

DE REGULATIE VAN HET LICHAAMSGEWICHT:
DE PARADOX TUSSEN IDEAAL EN WERKELIJKHEID

Mijnheer de rector magnificus, leden van het college van bestuur, dames en heren

Ogenschijnlijk is regulatie van het lichaamsgewicht eenvoudig daar het de resultante is van energieopname (d.w.z. voedselopname) en het energieverbruik (d.w.z. verrichten van arbeid en het reguleren van de lichaamstemperatuur). Voor handhaving van het lichaamsgewicht kan dus zowel aan de kant van de energieopname als aan de kant van het energieverbruik gesleuteld worden. In het vervolg van mijn betoog zal het duidelijk worden dat de handhaving van het lichaamsgewicht niet zo eenvoudig ligt.

Uit een historisch overzicht volgt dat al aan het einde van de 18de en het begin van de 19de eeuw gepostuleerd werd dat het zenuwstelsel betrokken was bij de handhaving van de energiebalans, hetgeen hetzelfde is als handhaving van het lichaamsgewicht. In 1840 vond Mohr bij enige zeer vetzuchtige patiënten na autopsie een tumor in het gebied tussen hypofyse en hypothalamus. Aanvankelijk werd gedacht, zoals vooral door Frohlich in 1901 naar voren werd gebracht, dat de vetzucht te wijten was aan een disfunctie van de hypofyse. Onderzoek naar de invloed van de hersenen op de energiebalans werd pas mogelijk na de introductie - in de jaren 30 van deze eeuw - van stereotactische apparatuur, waarmee reproduceerbaar kleine elektrolytische beschadigingen in de hersenen aangebracht konden worden.

In 1940 vonden Hetherington en Ranson dat beschadiging van de ventromediale delen van de hypothalamus (VMH) van de rat tot vetzucht leidde. Aanvankelijk dachten ze dat dit veroorzaakt werd door verlaagde activiteit en een verminderd energieverbruik. Echter, in 1943 vonden Brobeck en Anand, dat de vetzucht vooral te wijten was aan hyperfagie, d.w.z. een sterk verhoogde voedselopname.

In 1951 vonden Anand en Brobeck dat elektrolytische beschadigingen van laterale delen van de hypothalamus (LHA) juist hypofagie, d.w.z. een verminderde voedselopname te zien gaf met in het voetspoor een gereduceerd lichaamsgewicht. Zij concludeerden dat de VMH als een verzadigings- en de LHA als een eetluststimulerend gebied opgevat konden worden. Een nadeel van het elektrolytisch beschadigen van hersenweefsel is de irreversibiliteit ervan. Elektrische stimulatie met zwakke stroomstootjes van deze gebieden, waardoor de ter plaatse aanwezige zenuwen geactiveerd worden, is reversibel. Nu doet zich het omgekeerde verschijnsel als optredend bij elektrolytische beschadiging voor, nl. elektrische stimulatie van de VMH onderdrukt eetgedrag terwijl stimulatie van de LHA eetgedrag opwekt.

Voortbordurend op deze gegevens hebben wij in de jaren 70, ratten vetzuchtig

gemaakt door ze drie weken driemaal per 24 uur 30 minuten elektrisch te stimuleren in de LHA (zie fig. 1).

