



De rol van de hersenen bij de regulatie van de energiebalans

Dit artikel is gebaseerd op de onderzoeksresultaten en bevindingen zoals beschreven in het proefschrift van dr. Anne Marie van Opstal (promotie 29 mei 2019, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)¹. Het beschrijft hoe de hersenen de energiebalans reguleren en reageren op de inname van suikers en zoetstoffen.

Dit artikel is verdeeld in drie thema's:

1) regulatie van de energiebalans, 2) invloed van insuline op de regulatie van de energiebalans, en 3) verstoorde regulatie van de energiebalans.

1. Regulatie van de energiebalans

Een goede regulatie van energiebalans en voedingsgedrag is cruciaal voor het behoud van de gezondheid. Een verstoorde energiebalans gaat vaak samen met gezondheidsproblemen zoals obesitas, metabool syndroom en diabetes mellitus type 2²⁻⁸.

Steeds meer wordt erkend dat de hersenen (inclusief neuro-hormonale systemen) van groot belang zijn voor een goede energiebalans¹. De hersenen controleren en reguleren dit globaal binnen een tweetal van processen: 1) **homeostatische** en 2) **hedonische eetregulatie**.

De **homeostatische eetregulatie** (vooral in de hypothalamus) is onder andere betrokken bij de controle van de energiebalans. Zo controleert dit proces wanneer we wel of niet moeten gaan eten, onder meer aan de hand van veranderingen in bloedglucosenuiveaus via de afgifte van insuline. Dit proces zorgt er voor dat we minder gaan eten (via aansturen van verzadiging) wanneer de bloedglucosewaarden toenemen (na voedingsinname) en meer gaan eten (via aansturing van honger) wanneer de bloedglucosewaarde te laag is.

De **hedonische eetregulatie** (het dopaminesysteem; onder andere ventrale tegmentum) is betrokken bij de regulatie van de energiebalans via de aansturing van een sterkere beloningsreactie op de inname van voeding. Zo vind je eten bijvoorbeeld lekkerder (sterkere beloningsreactie) wanneer je meer energie

nodig hebt en dus hongerig bent. Ze zeggen niet voor niets "honger maakt rauwe bonen zoet". Hedonische eetregulatie kan de homeostatische eetregulatie overstemmen, wat kan leiden tot een verstoorde energiebalans. Hierdoor kun je bijvoorbeeld blijven eten uit die zak chips of van die reep chocolade, terwijl je eigenlijk al verzadigd bent. Functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) kan de hersenreacties visualiseren en kwantificeren.

1.1 Hersenreacties na inname van suikers versus energiearme zoetstoffen

Uit verschillende onderzoeken is inmiddels gebleken dat bepaalde delen van onze hersenen anders reageren op de inname van suikers dan op zoetstoffen die geen energie leveren⁹⁻¹⁴.

Bij in totaal 36 gezonde deelnemers (gezond gewicht, in hongerige toestand) zijn met fMRI de hersenreacties gemeten. De hersenactivatie en hersenconnectiviteit betrokken bij homeostatische- en hedonische eetregulatie zijn gemeten vóór de inname van verschillende dranken met suikers (glucose, fructose of sucrose) en zoetstoffen (sucralose, allulose; een energiearme monosacharide), en ook in het kwartier ná de inname. Met de uitzondering van frisdrank (en ander gezoete dranken) worden suikers en zoetstoffen meestal gegeten in combinatie met andere voedingsstoffen zoals vet en eiwit. In een deel van de onderzoeken werden dranken met suikers of zoetstof gebruikt die geen vetten en eiwitten bevatten (te vergelijken met bijvoorbeeld frisdrank). In andere onderzoeken werden shakes/drank gebruikt die naast suikers en zoetstoffen ook vetten en eiwitten bevatten. De resultaten bij beide soorten dranken laten zien dat met name de energetische waarde (en niet de zoete smaak) van belang is voor de hersenactivatie.

