter veel “circumstantial evidence” dat ze ook bij mensen operationeel zijn. Zo is er aangetoond dat PYY, CCK en GLP-1 de eetlust remmen bij mensen. Mensen met een inactiverend defect in het

leptine gen hebben vrijwel onbeheersbare honger en zijn op jonge leeftijd al extreem zwaar. Hetzelfde geldt voor mensen met een inactiverende mutatie in het gen dat codeert voor de receptor van POMC: POMC is een eetlustremmer in knaagdieren, en kinderen met een POMC receptor mutatie hebben in analogie een ongebreidelde eetlust.

Ten tijde van de ontdekking van leptine als energetisch signaalpeptide in 1994 bestond de hoop dat inactiverende mutaties van het leptine gen, leidend tot lage circulerende leptine concentraties, de verklaring voor het optreden van overgewicht van veel mensen zou zijn. Die hoop bleek ijdel: er zijn momenteel slechts 8 kinderen bekend met een leptine gen mutatie. Die kinderen hebben ons veel geleerd over de fysiologische betekenis van leptine bij mensen. Leptine deficiëntie blijkt dus echter geenszins een verklaring voor overgewicht in de meerderheid van de patiënten. Mutaties in “single genes” die tot overgewicht leiden zijn in het algemeen erg zeldzaam. De meest mensen met overgewicht hebben zelfs hoge leptine concentraties in plasma, hetgeen op het eerste gezicht onlogisch is in het licht van het voorgaande. Immers, leptine remt de eetlust en stijging van de leptine concentratie in plasma zou dus moeten leiden tot metabool evenwicht en normalisatie van het lichaamsgewicht. Echter, er zijn veel aanwijzingen dat adipeuze mensen leptine resistent zijn: er is wel veel leptine, maar het heeft minder biologisch effect. Het is niet onaannemelijk dat resistentie voor andere eetlustremmers ook een rol speelt in de pathogenese van overgewicht bij mensen.

Samenvatting

Regulatie van eetlust en verzadiging zijn van kritisch belang voor overleving van elk organisme in het licht van het feit dat energie (en bouwstenen) volledig uit voeding wordt betrokken. De tractus digestivus secerneert peptiden in aansluiting op voedselinname die in de hersenstam en hypothalamus tot verzadiging leiden. Wanneer voldoende vetvoorraad is opgebouwd worden door vetweefsel eveneens verzadigingssignalen naar de hersenen gezonden. Tijdens vasten daalt de concentratie van deze peptiden in de circulatie, waarmee de rem op de voedselinname wegvalt en honger ontstaat. Er zijn aanwijzingen dat resistentie voor verzadigingssignalen een rol speelt in de pathogenese van overgewicht bij mensen.