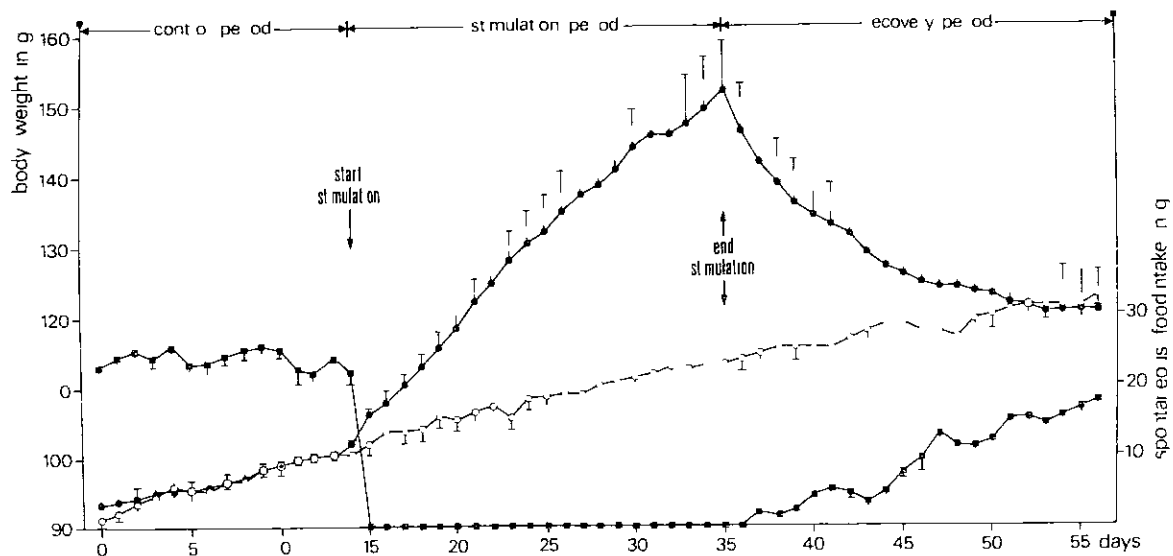


Fig 1 Lichaamsgewicht(●) en spontane voedselopname (■) van een groep ratten gedurende een periode van 56 dagen. Van dag 14 tot dag 35 zijn de ratten 3 maal daags gedurende 30 min elektrisch geprikkeld in de laterale hypothalamus, leidend tot een excessieve voedselopname in de sessies van 30 min. Spontane voedselopname ontbrak in deze periode. Het lichaamsgewicht van een groep controle ratten, die niet elektrisch geprikkeld werd, is weergegeven met symbool ○

De gevolgen waren dat ze per stimulatieperiode gemiddeld 13 gram aten en derhalve is dit voor 3 sessies ongeveer 40 gram per 24 uur. Dit is tweemaal zoveel als de dagelijkse voedselopname van de rat, die ongeveer 20 gram bedraagt. Dit alles leidde tot extreme vetzucht. Opvallend is, dat ze in de 22,5 uur dat ze niet gestimuleerd werden, niet meer spontaan aten. Na beëindiging van de drie dagelijkse stimulatiesessies verminderde over een periode van 14 dagen het excessieve lichaamsgewicht exact naar dat van de controlegroep. Eveneens keerde de spontane voedselopname in de loop der dagen na beëindiging van de elektrische stimulatie terug naar normaal. Pas als het lichaamsgewicht dat van de controles bereikt heeft, komt ook de voedselopname weer op een normaal peil.

De resultaten van dit experiment suggereren dat het lichaamsgewicht zeer nauwkeurig wordt gereguleerd en dat het organisme over een soort blauwdruk beschikt voor de hoogte van het lichaamsgewicht. De voedselopname zou dan een afgeleide kunnen zijn van het lichaamsgewicht.

De essentiële vraag die zich nu voordoet is, welk signaal samenhangend met het lichaamsgewicht, het dier informeert dat het lichaamsgewicht de juiste waarde heeft. Bovendien zou dit signaal de activiteit van de voedselopname regulerende gebieden in de hypothalamus moeten beïnvloeden.

De invloed van insuline en leptine op de voedselopname

In de jaren 70 vond de groep van Porte en Woods in Seattle dat het basale plasma-insulinegehalte gecorreleerd was met de omvang van de vetmassa in het lichaam. Hoe groter de omvang van de vetmassa, des te hoger het basale insulinegehalte. Het basale insulinegehalte zou dus een potentiële kandidaat kunnen zijn.

Dat deze aanname juist was, werd bevestigd door de volgende experimenten: Het brengen van kleine hoeveelheden insuline + glucose in de buurt van zenuwcellen in de VMH doet de activiteit van deze zenuwcellen sterk toenemen. Dit is in overeenstemming met het idee dat verhoogde activiteit van zenuwcellen in de VMH de voedselopname remt.

