

Biomerkers voor verzadiging in de hersenen

Eetgedrag is van belang bij het voorkómen van overgewicht. De beslissing om te beginnen of te stoppen met eten wordt genomen in de hersenen. Dit heeft onder meer te maken met een subjectief gevoel van honger en verzadiging. Onderzoekers zijn op zoek naar objectieve maten voor verzadiging. In dat kader is onlangs MRI-onderzoek gedaan naar de effecten van voeding op hersenactiviteit.

PAUL SMEETS
UMC UTRECHT, IMAGE
SCIENCES INSTITUTE

VANWEGE DE toename van overgewicht is er een groeiende markt voor functional foods, producten die de gezondheid actief verbeteren of extra verzadigend zijn. In dat verband is er vraag naar objectieve maten voor de verzadigende werking van voedingsmiddelen, om productclaims te onderbouwen. Het vinden van dergelijke biomerkers voor verzadiging gaat hand in hand met het verder doorgronden van de regulatie van voedselinname. Eetgedrag wordt gestuurd door subjectieve gevoelens van honger en verzadiging. Het UMC Utrecht en TNO Kwaliteit van Leven



Met de MRI-scanner kunnen effecten van voeding op de hersenen worden onderzocht.

Hypothalamus belangrijk bij regulatie eetgedrag

hebben onderzocht of het verzadigingsgevoel in de hersenen te meten is met MRI-scans. Wat levert dit op en wat is de waarde van biomerkers voor verzadiging?

Verzadiging In hoeverre kun je het gevoel van verzadiging meten? Een biomarker voor verzadiging is een objectieve maat voor het subjectieve gevoel van verzadiging, die correleert

met hongerscores en/of voedselinname. Goede kandidaatbiomerkers in het bloed zijn bijvoorbeeld de hormonen cholecystokinine en ghreline (1). Het voordeel van zulke perifere biomerkers is dat ze relatief makkelijk te meten zijn. De beslissing om te beginnen of te stoppen met eten wordt echter uiteindelijk in de hersenen genomen. Perifere signalen hebben ook dáár hun effect. Je zou dus ook kunnen zoeken naar centrale biomerkers. Een voor de hand liggende techniek hiervoor is functionele MRI (fMRI). Dit is een niet-invasieve techniek waarmee, met gebruik van magneetvelden en radiogolven, (indirect) veranderingen in hersenactiviteit kunnen worden gemeten.

Recent is onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om het gevoel van verzadiging in de hersenen te meten met fMRI (2). De nadruk lag op de hypothalamus, die veel perifere verzadi-

gingssignalen integreert en een belangrijke rol speelt in de regulatie van eetgedrag. Er werd een langdurige (30 minuten) en dosisafhankelijke afname van het fMRI-sigitaal, ofwel de hersenactiviteit, in de hypothalamus gevonden na het drinken van een glucoseoplossing. Deze daling van het fMRI-sigitaal begon al enkele minuten na de glucose-inname, nog vóór de insulinerespons in het bloed. Interessant genoeg reageerde de hypothalamus niet op het niet-zoete koolhydraat maltodextrine (twee glucosemoleculen aan elkaar) of op aspartaam (alleen zoete smaak). Bij intraveneuze in plaats van orale toediening van glucose was er een verminderde respons in de hypothalamus te zien. Een mogelijke relatie met veranderingen in de concentratie van de verzadigingshormonen GLP-1 en PYY3-36 in het bloed wordt nog onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat de fMRI-res-

Tabel. Verzadigingsfactoren.