Met name de hersengebieden betrokken bij het homeostatische- en hedonische beloningssysteem bleken actiever te zijn vóór de inname van de suikerhoudende dranken in vergelijking met hersenactivatie en connectiviteit ná de inname. Dus het 'hongerige' brein is een stuk actiever (o.a. in de hypothalamus; een gebied betrokken bij het

homeostatische systeem) dan ná de inname van energie uit suikers. Je zou dus kunnen zeggen dat het hongerige brein 'actief' op zoek is naar energie om de energiebalans te behouden. De lagere activatie ná de inname van energie uit suikers wordt geïnterpreteerd als een verzadigings- en beloningsreactie van de hersenen. Ze komen als het ware tot rust na de inname van suikers en zijn minder actief op zoek naar voedingsmiddelen met energie om de honger te stillen. Ook ander onderzoek laat zien dat bepaalde delen van de hersenen (die te maken hebben met de verzadigings- en beloningsreactie) minder actief zijn als we niet hongerig zijn^{9,15}. De hersenactivatie in de hypothalamus (homeostatische eetregulatie) is het sterkst verminderd ná de inname van glucose. Een vergelijkbare hersenreactie was ook te zien voor andere suikers zoals fructose, al dan niet iets vertraagd. Er werd geen verschil gevonden in hersenactivatie in de hypothalamus en ventrale tegmentum (hedonische eetregulatie) vóór en ná de inname van zoetstoffen die géén energie leveren, zoals sucralose.

Samenvattend reageerden hersenen anders op suikers dan op zoetstoffen die geen energie leveren. De grootste verschillen werden gezien in hersengebieden betrokken bij de homeostatische eetregulatie en in mindere mate in gebieden betrokken bij hedonische eetregulatie. Dit betekent dat, wanneer suikers en energiearme zoetstoffen worden geconsumeerd (al dan niet in combinatie met andere voedingsstoffen), het niet zozeer de zoete smaak, maar vooral de energetische waarde is die de hersenreactie bepaalt.

Wat betekent dit voor de praktijk?

Een lastig punt van hersenonderzoek blijft de vertaling naar de praktijk. Het is te voorbarig om deze resultaten te vertalen naar adviezen omtrent eetgedrag. Deels omdat we nog niet genoeg weten over de werking van de hersenen en deels omdat hersenonderzoek in een 'niet-natuurlijke' omgeving plaatsvindt. Er kunnen andere omgevingsfactoren een rol spelen, waardoor de vertaling naar een 'natuurlijke' omgeving lastig wordt. Zo blijft het de vraag of de hersenen hetzelfde reageren wanneer je liggend (zoals in de MRI scanner) of staand/zittend (zoals in de werkelijkheid) een drankje consumeert. Ook kun je je afvragen wat de invloed is van andere producteigenschappen (smaak, textuur, nutriëntensamenstelling) op de reactie van de hersenen.

2. Invloed van insuline op de regulatie van de energiebalans

De afgifte van insuline is een belangrijk signaal voor de homeostatische eetregulatie. Insuline is nodig om glucose vanuit het bloed in de lichaamscellen op te nemen. De homeostatische eetregulatie gebruikt onder andere de bloedglucose- en bloedinsuline-waardes om te bepalen of ons lichaam energie nodig heeft en dus op zoek moet gaan naar eten.

Maar wat gebeurt er als je gaat 'sleutelen' aan de insulinesignalering? Onderzocht werd wat het resultaat is op hersenactivatie in gebieden betrokken bij homeostatische eetregulatie (hypothalamus) bij gezonde deelnemers met een gezond gewicht wanneer er energie (glucose) werd geconsumeerd in combinatie met een insulinenespray. Het bleek dat het gebruik van de insulinenespray de hersenactivatie in de hypothalamus (betrokken bij homeostatische eetregulatie) versterkte. Dr. van Opstal interpreteert dit als een versterkte verzadigingsreactie na de inname van glucose mét de insulinenespray.