Het infunderen van kleine hoeveelheden insuline over langere tijd in de VMH, remt de voedselopname en verlaagt het lichaamsgewicht.

Het inbrengen van een kleine hoeveelheid antilichaam tegen insuline, die de insuline in de buurt van de VMH zenuwcellen wegneemt, verhoogt juist de voedselopname.

Dus een rol voor insuline betreffende de regulatie van het lichaamsgewicht lijkt zeker. Dat het evenwel niet de enige factor kon zijn, bleek uit het volgende experiment.

Als twee ratten in parabiosis met elkaar verbonden worden, is er uitwisseling van lichaamsvloeistoffen met de daarin opgeloste moleculen zoals insuline mogelijk, zij het dat het uitwisselingsproces langzaam is.

Twee controle ratten in parabiosis groeiden beide evenveel en ook de voedselopname was in beide gelijk. Wanneer evenwel één rat van het paar overvoerd werd, waardoor hij vetzuchtig werd, ging de andere rat van het paar, naarmate de vetzucht in zijn partner groter werd, hoe langer hoe minder eten. Als gevolg daarvan werd hij hoe langer hoe magerder.

De verklaring voor de onderdrukte voedselopname en het teruglopende lichaamsgewicht zou kunnen zijn dat insuline, dat in hoge concentratie in het plasma van de vette partner voorkomt, zou diffunderen naar de magere partner en aldus de hersenen van de magere partner voorspiegelt dat de vetvoorraad in hemzelf te hoog is. Metingen toonden aan dat het basale insulinegehalte in de vette partner weliswaar zeer hoog was, maar dat het basale gehalte in de magere partner zeer laag was, zelfs lager dan in een controle parabiotisch paar.

Dus, overdracht van insuline van de vette naar de magere partner kan niet de oorzaak zijn van de onderdrukking van de voedselopname met begeleidende afname van het lichaamsgewicht. Derhalve moet een andere in de lichaamsvloeistof circulerende factor aansprakelijk zijn.

Aan het einde van de jaren 70 is het onderzoek naar de aard van deze signaalstof doodgelopen, enerzijds omdat er onvoldoende met biochemici werd samengewerkt en anderzijds omdat de technieken ontbraken om de kleine hoeveelheden stof aan te tonen, te isoleren en te zuiveren.

Een doorbraak kwam in 1994 met de vondst van Friedman et al. dat leptine de betreffende signaalstof is. Al snel bleek dat leptine door vetcellen wordt gesynthetiseerd en afgegeven. De hoeveelheid leptine die wordt afgegeven, is evenredig met de omvang van de vetvoorraden. Intrapentoneale injectie van leptine in de rat gedurende een reeks van dagen, doet de voedselopname en daarmee het lichaamsgewicht afnemen

Dit trad ook op bij injecties van veel kleinere hoeveelheden in de cerebrale ventrikels. Dit duidde er op dat de hersenen het aangrijpingspunt voor leptine vormen. In 1996 en 1997 werd aangetoond dat vooral delen van de hypothalamus, zoals de nucleus arcuatus, vele leptinereceptoren bevatten en naast deze leptinereceptoren eveneens insulinerceptoren.

Stimulatie van zowel de leptine- als insulinerceptoren onderdrukt de synthese van het neuropeptide Y in de nucleus arcuatus, dat op zijn beurt de nucleus paraventricularis stimuleert tot een verhoging van de voedselopname.

De invloed van corticosteron op de voedselopname

Corticosteron, een hormoon uit de bijnierschors, stimuleert juist de synthese van NPY in de nucleus arcuatus en heeft daardoor een sterk stimulerend effect op de voedselopname.

De invloed van corticosteron op de voedselopname is goed geïllustreerd bij de rat. Het plasma corticosterongehalte vertoont een 24 uren ritme. Aan het einde van de dag, de inactieve periode, bereikt het plasma corticosterongehalte zijn zenith (zie fig. 2). In de twee uur daarna bij het invallen van de nacht vertoont de voedselopname een piek. Deze piek in voedselopname blijft achterwege als de bron van corticosteron, de bijnierschors, weggenomen wordt. Samenvattend kan dus gezegd worden dat insuline en leptine door aangrijpen op receptoren in de nucleus arcuatus, de voedselopname remmen. Corticosteron daarentegen bevordert de NPY afgifte en daarmee de voedselopname (zie fig. 3)

Insuline grijpt, zoals we hebben gezien, ook aan op de insulinerceptoren op zenuwcellen in de VMH en verhoogt de activiteit van deze zenuwcellen, leidend tot onderdrukking van de voedselopname.

