



Biologie van de eetlust

OVER DE HORMONEN LEPTINE EN GHRELIN

In 2022 had volgens de Wereldgezondheidsorganisatie 43% van de wereldbevolking overgewicht en werd 16% van de volwassenen geclassificeerd als obees. Obesitas is een complexe, chronische ziekte die direct en indirect bijdraagt aan de ontwikkeling van uiteenlopende gezondheidsproblemen die gepaard kunnen gaan met een verminderde levenskwaliteit en invaliditeit. Met obesitas samenhangende cardiometabole ziekten behoren bovendien wereldwijd tot de meest voorkomende doodsoorzaken.¹

EEN VERSTOORDE ENERGIE-INNAME speelt een centrale rol in het ontstaan en voortbestaan van obesitas. Het lichaamsgewicht wordt gereguleerd door een complex samenspel van perifere en centrale factoren. Een goed functionerende eetlustregulatie is essentieel voor een gezond evenwicht in de energiehuishouding en de metabole gezondheid. Deze regulatie wordt grotendeels aangestuurd vanuit de hersenen, in het bijzonder door de hypothalamus en de hersenstam. De arcuate nucleus (ARC) in de hypothalamus ontvangt signalen uit perifere organen in het lichaam via circulerende hormonen. Twee sleutelhormonen hierin zijn leptine en ghreline. Zij koppelen de voedings-toestand van het lichaam terug naar de hersenen waar ze via activatie van respectievelijk de leptine- en ghrelinereceptor in de hypothalamus inwerken op verschillende zenuwcellen. Zo stimuleren de orexigene neuropeptiden agouti-related peptide (AgRP) en neuropeptide Y (NPY) de eetlust, terwijl de anorexigene neuropeptiden cocaine- en amphetamine-regulated transcript (CART) en

ILSE VAN BLADEL
orthomoleculair therapeut en vitaliteitscoach

pro-opiomelanocortine (POMC) het hongergevoel remmen.^{2,3}

Regulatie van eetlust

Simpel gezegd, functioneren leptine en ghreline als tegenhangers in de regulatie van de eetlust. Ghreline is een snelwerkend hormoon dat voornamelijk in de maag wordt geproduceerd en als het ware groen licht geeft om te gaan eten. Leptine wordt vooral uitgescheiden door vetweefsel en signaleert aan de hersenen dat er voldoende energie beschikbaar is; het is het rode licht dat aangeeft te stoppen met eten. Wanneer deze signalen goed op elkaar zijn afgestemd, is de energie-inname in balans met het energieverbruik, verloopt de energiehuishouding efficiënt en blijft de metabole balans behouden. Zo kan een gezond lichaamsgewicht jarenlang stabiel blijven. Bij mensen met overgewicht of obesitas is deze

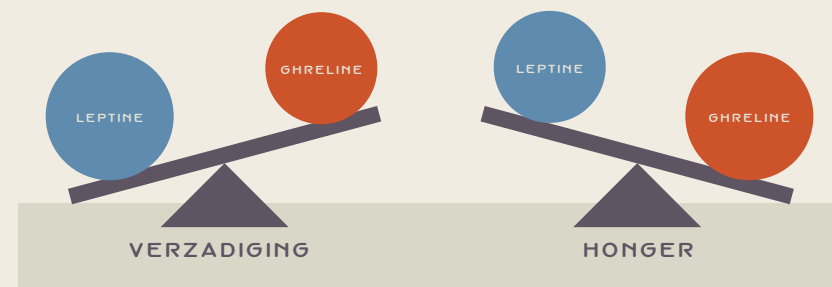
balans echter verstoord: zowel het leptine- als het ghrelinesysteem reageert minder adequaat.^{2,4}

Leptine: het verzadigingshormoon

Leptine wordt dus voornamelijk geproduceerd door vetweefsel, en in kleinere hoeveelheden ook in de maag, het borstklierweefsel, de placenta en het hart. Via het bloed bereikt het verzadigingshormoon de hersenen, waar het zich bindt aan receptoren, onder meer de Ob-Rb of LEPRb-receptor in de hypothalamus. Daarnaast wordt de leptinereceptor tot expressie gebracht in andere weefsels, zoals de bloedvaten, maag en placenta. Wanneer leptine zich bindt aan zijn receptor in de ARC, remt dit de eetlustopwekkende signalen en activeert het de verzadigingssignalen. Bij vasten gebeurt precies het omgekeerde.^{2,4} Leptine-afgifte aan de circulatie gebeurt in verhouding tot de vetmassa: hoe groter de vetreserves, hoe hoger de leptinespiegels. Bij mensen met een hoger BMI en een verhoogd vetpercentage zijn de serum- en plasmaleptinespiegels dan ook verhoogd. Bovendien kan leptine vanuit het plasma de bloed-hersenbarrière passeren en blijken leptinespiegels in het hersenvocht te correleren met de BMI.^{2,3,4}