Het onderzoek is gedaan met deelnemers met een gezond gewicht (en een normale gereguleerde energiebalans), desalniettemin heeft deze versterkte hersenactiviteit (na glucose inname in combinatie met de insuline nespray) voor hen niet per se een toegevoegde waarde. Echter voor een grote groep mensen met een verstoorde regulatie van de energiebalans (zoals bijvoorbeeld bij diabetes mellitus type 2 en obesitas het geval is) kan dit mogelijk gunstige effecten hebben. Deze groep mensen heeft vaak een verstoorde insuline huishouding^{2-8,25,26}. De gevoeligheid van het lichaam voor insuline is verminderd en/of de productie is verminderd of vertraagd. Verminderde gevoeligheid van de hersenen voor insuline wordt gezien als een reden voor een verstoorde reactie van de homeostatische eetregulatie op de inname van energie, bijvoorbeeld glucose. Het toedienen van insuline kan de (inadequate) hedonische eetreactie verbeteren bij mensen met een verminderde gevoeligheid voor insuline, zoals bij diabetes mellitus type 2 en obesitas soms het geval is.

3. Verstoorde regulatie van de energiebalans en eetgedrag

Een verstoorde energiebalans (en een verstoorde regulatie hiervan in de hersenen) gaat op de lange termijn vaak samen met gezondheidsproblemen zoals obesitas, diabetes mellitus type 2 en anorexia nervosa^{2-8,25,26}. Maar hoe functioneren de hersenen wat betreft de regulatie van dergelijke processen bij mensen met gezondheidsproblemen zoals bijvoorbeeld obesitas?

3.1 Verschillen tussen 'obese' hersenen en 'normale' hersenen

De rol van de hersenen in de regulatie van eetgedrag wordt steeds meer erkend. Hersenonderzoek laat zien dat er verschillen zijn in de hersenactiviteit van bepaalde hersengebieden/processen bij personen met en personen zonder overgewicht/obesitas^{1, 20-24}. Zo blijken bepaalde hersengebieden bij mensen met overgewicht of obesitas een hoger activatiepatroon te vertonen in 'rust' (wanneer ze niets hoefden te doen), wanneer ze naar eten keken en wanneer ze eten proefden, dan bij mensen met een normaal gewicht. Deze gebieden in de hersenen zijn betrokken bij zowel aandachtprocessen (o.a. anterior insula en anterior cingulate cortex) als bij hedonische (beloning) processen en homeostatische eetregulatie (o.a. amygdala, insula, dorsale striatum, prefrontale cortex, hypothalamus). Zo lijkt het er bijvoorbeeld op dat het beloningssysteem bij mensen met overgewicht of obesitas sterker reageert op het zien/proeven van eten dan bij mensen met een gezond gewicht. Zou dit voor een positieve energiebalans kunnen zorgen die op de langere termijn zorgt voor gewichtstoename? Uit de bevindingen zou je kunnen concluderen dat het zien/proeven van eten meer belonend kan werken bij mensen met overgewicht of obesitas²⁰⁻²⁴. Daarnaast lijkt het erop dat de verzadigingsreactie (e.g. in de hypothalamus) bij mensen met overgewicht of obesitas juist minder sterk reageert tijdens het consumeren van calorieën; waardoor je zou kunnen concluderen dat het voor hen dus lastiger is om te stoppen met eten.

Kortom, voor mensen met overgewicht of obesitas is het zien/proeven van eten wellicht meer belonend én daarnaast is het ook nog eens lastiger om te stoppen met eten dan voor mensen met een gezond gewicht. Maar zijn deze verschillen in hersenreacties oorzaak of gevolg van overgewicht of obesitas?