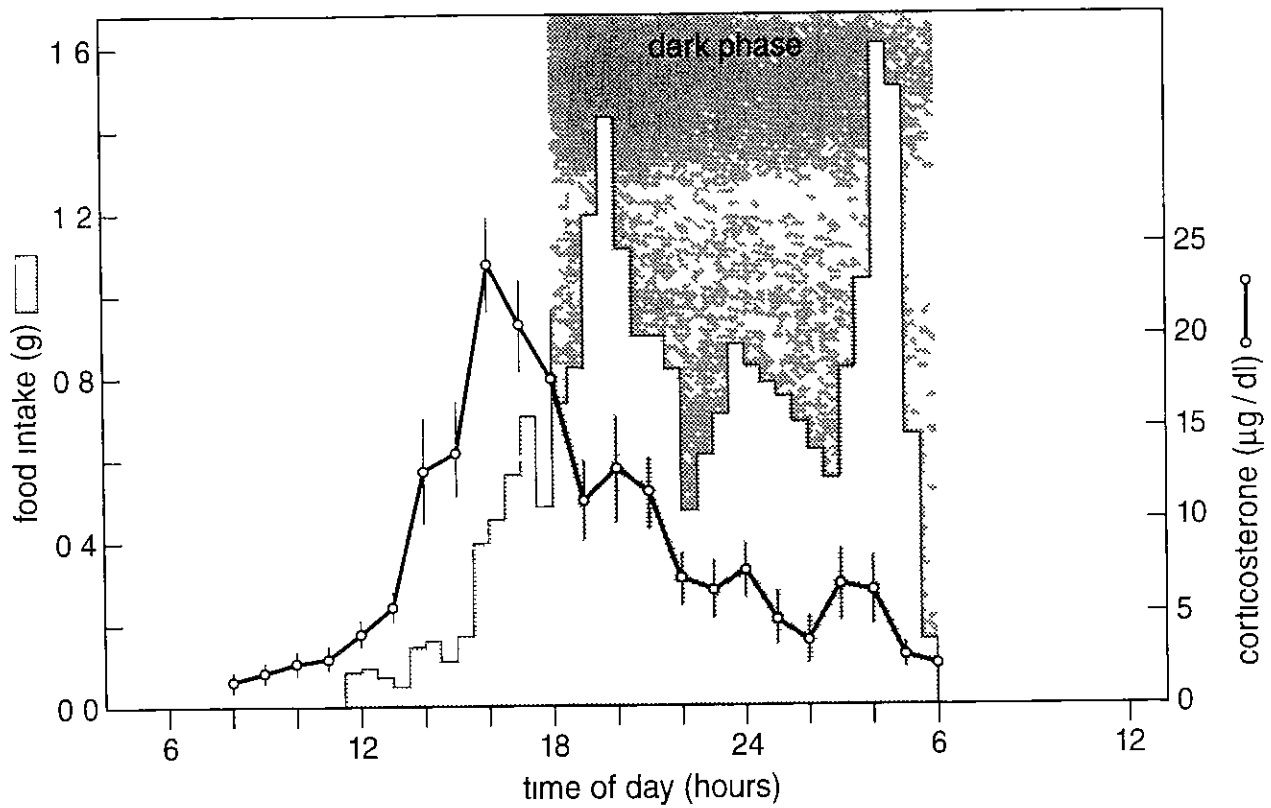


Fig. 2. Het corticosterongehalte (0—0) en de voedselopname gedurende 24 uur. De voedselopname is weergegeven gedurende periodes van 30 min.