Leptineresistentie

Bij de meeste mensen met obesitas zou je een leptinetekort verwacht



ten, maar is er sprake van leptineresistentie: het lichaam maakt voldoende leptine aan, maar reageert onvoldoende op het verzadigings-signaal. Hierdoor blijven eetlustremmende effecten uit, ondanks verhoogde leptinespiegels, wat leidt tot aanhoudende honger, overeten en gewichtstoename. Tot voor kort werd gedacht dat leptineresistentie vooral het gevolg was van een verminderde transportcapaciteit van leptine over de bloed-hersenbarrière, maar die hypothese blijkt onjuist. Recente inzichten wijzen op een verstoorde intracellulaire signaaloverdracht als belangrijkste oorzaak. Hierbij spelen onder andere een afwijkende verwerking of een verminderde activiteit van signaalmoleculen zoals *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) en *histone deacetylase 5* (HDAC5) een rol. Slechts een klein deel van de obesitasgevallen - minder dan 5% - is toe te schrijven aan mutaties in het leptine- of leptinereceptorgen.^{2,3}

Ghreline: het hongers hormoon

Ghreline is het enige bekende perifere hormoon met een krachtige eetlustopwekkende werking en wordt daarom vaak het 'hongerhormoon' genoemd. Het wordt voornamelijk geproduceerd in de maagwand, maar is ook in kleinere hoeveelheden aanwezig in het maagdarmkanaal, de pancreas, de eierstokken en de bijnierschors. Ghreline beïnvloedt het centrale zenuwstelsel via twee routes: direct via de bloedbaan en indirect via de nervus vagus. Het hormoon bindt aan de GHSR1a-receptor, die tot expressie komt in onder meer de hypothalamus, area postrema en op afferente vezels van de nervus vagus. Via deze routes bereikt het de nucleus tractus solitarius, van waaruit signalen naar de hypothalamus wor-

den gestuurd. Beide paden dragen bij aan de eetluststimulerende werking van ghreline. Ghreline wordt uitgescheiden vlak voor de maaltijd, stijgt bij calorie-tekort en daalt na voedselinname. Naast zijn rol in eetlustregulatie stimuleert ghreline de afgifte van groeihormoon, adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en prolactine, bevordert het vetopslag via verhoogde lipogenese en verminderde vetverbranding. Ook heeft het invloed op spier- en botstofwisseling en op cardiovasculaire bescherming.^{2,3}

Ghrelineresistentie

Net als bij leptine kunnen ook bij ghreline verstoringen optreden, zoals verhoogde spiegels of een verminderde gevoeligheid - ghrelineresistentie - die leiden tot een toegenomen hongergevoel en ontregelde eetlust. Ghreline vertoont een omgekeerde relatie met BMI: bij mensen met obesitas zijn de ghrelinespiegels doorgaans verlaagd, terwijl de gevoeligheid van het systeem is verminderd. Dit werd aanvankelijk als een beschermend mechanisme gezien, maar het blijkt onvoldoende om gewichtstoename te voorkomen. Factoren die hieraan bijdragen, zijn onder meer een verminderde doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière en een verstoorde signaaltransmissie naar orexigene neuronen zoals NPY en AgRP. Gewichtsverlies kan deze resistentie deels herstellen. Ook is de postprandiale ghreline-afname bij mensen met obesitas minder uitgesproken, wat bijdraagt aan een verstoorde verzadigingsrespons. Opvallend is dat ghrelinespiegels juist verhoogd zijn bij patiënten met anorexia. Genetische variaties in het ghreline-GHSR-systeem kunnen de signaaltransmissie beïnvloeden. Zo komt het Leu72Met-polymorfisme

in het *GHRL*-gen in sommige populaties bij 10-20% van de mensen voor en wordt de zeldzamere -151C/T-variant in de promotorregio van het *GHSR*-gen vaker aangetroffen bij mensen met obesitas.^{2,3}