3.2 Wat doet afvallen met de hersenen?

Onderzocht werd wat de gevolgen zijn van afvallen op de hersenactiviteit betrokken bij de homeostatische eetregulatie (e.g. hypothalamus), hedonische circuits en aandacht gerelateerde circuits (e.g. insula, prefrontale cortex) wanneer deelnemers met obesitas in hongerige toestand in de MRI scanner lagen en niets hoefden te doen (ze waren als het ware in 'rust'). Gedurende 8 weken volgden de deelnemers een energiebeperkt dieet. Tijdens deze interventie nam hun lichaamsgewicht gemiddeld met 12.7% af. In het onderzoek werd de hersenactiviteit vóór en ná het afvallen vergeleken.

Wanneer 'hongerige' deelnemers in de MRI scanner lagen en niets hoefden te doen, was onder andere te zien dat gebieden in de hersenen die geassocieerd worden met aandachtsprocessen (o.a. insula, (pre)frontale cortex) minder actief waren na het afvallen dan toen de deelnemers nog een hoger gewicht hadden. Het 'hongerig brein' na afvallen is als het ware minder actief in vergelijking met datzelfde 'hongerige brein' voor het afvallen. Dit zou kunnen betekenen dat het hongerige brein na afvallen minder aandacht besteedt aan voedingsgerelateerde processen zoals het zoeken naar eten in vergelijking met het brein voor het afvallen. De hersenenactivatie in rust is na het afvallen dus anders dan voor het afvallen.

In vergelijking met personen met gezond gewicht zijn de hersenen (in rust) van een persoon met obesitas actiever in gebieden die betrokken zijn bij onder andere de homeostatische en de hedonische eetregulatie. De hersenactiviteit na het afvallen is ook verminderd in vergelijking met de situatie voor het afvallen. Hoewel de data niet direct vergeleken zijn met die van mensen met een gezond gewicht, lijkt het er dus op dat de hersenenactivatie in rust na afvallen verschuift in de richting van hersenactivatie (in rust) van een persoon met gezond gewicht.

4. Conclusie

Al met al is de energie in voedingsmiddelen vooral bepalend voor de hersenactivatie en hersenconnectiviteit (met name) in gebieden die betrokken zijn bij homeostatische eetregulatie en hedonische processen. Daarnaast is aangetoond dat de hersenactiviteit kan worden beïnvloed door insuline signalering en gewichtsverlies.

Hilversum, augustus 2019

Proefschrift:

- 1) van Opstal, A. M. (2019). Functional brain responses in the maintenance of energy balance (Doctoral dissertation)
<https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/73638>

Andere bronnen:

- 2) Ley S, Hamdy O, Mohan V & Hu F. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 383, 1999–2007 (2014).
- 3) Kreijl CF van, Knaap AGAC, Busch MCM, Havelaar AH, Kramers PGN, Kromhout D, Leeuwen FXR van (eds), et al. *Ons eten gemeten. Gezonde voeding en veilig voedsel in Nederland. RIVM-rapport nr. 270555007*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004
- 4) Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T, Anatharaman K, Flatt J-P, Jéquier E. Glycogen storage capacity and the novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *American Journal of Clinical Nutrition* 48 (1988) 240–247
- 5) Hall, K. D., Bemis, T., Brychta, R., Chen, K. Y., Courville, A., Crayner, E. J., ... Yannai, L. (2015). Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell Metabolism*, 22(3), 427–436. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.021
- 6) Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 324–333.
- 7) Hall, K. D. (2017). A review of the carbohydrate–insulin model of obesity. *European journal of clinical nutrition*, 71(3), 323.
- 8) Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *cell*, 104(4), 531-543.
- 9) van Rijn, I., de Graaf, C., & Smeets, P. A. (2015). Tasting calories differentially affects brain activation during hunger and satiety. *Behavioural brain research*, 279, 139-147.
- 10) Frank, G. K., Oberndorfer, T. A., Simmons, A. N., Paulus, M. P., Fudge, J. L., Yang, T. T., & Kaye, W. H. (2008). Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage*, 39(4), 1559-1569.
- 11) Turner, C. E., Byblow, W. D., Stinear, C. M., & Gant, N. (2014). Carbohydrate in the mouth enhances activation of brain circuitry involved in motor performance and sensory perception. *Appetite*, 80, 212-219.
- 12) Chambers, E. S., Bridge, M. W., & Jones, D. A. (2009). Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercise performance and brain activity. *The Journal of physiology*, 587(8), 1779-1794.
- 13) Smeets, P. A., Weijzen, P., de Graaf, C., & Viergever, M. A. (2011). Consumption of caloric and non-caloric versions of a soft drink differentially affects brain activation during tasting. *Neuroimage*, 54(2), 1367-1374.
- 14) Griffioen-Roose, S., Smeets, P. A., Weijzen, P. L., van Rijn, I., van den Bosch, I., & de Graaf, C. (2013). Effect of replacing sugar with non-caloric sweeteners in beverages on the reward value after repeated exposure. *PLoS One*, 8(11).
- 15) Haase, L., Cerf-Ducastel, B., & Murphy, C. (2009). Cortical activation in response to pure taste stimuli during the physiological states of hunger and satiety. *Neuroimage*, 44(3), 1008-1021.
- 16) De Graaf, C. Symposium on 'Nutrition: getting the balance right in 2010' Session 1: Balancing intake and output: food v. exercise Why liquid energy results in overconsumption. *Proc. Nutr. Soc.* 70, 162–170 (2011).
- 17) De Wijk, R., Zijlstra, N., Mars, M., De Graaf, C. & Prinz, J. The effects of food viscosity on bite size, bite effort and food intake. *Physiol Behav.* 95, 527–32 (2008).
- 18) Zijlstra, N., Mars, M., De Wijk, R., Westerterp-Plantenga, M. & De Graaf, C. The effect of viscosity on ad libitum food intake. *Int J Obes (Lond)*. 32, 676–83 (2008).

- 19) Malik, V. S., Pan, A., Willett, W. C. & Hu, F. B. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am. Journal Clin. Nutr.* 98, 1084–102 (2013).
- 20) Kullmann, S., Pape, A. A., Heni, M., Ketterer, C., Schick, F., Häring, H. U., ... & Veit, R. (2012). Functional network connectivity underlying food processing: disturbed salience and visual processing in overweight and obese adults. *Cerebral cortex*, 23(5), 1247-1256.
- 21) García-García, I., Jurado, M. Á., Garolera, M., Segura, B., Sala-Llonch, R., Marqués-Iturria, I., ... & Ariza, M. (2013). Alterations of the salience network in obesity: a resting-state fMRI study. *Human brain mapping*, 34(11), 2786-2797.
- 22) Lips, M. A., Wijngaarden, M. A., van der Grond, J., van Buchem, M. A., de Groot, G. H., Rombouts, S. A., ... & Veer, I. M. (2014). Resting-state functional connectivity of brain regions involved in cognitive control, motivation, and reward is enhanced in obese females. *The American journal of clinical nutrition*, 100(2), 524-531.
- 23) Wijngaarden, M. A., Veer, I. M., Rombouts, S. A. R. B., van Buchem, M. A., Van Dijk, K. W., Pijl, H., & van der Grond, J. (2015). Obesity is marked by distinct functional connectivity in brain networks involved in food reward and salience. *Behavioural brain research*, 287, 127-134.
- 24) Patriarca, L., Magerowski, G., & Alonso-Alonso, M. (2017). Functional neuroimaging in obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(3), 260-265.
- 25) Schwartz, M. W., & Porte, D. (2005). Diabetes, obesity, and the brain. *Science*, 307(5708), 375-379.
- 26) Morton, G. J., Meek, T. H., & Schwartz, M. W. (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 367.