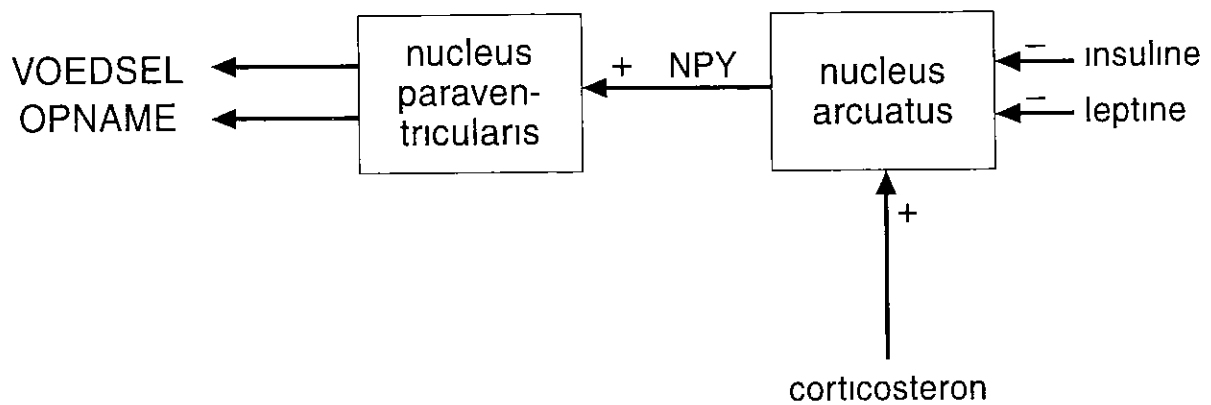


Fig. 3. De invloed van insuline, leptine en corticosteron op de NPY synthese in de nucleus arcuatus en de invloed daarvan op de voedselopname.

Blijkbaar is niet een chemische substantie en één zenuwnetwerk in de hersenen verantwoordelijk voor regulatie van de voedselopname. Meerdere zenuwnetwerken zijn er bij betrokken en diverse chemische substanties waarvan ik er drie met u besproken heb. Er zijn echter nog andere zenuwnetwerken en nog een groot aantal andere chemische substanties die een rol spelen bij de regulatie van het lichaamsgewicht en de voedselopname, te onderscheiden (zie fig. 4). We hebben derhalve te maken met een zeer gecompliceerd regelsysteem waarin de taak van één schakel, als die uitvalt, overgenomen kan worden door een andere. Ingrijpen in het systeem om zodoende tot een blijvende verlaging van het lichaamsgewicht te komen, is derhalve zeer moeilijk.

Het onderzoek van onze groep zal zich vooral bezighouden met het verder ontrafelen van de neuronale en humorale processen die betrokken zijn bij de regulatie van de voedselopname.

