

Niet eetlust maar opslag remmen

Veelbelovend onderzoek naar maaghormoon



“Ik had onlangs een vrouw op mijn spreekuur die na een maagverkleining maar één boterham op kon. Ze vertelde duidelijk dat het probleem veel meer in haar hoofd zat. Als ze één boterham op heeft, houdt ze trek. Liefst zou ze dan nog zes boterhammen eten. Maar als ze dan nog een tweede en derde boterham eet, braakt ze die meteen weer uit. Maar dat had ze er soms voor over.”

Spreekuur

Internisten in het Erasmus MC krijgen volgens dr. Van der Lely steeds vaker mensen met overgewicht op hun spreekuren. “Minimaal eenderde van de mensen die wij op de polikliniek zien, is tien tot vijftien procent te zwaar. Dat zijn niet altijd mensen die klagen over overgewicht, maar wel mensen die substantieel hogere risico's lopen op hart- en vaatziekten, hoge bloeddruk, ouderdomssuiker en zuurbranden.”

Voor heel veel mensen is het een kwestie van een beetje minder eten, weet dr. Van der Lely. Maar ook regelmatig eten is belangrijk. “Van voortdurend weinig eten en af en toe opeens heel véél word je uiteindelijk dikker. Ook het soort eten heeft invloed. Als je regelmatig vetrijk voedsel eet, stijgt de kans op ‘ouderdoms’-suikerziekte sterk. Muizen en ratten die een poosje vetrijk voedsel krijgen, en dus suikerziekte ontwikkelen, worden zelfs op die manier gebruikt voor onderzoeken naar behandelingen voor die vorm van suikerziekte.”

Japanse cardiologen ontdekten in 1999 het hormoon ghreline, dat een hongergevoel opwekt. Op de valreep de uitvinding van de eeuw voor mensen met overgewicht? Nee, zegt internist dr. Aart Jan van der Lely. “Lichaamsgewicht veranderen door eetlust te beïnvloeden, is bij mensen nooit gelukt. Het lichaam past zich na verandering van het eetgedrag heel snel aan.”

“De enige weg voor mensen die ernstig overgewicht hebben, dat wil zeggen vijftig of zestig kilo te zwaar zijn, is de weg van de chirurg”, aldus dr. Van der Lely. Met een maagverkleining of omlegoperatie kan volgens hem tientallen kilo's gewichtsvermindering bereikt worden. Hierbij wordt de maag in feite door de chirurg buitengesloten van de weg die het voedsel aflegt in de darm, zonder te worden verwijderd. “Maar het zijn relatief risicovolle operaties”, zegt de internist. “Een maagbandje, waarbij een soort strik om de maag wordt gemaakt die je kan aantrekken, is minder succesvol als het gaat om de uiteindelijke gewichtsreductie en zo'n operatie is ook niet geheel zonder risico's.” De internist verhaalt uit de praktijk:

OPERATIEVE BEHANDELING

Er zijn twee categorieën operaties tegen overgewicht: operaties om de hoeveelheid voedsel die gegeten kan worden te verkleinen (zoals maagverkleiningen en maagbandoperaties) en operaties om de hoeveelheid voedingsstof die opgenomen wordt in het spijsverteringsproces te verminderen (hieronder vallen de bypasses).

Bij een maagbandoperatie wordt de maaginhoud verkleind, waardoor er minder gegeten kan worden. De 'band' wordt om het bovenste deel van de maag geplaatst, vlak onder de slokdarm, waardoor de maag in tweeën gedeeld wordt.

Voordat de maagband zo populair werd, was de verticale maagverkleining de meest uitgevoerde operatieve behandeling van overgewicht. In feite werd uitgegaan van hetzelfde principe als bij de maagband. De maag wordt, in dit geval met behulp van nieten, zoveel verkleind dat er nog maar weinig gegeten kan worden. Nadeel is echter dat deze operatie absoluut niet ongedaan gemaakt kan worden. Het is ook niet mogelijk om de toegang wat ruimer of strakker in te stellen.