Verzadigingsfactoren ¹	
Fysiologisch / metabool	Neurobiologisch / psychologisch
Maagvulling	Sensorisch-specifieke verzadiging
Darmhormonen ²	Smakelijkheid
Cholecystokinine (CCK)	Variatie in aanbod
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)	Manier van consumptie / eetsnelheid
Peptide YY ₃₋₃₆ (PYY ₃₋₃₆)	Portiegrootte
Oxyntomoduline	Sfeer, gezelligheid
Leverhormonen ²	Gewoonte, tijd van de dag
Pancreatic polypeptide (PP)	
Glucagon	
Insuline	
Amyline	

1 Dit is een niet uitputtende lijst, er zijn bijvoorbeeld veel meer verzadigingshormonen.
 2 Vrijwel alle genoemde hormonen hebben zowel een lokaal effect, bijvoorbeeld op maagledigings-snelheid en uitscheiding van andere hormonen, als een effect in de hersenen.

pons op glucose in de hypothalamus correleert met subjectieve hongerscores. Of veranderingen in het fMRI-sig-naal in de hypothalamus echter na een maaltijd samenhangen met subjectieve hongerscores moet nog blijken. In ieder geval is fMRI een interessante en veelbelovende techniek voor fundamenteel onderzoek omdat in de hersenen (eet)gedrag wordt gestuurd. Ook ziektes, zoals diabetes type 2 (met ongevoeligheid voor insuline), of eetstoornissen kunnen ermee worden onderzocht. Mensen met diabetes reageren bijvoorbeeld anders dan mensen zonder diabetes. Zij ver-

tonen een kleinere afname van hersenactiviteit in de hypothalamus na glucoseconsumptie (2).

Voor het testen van voedingsmiddelen, zoals functional foods, is fMRI echter duur en onpraktisch: proefpersonen moeten in een MRI-scanner op hun rug liggen en mogen hun hoofd niet bewegen.

Nut van biomerkers Je kunt je afvragen wat nu eigenlijk de toegevoegde waarde is van biomerkers voor verzadiging: als een product of behandeling subjectieve hongerscores of de voedselinname beïnvloedt, is er eigen-

lijk geen noodzaak voor het meten van een biomarker die hier per definitie mee correleert. Voor een productclaim zou verminderde voedselinname volstaan. De zoektocht naar biomerkers voor verzadiging draagt vooral bij aan een beter begrip van verzadigingsmechanismen en hoe deze tekortschieten in een voedselrijke omgeving. Zoals gezegd wordt de beslissing om te eten genomen in de hersenen waar vele neurale en hormonale signalen worden geïntegreerd. Uiteindelijk leidt dat tot maaltijdinitiatie en -beëindiging. Dit pleit voor het zoeken naar biomerkers voor verzadiging in de hersenen (centrale biomerkers).

Door het huidige rijke voedselaanbod is er een verschuiving opgetreden van eten uit metabole noodzaak naar hedonisch eten; eten 'omdat het lekker is' (3, 4). Daarbij spelen sensorisch-specifieke verzadiging en de beloningswaarde van lekker eten een belangrijke rol. Variatie in het voedselaanbod en 'lekkerheid' zijn sterke verleiders die overconsumptie bevorderen. Dergelijke zaken zijn niet goed te meten in de periferie, daarvoor moet je in de hersenen zijn. Dit neemt natuurlijk niet weg dat perifere signalen die iets zeggen over de voedingstoestand (bijvoorbeeld maagvul-

Regulatie van voedselinname: wat wordt er gereguleerd?

In de loop der jaren zijn er verschillende ideeën geopperd over wat voedselinname stuurt. Brobeck dacht (in 1948) dat voedselinname een manier was om de lichaamstemperatuur op peil te houden. Hij stelde dat niet de energie-inhoud van voedsel, maar de warmte die vrijkwam bij de assimilatie ervan, van belang was. Energie die was opgeslagen als vet had in zijn ogen geen effect op de voedselinname. Eén van zijn argumenten was dat 'iedereen weet dat de eetlust verflauwt bij warm weer'. Omgekeerd is gevonden dat een koude omgeving leidt tot een lagere lichaamstemperatuur en hogere voedselinname (7). Ook is gevonden dat vet- en eiwitconsumptie kleine stijgingen van de lichaamstemperatuur veroorzaken

(voedselgeïnduceerde thermogenese).

Enkele jaren later (in 1952) kwam Mayer met zijn glucostatistische theorie voor de regulatie van voedselinname op korte termijn. Hij redeneerde dat glucose essentieel is voor de hersenen en dat de glucoseconcentratie in het bloed nauwkeurig in de gaten wordt gehouden. Als deze daalt, gaan mensen eten. Inmiddels zijn er glucosesensoren in de hersenen gevonden en ook is er aangetoond dat een daling in bloedsuikergehalte is geassocieerd met maaltijdinitiatie (8).