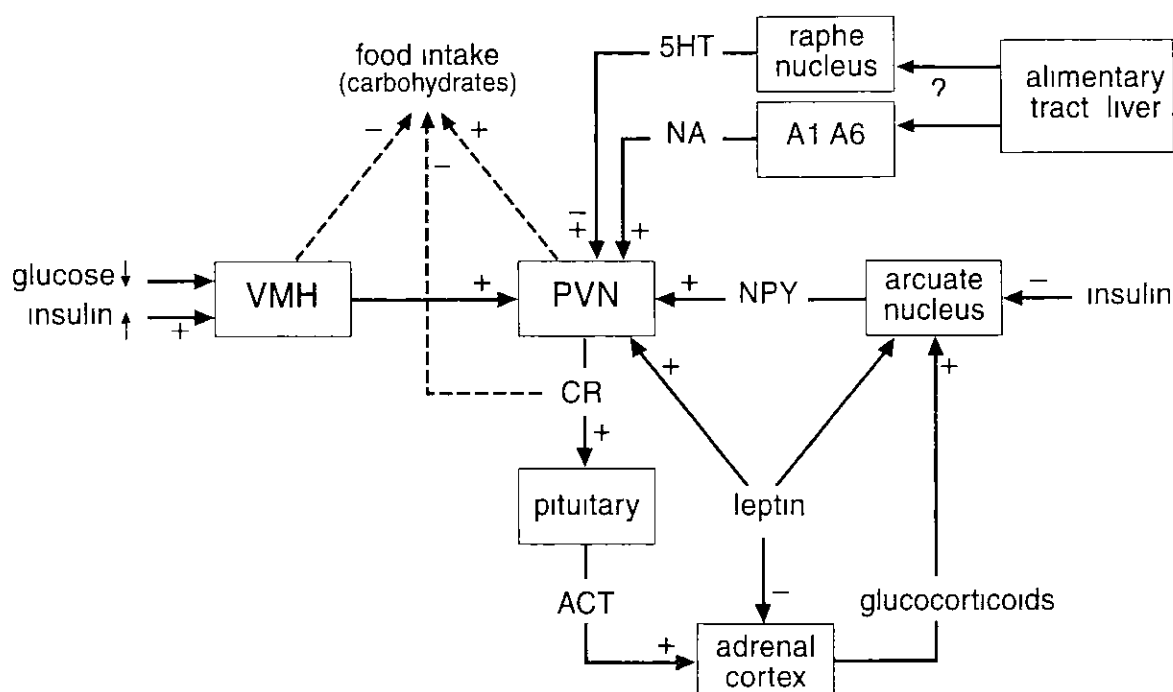


Fig. 4. Schema van de invloeden van diverse perifere en centraal nerveuze factoren op de hersengebieden betrokken bij de regulatie van het lichaamsgewicht en de voedselopname. A₁ en A₆: noradrenerge gebieden in de hersenstam. PVN: nucleus paraventricularis. VMH: ventromediaal hypothalamisch gebied. 5HT: 5 hydroxytryptamine. NA: noradrenaline. CR: corticotroop releasing hormoon. ACT: adrenocorticotroop hormoon.

Regulatie van de voedselopname bij de mens

Tot slot doet zich de vraag voor welke betekenis de uitkomsten van deze dierexperimenten hebben wat betreft de handhaving van het lichaamsgewicht bij de mens. Hoewel directe ingrepen in het centrale zenuwstelsel van de mens niet verantwoord zijn, laten tot nu toe uitgevoerde experimenten zien dat de regulatie van het lichaamsgewicht bij de mens op een analoge wijze gebeurt als bij het dier. Er is evenwel in de loop van de menselijke evolutie en van de menselijke beschaving in de laatste 10.000 jaar een complicerende factor bijgekomen. Vrijwel deze gehele periode werd gekenmerkt door periodes van voedselschaarste. Die individuen die in staat waren om in de periode met voldoende voedselaanbod dit voedsel zo efficiënt mogelijk in vet vast te leggen, en dit in periodes van voedselschaarste zo efficiënt mogelijk te gebruiken, hadden evolutionair gezien een groot voordeel en werden selectief begunstigd.

Zeer waarschijnlijk is het signaleren van de leptine- en insulineconcentraties in de bloedbaan door de voor de voedselopname en het lichaamsgewicht regulerende gebieden in de hersenen van deze mensen verminderd, waardoor de voedselopname in tijden van hoog aanbod minder geremd wordt. Een ander groot voordeel van deze gang van zaken was een hogere voortplanting of reproductiviteit. Dit is als volgt te verklaren. In de hypothalamus bevin-

den zich gebieden waar de synthese en de afgifte van gonadotroop hormoon releasing hormoon plaatsvindt. Dit hormoon zet de hypofyse aan tot afgifte van gonadotrope hormonen die op hun beurt de geslachtsorganen in de geschikte reproductieve staat brengen. Leptine nu stimuleert de afgifte van het gonadotroop releasing hormoon, zodat dus de reproductiviteit verhoogd wordt en een zich ontwikkelend foetus van voldoende nutriënten kan worden voorzien door de aanwezigheid van voldoende reservevoorraden bij de moeder. Dit is evident eveneens van groot belang voor het voortbestaan van de soort. Merkwaardigerwijs is het schoonheidsideaal hierbij aangepast. In het verre verleden was, zoals blijkt uit de Venus van Willersdorf, een prehistonsch beeld, en meer recent uit de afbeeldingen op schilden van Rubens, een lichaam met ronde vormen het schoonheidsideaal. Dit was evenwel, voor het grootste deel van de bevolking door de moeilijke voedselsituatie, nauwelijks te verwezenlijken.