Bij een bypass wordt de maag buiten het circuit van de stofwisseling gezet. Er zijn vele technieken voor bypass-operaties, waaraan allemaal grote nadelen zijn verbonden. Levensbelangrijke voedingsstoffen, bijvoorbeeld, komen niet in het systeem. Bypass-operaties worden dan ook alleen uitgevoerd als er werkelijk geen andere ingrepen meer helpen. (Bron: www.dikke-mensen.nl)

“Eetlust wordt grotendeels in de hersenen gereguleerd”, zegt dr. Van der Lely. “In je hersenstam, de hypothalamus, bevinden zich allerlei thermostaten, bijvoorbeeld voor je slaap en voor je eetlust. Bekend is dat er wel vijftig verschillende stoffen zijn die de eetlust stimuleren. En ook minimaal vijftig stoffen die de eetlust remmen. Ik ben blij dat niet één stofje dat regelt, want eetlust is iets wat tegen een stootje moet kunnen. Een mens moet er immers tegen kunnen om in een iglo te leven, maar ook in een tropisch klimaat. Bovendien zijn er vele verschillende soorten voedsel. Alleen een fijnbesnaard systeem kan dat aan.”

Systeem past zich aan

De eetlust beïnvloeden is lastig. Bij ratten, waarbij het meeste onderzoek is gedaan, is dat minder gecompliceerd dan bij mensen, weet Van der Lely. “Ratten luisteren naar signalen van het lichaam, bij mensen spelen sociale factoren bij eetlustgevoel veel meer een rol. Wij eten uit praktische en sociale overwegingen meestal drie keer per dag. Daarnaast is het laten staan van eten in veel culturen niet ‘netjes’. Bovendien lijkt het menselijk systeem anders te werken. Stoffen die bij ratten de eetlust remmen, zijn bij mensen ook effectief. Maar altijd maar eventjes. Je ziet dat er een nieuw evenwicht ontstaat, het systeem past zich aan.”

“Er zijn wel stoffen waarvan bekend is dat ze op langere termijn iets doen, maar die hebben relatief ernstige bijwerkingen”, aldus de internist. “Bijvoorbeeld synthetische cannabisproducten. Die kunnen in enkele gevallen leiden tot depressies en bijnierafwijkingen. Dan moet je je afvragen: is het dat waard?”

Wat eetlust betreft, spelen ook leefgewoonten een rol. Dr. Van der Lely vertelt over een onderzoekster in Chicago, Eve van Cauter, die het slaapgedrag heeft onderzocht in relatie tot het lichaamsgewicht. "Gebrek aan slaap correleert met overgewicht. Mensen die twee uur minder slapen dan anderen worden dikker en zwaarder. Het lijkt erop dat de thermostaat, ook voor eetlust, is verstoord. Dat wil niet zeggen dat als je méér slaapt, je niet dikker wordt. Ik wil hiermee alleen aangeven dat er allerlei onbegrepen mechanismen een rol spelen."

Maaghormoon

In het Erasmus MC wordt door een onderzoeksgroep van de afdeling Inwendige Geneeskunde, in samenwerking met onderzoeksgroepen in Turijn en Canada, onderzoek gedaan naar het maaghormoon ghreline. Van der Lely: "Dat houdt bij of je aan het vasten bent of niet. Het hormoon wordt gemaakt in de maag en de alvleesklier en geeft aan de hersenen door: je moet trek krijgen, en als je vervolgens eet, moet je het voedsel opslaan."

Als iemand z'n ontbijt overslaat, kan het maaghormoon doorgeven aan de hersenen dat de lunch moet worden opgeslagen omdat er schaarste is aan voedsel, redeneert dr. Van der Lely. "Wij ontwikkelen nu stoffen die dit mechanisme van de maag kunnen beïnvloeden en de effecten van het hormoon ghreline kunnen modificeren. We hebben al stoffen, analogen van het maaghormoon, die bij ratten bereiken dat het signaal wordt afgegeven dat er voldoende voedsel is en dat je het niet hoeft op te slaan. Die ratten worden half zo dik als hun soortgenoten zonder dat ze minder eten. Met andere woorden: het voedsel wordt anders verwerkt."

Vetdepots

Hoe het opslaan van voedsel wordt aangestuurd in het menselijk lichaam, is volgens de internist grotendeels nog een raadsel. "We weten dat hierbij de hypofyse, dat is embryonaal gezien een klein stukje van de darm dat 'aan de hersenen is geplakt' en dat



centraal in de schedelbasis is gelokaliseerd, een rol speelt. Maar ook vetweefsel moet worden beschouwd als een orgaan dat rechtstreeks contact heeft met de hersenen. En onderhuids vet staat in verbinding met andere delen van de hersenen dan bijvoorbeeld het buikvet. Die vetdepots worden dus anders aangestuurd en we weten absoluut niet hoe dat werkt. Kennelijk zijn stress en slaap van invloed op hoe en waar de hersenen de opdracht geven om het vet op te slaan. Iedereen kent wel voorbeelden van situaties waarin mensen vele kilo's aankomen of afvallen bij stress, bijvoorbeeld als een naaste overlijdt, als er ernstige problemen zijn thuis, of als het te druk is op het werk."