Rond dezelfde tijd (in 1953) kwam Kennedy met een lipostatistische theorie. Hij stelde dat er een signaal moest zijn, afkomstig van vetcellen, dat via de hersenen eetgedrag aanstuur-

de en zo zorgde voor de regulatie van de vetreserves. Hij kreeg bijval van Hervey (1969), die zei dat verstoringen van lichaamstemperatuur en bloedsuiker van korte duur zijn en snel worden gecorrigeerd door homeostatische mechanismen. Hij dacht dat dergelijke kortetermijn fluctuaties niet bij konden dragen aan de (langetermijn) regulatie van de vetvoorraad. In 1994 werd het 'vetsignaal' van Kennedy ontdekt: het hormoon leptine (9).

Inmiddels is duidelijk dat de regulatie van voedselinname zeer complex is en dat er niet alleen een rol is weggelegd voor bloedsuiker en leptine, maar ook voor vele andere fysiologische signalen, om nog maar niet te spreken van genetische en omgevingsfactoren (10).



De beslissing om te eten wordt genomen in de hersenen.

ling of bloedsuiker) ook een rol spelen in de motivatie om te eten.

Functionele MRI-metingen van verschillen in hersenactiviteit die samenhangen met verschillen in smaakbeleving of hongerscores zijn wel interessant, maar slaan pas echt de brug tussen fysiologie en gedrag als zij worden gecombineerd met andere data, zoals daadwerkelijke voedselinname en genetische verschillen. Genen beïnvloeden onze neurobiologie en daarmee de hersenrespons op bijvoorbeeld emotionele stimuli (5). Voedsel is een sterke biologische stimulus en er zijn aanwijzingen dat de gevoeligheid ervoor genetisch is bepaald: ver-

teweegbrengen. Deze lijken op die van drugsverslaving (6).

Conclusie Samenvattend is multidisciplinair onderzoek waarin de hersenen centraal staan essentieel voor het beter begrijpen van eetgedrag. Er dienen verbanden te worden gelegd tussen neurale en hormonale signalen uit de periferie, de verwerking daarvan in de hersenen en eetgedrag. Daarbij moeten ook genetische factoren worden betrokken. Beter kennis van zaken kan helpen bij de preventie en behandeling van overgewicht. Hoewel functional foods en medicijnen, zoals Rimona-bant, zeker een bijdrage kunnen leveren, is het allerbelangrijkste dat mensen beseffen dat hun lichaam niet is toegestemd voor een omgeving met een bijna onbeperkt aanbod aan energierijk eten. Dit vereist mentale controle over de voedselinname (4) en dat is niet voor iedereen een sinecure. In het geval van suiker- en vetrijk eten kun je beter naar je verstand luisteren dan naar je gevoel!

Referenties

1. De Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr* 2004;79:946-961.

2. Smeets PAM. Functional MRI of food-induced brain responses. Proefschrift, Universiteit Utrecht, 2006.

3. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002;36:199-211.

4. Berthoud HR. Neural systems controlling food intake and energy balance in the modern world. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:615-620.

5. Hariri AR, Drabant EM, Weinberger DR. Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry* 2006;59:888-897.

6. Erlanson-Albertsson C. How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:61-73.

7. Westerterp-Plantenga MS, van Marken Lichtenbelt WD, Stobbe H, Schrauwen P. Energy metabolism in humans at a lowered ambient temperature. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:288-296.

8. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Smith FJ, Campfield LA. Blood glucose patterns and appetite in time-blinded humans: carbohydrate versus fat. *Am J Physiol* 1999;277:R337-R345.

9. Zhang Y et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.

10. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 1999;79:451-480.

Zoeken naar biomerkers voor verzadiging in hersenen

schillen in de gevoeligheid voor dik worden hebben een genetische component. Naast dergelijke genetisch bepaalde verschillen kan ook de inname van vet- en suikerrijk voedsel neurobiologische veranderingen