Momenteel is een slank lichaam het schoonheidsideaal. Ook dit is moeilijk te verwezenlijken, daar voor een groot deel van de bevolking in onze contreien 24 uur per dag gedurende 365 dagen per jaar een grote overmaat aan voedsel aanwezig is. Dit schoonheidsideaal heeft eveneens zin daar een ononderbroken aanwezige vetzucht tot allerlei ziekten leidt, zoals hart- en vaatziekten, diabetes en overbelasting van het bewegingsapparaat.

Bijdrage van het metabolisme aan de handhaving van het lichaamsgewicht

Tot nu toe is in mijn betoog vrijwel alleen iets opgemerkt over de bijdrage van de voedselopname tot handhaving van het lichaamsgewicht. Is er ook iets te doen aan verhoging van het energieverbruik bv. door training? Tijdens training treedt er verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel op, dat o.a. leidt tot een verhoogde vetafbraak en een verhoogd vetverbruik. Nu dient men zich in eerste instantie daar niet al te veel van voor te stellen. Een uur zeer intensieve training vraagt 1800 kJoules aan energie per uur. Dit komt overeen met de verbranding van 45 gram vet. Dit is niet veel gezien de vaak tientallen kilo's overgewicht waar mensen mee te kampen hebben. Bovendien is deze trainingsarbeid niet op te brengen, omdat het lichaam vooral cardiovasculair, door jarenlange inactiviteit, daar niet toe in staat is. Preventief zijn er waarschijnlijk wel perspectieven. Als van jongs af aan het lichaam regelmatig, d.w.z. minimaal 5 dagen per week gedurende 40 min op minimaal 70% van het maximaal mogelijke energieverbruik aan training wordt blootgesteld, kan het vergrote energieverbruik een bijdrage leveren aan de regulatie van het lichaamsgewicht. Dit te meer daar mogelijk door regelmatige, gedurende lange tijd volgehouden training, meer ontkoppelingproteïnen in de membranen van de mitochondriën van de actieve spieren gevormd

worden. Dit ontkoppelingsproteïne zorgt ervoor dat de energie, die door verbranding van glucose en vrije vetzuren in de spiercellen gevormd wordt, niet gebruikt wordt voor de synthese van adenosine trifosfaat om de spier tot arbeid in staat te stellen maar vrijkomt in de vorm van warmte. De aandacht voor dit proces is van zeer recente datum, na de ontdekking van het voorkomen van bepaalde ontkoppelingsproteïnen in spiercellen. Dus, de aanwezigheid van meer ontkoppelingsproteïne zou een verhoogd verbruik van glucose en vet met zich meebrengen, waarna de energie in de vorm van warmte verloren gaat.

Wij hopen met onze diermodellen meer inzicht te verkrijgen in de regulatie van het energieverbruik en daarmee van het lichaamsgewicht.

Tenslotte kan gezegd worden, dat ter voorkoming van vetzucht, in de eerste plaats de voedselopname beperkt moet worden en dat dit ondersteund kan worden door verhoogd energieverbruik, tenminste als het individu daarop ingesteld is.

Het lijkt na dit betoog geen twijfel dat het bestrijden van vetzucht met het innemen van een pil, waarbij dan de voedselopname niet beperkt of het energieverbruik niet vermeerderd hoeft te worden, naar het rijk der fabelen verwezen kan worden. Helemaal als dan ook nog een prachtig lichaam in het vooruitzicht gesteld wordt. De nieuwste middelen op de markt, die zorgen dat in de darm geen vetten geresorbeerd kunnen worden, lijken nog het meest effectief. Helaas zijn de bijwerkingen onaangenaam door het optreden van constante diarree. Wat dat betreft is de situatie niet veel anders dan in het oude Rome. Ook daar was in de hogere kringen een overvloed aan voedsel beschikbaar. Bij de braspertijen daar, werd een veer in de keel gestoken om over te geven om daarna weer verder te kunnen eten, derhalve een ingrijpen in de korte termijn regulatie van de voedselopname. Nu doen we het wat geciviliseerder door het opgenomen voedsel niet in het darmkanaal te laten resorberen en het onveranderd uit te scheiden. De benadering is evenwel vergelijkbaar, zij het dat wij wat meer aan de langere termijn denken. Wat dat betreft is er weinig nieuws onder de zon.