Onderzoek op dit gebied wordt bemoeilijkt doordat stress en psychologische factoren in relatie tot eetgedrag niet of nauwelijks onderzocht kunnen worden op het niveau van de hersenen zelf. Immers, hersenonderzoek bij de mens is slechts beperkt mogelijk. "Niemand stelt bij leven zijn hersenen beschikbaar", aldus dr.

Van der Lely. "We zijn dus afhankelijk van indirect onderzoek. Proefdieronderzoek is ook niet volledig, want een rattenbrein is geen mensenbrein."

Insulinegevoelig

In het Erasmus MC wordt momenteel onderzoek gedaan naar het effect van toediening van een variant van het menselijk ghreline bij mensen. Dit onderzoek heeft volgens dr. Van der Lely laten zien dat dit zogeheten ongeacryleerde ghreline veelbelovende effecten heeft op de insulinegevoeligheid en daarmee in potentie inzetbaar zou kunnen zijn bij mensen met vetzucht en ouderdoms suikerziekte (type 2 diabetes). "Als je namelijk zogenaamd insulinegevoelig bent, zal je met eenzelfde hoeveelheid voedsel relatief weinig ervan opslaan en blijf je dus mager. Als je minder insulinegevoelig bent, sla je juist meer van dezelfde hoeveelheid voedsel op. Dus als we de insulinegevoeligheid kunnen verbeteren, verwachten we dat we mensen kunnen laten afvallen."

De eerste resultaten van het onderzoek zijn gebaseerd op metingen na een enkele injectie. Voor betrouwbare resultaten zijn meerdere injecties nodig, en dat kost tijd omdat het gaat om onderzoek bij mensen en hiervoor altijd toestemming nodig is van een Medisch Ethische Toetsings Commissie.

De eerste resultaten wijzen er dus op dat ongeacryleerd ghreline op langere termijn een beter resultaat zal laten zien in de behandeling van vetzucht

dan het proberen te verminderen van eetlust door allerlei medicamenten. Dr. Van der Lely: "Het aanpakken van de opslag van voedsel in de vorm van vet lijkt meerbelovend dan de verandering van de eetlust vanwege de snelle aanpassing van het lichaam aan die verandering in eetlust." ■

PYY WERKT HET LANGST

Voor het remmen van eetlust is het hormoon Peptide YY3-36 (PYY) het meest effectieve hormoon, zo lijkt na onderzoek door een Britse groep endocrinologen. Andere hormonen werken maar kort, waardoor proefdieren die het hormoon kregen toegediend aanvankelijk kleinere maaltijden aten, maar toen het hormoon was uitgewerkt meer aten om te compenseren en daardoor geen gewicht verloren. Andere hormonen, zoals leptine, werken alleen op zeer lange termijn en niet bij vetzucht-patiënten.

In een studie door prof. Steven Bloom, endocrinoloog in Londen, bleek dat mensen die een kleine dosis PYY kregen toegediend, twee uur later slechts eenderde van een voorgezette lunch naar binnen werkten. Ze zeiden 'vol' te zitten, maar niet overvol of ziek. De werking van het hormoon duurde twaalf uur, waarna de eetlust niet overmatig toenam om de achterstand in te halen.

De eerste studie van enkele jaren geleden was beperkt, onder twaalf mensen (geen vetzucht-patiënten). Nader onderzoek is nodig om de effecten op langere termijn te meten. PYY zou betrekkelijk veilig moeten zijn, omdat het na elke maaltijd door het lichaam wordt aangemaakt (dus geen bijwerkingen).

MORBIDE OBESITAS

In West-Europa heeft ongeveer 5% van de volwassen bevolking last van morbide obesitas (daarvan is sprake is je 45 kilo boven je ideale lichaamsgewicht bent).

Patiënten met morbide obesitas kunnen complicaties ontwikkelen, zoals hoge bloeddruk, diabetes en hart- en vaatziekten. Vermageringsdiëten en eetlustremmers helpen niet of nauwelijks. In 1992 werd tijdens een conferentie van het Nationaal Gezondheids Instituut bepaald dat niet-chirurgische methoden bij mensen met morbide obesitas niet helpen op lange termijn. Onderzoek heeft aangetoond dat bijna alle deelnemers aan een niet-chirurgisch gewichtsverliesprogramma voor mensen met morbide obesitas binnen vijf jaar hun verloren kilo's terug hadden.