Effecten van voeding

Het moge duidelijk zijn dat voeding een aanzienlijke invloed heeft op de leptine- en ghrelinespiegels en daarmee op het gevoel van honger en verzadiging. Het gaat daarbij niet alleen om de hoeveelheid, maar ook om de samenstelling en timing van voedselinname. Overvoeding leidt bij gezonde personen tot een verhoogde leptine-expressie in vetcellen en tot hogere leptinespiegels in het bloed. Vasten - gedurende 20 tot 72 uur - veroorzaakt een duidelijke daling van leptine-mRNA in adipocyten en van serumleptinespiegels, waarbij deze afname sterker is bij magere dan bij obese personen. Wordt er vervolgens weer gegeten, dan stijgen de leptinespiegels weer en keren ze binnen 24 uur terug naar het uitgangsniveau. Voor ghreline geldt het tegenovergestelde patroon: tijdens vasten stijgt de plasmaconcentratie, met een bijna verdubbeling net vóór elke maaltijd - een piek die nauw samenhangt met het subjectieve hongergevoel. Binnen één tot twee uur na voedselinname daalt de ghrelinespiegel. De mate en snelheid van deze daling hangen sterk samen met de macronutriëntensamenstelling van de maaltijd. Koolhydraten onderdrukken ghreline het snelst, maar dit effect is vaak kortdurend en kan gevolgd worden door een reboundstijging ('overshoot'). Eiwitten verlagen ghreline langduriger en geven een sterker verzadigingsgevoel, ongeacht de eiwitbron. Vetten hebben het minste effect op ghrelinedaling per calorie. Ook leptine reageert verschillend op macronutriënten. Vetarme, koolhydraatrijke maaltijden verhogen de circulerende leptinespiegels sterker dan vetrijke, koolhydraatarme voeding. Vetrijk eten verlaagt bovendien de 24-uurs leptinespiegels ten opzichte van koolhydraatrijke maaltijden. Eiwitinnname lijkt weinig invloed te hebben op de lepti-



nespiegel. Deze bevindingen ondersteunen het belang van de kwaliteit én samenstelling van voeding bij het ondersteunen van de hormonale regulatie van honger en verzadiging.

Leptine als ontstekingsmodulator
Leptine speelt tevens een belangrijke rol als regulator van het immuunsysteem. Het hormoon stimuleert de activatie, overleving en migratie van aangeboren immuuncellen zoals monocytten, neutrofielen en natural killer-cellen, en bevordert de productie van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder IL-6 en TNF-α. Binnen het adaptieve immuunsysteem ondersteunt leptine de differentiatie van Th1- en Th17-cellen, terwijl het de werking van regulatoire T-cellen onderdrukt. Bij mensen met reumatoïde artritis (RA) zijn leptinespiegels verhoogd in zowel bloed als synoviaal vocht, onafhankelijk van de BMI. Het risico op het ontwikkelen van matige tot ernstige RA is echter hoger bij obese patiënten dan bij niet-obese personen. Verschillende studies tonen daarbij een verband tussen leptinespiegels en ziekteactiviteit. In het synovium activeert leptine chondrocyten en synoviale fibroblasten tot de productie van matrixafbrekende enzymen, pro-inflammatoire mediators en adhesiemoleculen. Daarnaast bevordert het de migratie van immuuncellen naar het gewricht en draagt het bij aan kraakbeen- en botafbraak. Leptine wordt dan ook gezien als een cruciale modulator van gewrichtsontsteking. Omgekeerd kan chronische ontsteking – of die nu voortkomt uit auto-immuunziekten, infecties of een verstoord microbiom (dysbiose) – ook de leptinerespons verstoren en bijdragen aan leptineresistentie. Dit bemoeilijkt gewichtsbeheersing

en kan zo een oorzaak van obesitas zijn.^{5,6}

Obesitasgerelateerde kanker
Overgewicht en obesitas worden ook in verband gebracht met een verhoogd risico op bepaalde vormen van kanker met wit vetweefsel in de hoofdrol. Dit endocrien en metabool actief orgaan zorgt voor hoge leptinespiegels met een effect op processen zoals ontsteking, insulineresistentie en ook tumorgroei. Zodra leptine zich bindt aan de ObR-receptor op de lichaamscellen, beïnvloedt het een reeks biologische processen die betrokken zijn bij de ontwikkeling en groei van kankercellen; te weten celgroei (proliferatie), vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese), uitzaaiing (metastase) en weerstand tegen chemotherapie. Leptine werkt via verschillende signaalroutes in het lichaam, waaronder de bekende JAK/STAT3- en PI3K/AKT-pathways, die ook betrokken zijn bij kankervorming. Daarnaast is er sprake van interactie met andere receptoren en groeifactoren, zoals IL-6R, VEGFR, IGF1R en EGFR, die samen de groei en overleving van tumorcellen kunnen stimuleren. In verschillende onderzoeken zijn verhoogde leptinespiegels of een hogere expressie van de leptine-receptor dan ook geassocieerd met een groter risico op, of snellere progressie van, onder andere borstkanker, endometriumkanker, longkanker, colorectale kanker en glioblastomen.⁷