Vooruitzichten

Terloops heb ik reeds opgemerkt in welke richting ons toekomstig onderzoek zich zal ontwikkelen. Het is dienstig om aan het einde van dit deel van mijn rede dit nog eens puntsgewijs naar voren te brengen.

Hoe wordt informatie uit het maag-darmkanaal en de reserve voorraden doorgegeven naar het centrale zenuwstelsel? Deze informatie is, naar het zich laat aanzien, van nerveuze en humorale aard.

Langs welke neurale wegen in het centrale zenuwstelsel wordt onder 1) ge-

noemde informatie naar de hypothalamus geleid? Welke neurotransmitters zijn hierbij betrokken?

Hoe beïnvloedt de hypothalamus de voedselopname en het metabolisme, waarbij vooral gedacht moet worden aan de activiteit van het autonome zenuwstelsel en de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as.

Het ontrafelen van deze punten zal nog vele jaren werk vergen en een grote inzet vereisen van medewerkers, AIO's en studenten.

Dankwoord

Deze rede wil ik besluiten met het uitspreken van enige woorden van dank. In de eerste plaats wil ik het Groninger Universiteitsfonds danken voor de instelling van de bijzondere leerstoel Stofwisselingsfysiologie en het besluit mij daarop te benoemen

Het College van Bestuur en het Bestuur van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen en allen die zich voor mijn benoeming hebben ingezet, ben ik daarvoor zeer erkentelijk

In het bijzonder wil ik mijn dank uitspreken jegens mijn ouders, die mij in staat gesteld hebben dit te bereiken. Het verheugt mij bijzonder dat mijn moeder deze gebeurtenis op haar zeer hoge leeftijd nog mag meemaken. Hooggeleerde Bohus, beste Bela. Sinds jouw komst naar Groningen, 17 jaar geleden, hebben wij op plezierige wijze samengewerkt en ik heb je bewonderd om je kennis van het vakgebied. Dankbaar ben ik je voor de grote vrijheid die je mij gegeven hebt mijn onderzoek naar eigen inzicht in te richten. Hooggeleerde Koolhaas en Luiten, beste Jaap en Paul. Onze samenwerking is al enige tientallen jaren oud. Jullie hebben gestalte gegeven aan de beoefening van de gedragsfysiologie en de neuroanatomie en neurochemie binnen onze basisseenheid. Ik heb mij bezig gehouden met de neuroendocrinologie van de voedselopname en het metabolisme. Deze samenwerking is zeer vruchtbaar geweest en in een bijzonder plezierige sfeer verlopen. Ik hoop dit nog een aantal jaren te mogen voortzetten.

Dear Professor Woods dear Steve. It is a privilege to me that you are present today. During already 25 years we are collaborating. First with you in Seattle, now in Cincinnati. This collaboration is extremely worthwhile regarding the exchange of members of the staff and students. The scientific value appears from the number of joint publications in important journals. I hope to continue this collaboration. Also the social aspects of life in Seattle were very important.

Zeer geleerde Strubbe, Scheurink en Van Dijk, beste Jan, Anton en Gertjan. Ik wil hier de uitermate prettige samenwerking met jullie noemen. Zonder jullie was er niet uitgekomen wat er uitgekomen is. Niet alleen op wetenschappelijk gebied was de samenwerking zeer goed, maar ook op het sociale vlak, waarbij te denken valt aan de vele congressen en conferenties die we gezamenlijk bijgewoond hebben. Graag wil ik dit continueren. Uiteraard zou ik nog vele andere mensen moeten betrekken in mijn dankwoord. Helaas laat de tijd dat nu niet toe.

Ik heb gezegd.