Het circadiaans ritme
Er blijkt tevens een nauwe en complexe relatie te zijn tussen slaap, het circadiaans ritme en de regulatie van eetlust. Het circadiaans ritme coördineert, via centrale en perifere klokken, verschillende me-

tabolische processen en beïnvloedt de gevoeligheid van de leptinereceptor (LEPRb) in de hypothalamus. Verstoringen van dit ritme, zoals bij slaapttekort, ploegendienst of jetlag, kunnen leiden tot leptineresistentie en daarmee de eetlust en het risico op gewichtstoename beïnvloeden. Acuut slaapttekort verstoort de hormoonspiegels van onder meer leptine, ghreline en adiponectine, wat de eetlustregulatie en vetopslag negatief kan beïnvloeden. De stijging van ghreline zorgt bijvoorbeeld voor een grotere behoefte aan calorierijk voedsel. Deze effecten blijken deels afhankelijk van geslacht en lichaamsgewicht.^{6,8}

Leptine en stress
Leptine lijkt tot slot ook een gevoelige biomarker voor neuro-endocriene stress, waarbij de leptinespiegels dalen na acute fysieke of psychologische stress. De daling is het duidelijkst bij mensen met een normaal gewicht, terwijl bij mensen met overgewicht geen significante verandering wordt gevonden. Een mogelijke verklaring hiervoor is leptineresistentie bij personen met overgewicht. Daarnaast blijken vrouwen na een stressvolle gebeurtenis een grotere variatie in leptineniveaus te hebben dan mannen, mogelijk als gevolg van een andere verdeling van wit vetweefsel, de voornaamste producent van leptine. Vrouwen hebben minder visceraal vetweefsel, maar meer subcutaan vetweefsel dan mannen. Subcutaan vetweefsel produceert meer leptine dan visceraal vetweefsel. De afname van leptine na acute stress kan de voedselinname bevorderen en chronische stress kan zo de weg naar de ontwikkeling van obesitas bevorderen.⁹

Aanpak eetlustregulatie
Het herstellen van een verstoorde balans tussen leptine en ghreline vraagt om een geïntegreerde aanpak waarin voeding en leefstijl samenkomen. Eiwitrijke maaltijden zijn hierbij essentieel: ze helpen ghreline langduriger te onderdrukken, bevorderen verzadiging en ondersteunen stabiele bloedsuikerspiegels. Daarentegen dragen voedingspatronen die rijk zijn aan verzadigde vetten, omega-6-vetzuren en toegevoegde suikers (zoals fructose en

sucrose), en tegelijk arm aan eiwitten, bij aan hormonale ontregeling en toename van vetmassa. Voor het verbeteren van leptinegevoeligheid zijn meerdere pijlers relevant: naast gewichtsreductie blijken ook anti-inflammatoire voeding en regelmatige beweging belangrijke ondersteuners. *Time-restricted eating* (tijdgebonden eten) kan bovendien bijdragen aan een gunstiger hormonaal profiel, door het versterken van natuurlijke ritmes en metaboolse flexibiliteit.

Minstens zo belangrijk zijn stressmanagement en slaapoptimalisatie als therapeutische interventies. Chronische stress en slaapttekort verstoren het hormonale evenwicht tussen leptine en ghreline, verhogen de drang naar energie- en suikerrijk voedsel en bevorderen gewichtstoename. Een aanpak die voeding, beweging, ontspanning en herstel in onderlinge samenhang benadert, biedt dan ook de meeste kans op duurzame verbetering van eetlustregulatie en metabole gezondheid.¹⁰

REFERENTIES

1. World Health Organization (2024 March 1). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Skoracka K, Hryhorowicz S, Schulz P, et al. The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity. *Peptides*. 2025 Apr;186:171367.
3. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007 Jan;8(1):21-34.
4. Liu Z, Xiao T, Liu H. Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. *Front Neurosci*. 2023 Oct 31;17:1238528.
5. Tsuchiya H, Fujio K. Emerging role of leptin in joint inflammation and destruction. *Immunol Med*. 2022 Mar;45(1):27-34.
6. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, et al. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 16;21(16):5887.
7. Caruso A, Gelsomino L, Panza S, et al. Leptin: A Heavyweight Player in Obesity-Related Cancers. *Biomolecules*. 2023 Jul 6;13(7):1084.
8. van Egmond LT, Meth EMS, Engström J, et al. Effects of acute sleep loss on leptin, ghrelin, and adiponectin in adults with healthy weight and obesity: A laboratory study. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Mar;31(3):635-641.
9. Bouillon-Minois JB, Trousselard M, Thivel D, et al. Leptin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Sep 24;13(10):3350.
10. Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, et al. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 24;12:749050