



Hoe kunnen we de obesitas-epidemie verklaren?

Jean-Paul Thissen

1. Kliniekhoofd, afdeling Endocrinologie en Voeding, Clin. univ. St.-Luc, Brussel

2. Gewoon hoogleraar, Instituut voor Experimenteel en Klinisch Onderzoek, Pool Endocrinologie, Diabetologie en Voeding, Faculteit Geneeskunde, Sector Gezondheidswetenschappen, UCLouvain



Obesitas is een complexe en multifactoriële ziekte (1). Het is het resultaat van een interactie tussen genetische en omgevingsfactoren. Deze leiden tot een chronisch gebrek aan evenwicht tussen energie-inname en -uitgave, waarbij het energie-overschot zich ophoopt in de vorm van triglyceriden, voornamelijk in het vetweefsel (2). Obesitas is dus het resultaat van een verandering in de energiehomeostase. In de afgelopen 40 jaar is de prevalentie van zwaarlijvigheid wereldwijd verdubbeld (3). Prognoses schatten dat 20% van de wereldbevolking, oftewel een miljard mensen, in 2025 zwaarlijvig zal zijn. Geen bevolking ter wereld of leeftijdsgroep wordt gespaard. Deze epidemie veroorzaakt talrijke comorbiditeiten die de levensverwachting kunnen verkorten. Tegelijkertijd veroorzaakt het een verminderde productiviteit en verhoogt het de kosten voor de gezondheidszorg. Deze synthese heeft als doel twee vragen te beantwoorden: ten eerste, wat zijn de oorzaken van deze epidemie? En ten tweede, waarom krijgen alleen bepaalde patiënten hiermee te maken?



Oorzaken van de obesitas-epidemie

Het is onwaarschijnlijk dat de klassieke genetica de toegenomen prevalentie van obesitas in de afgelopen decennia kan verklaren. Want inderdaad, onze genen zijn in zo'n korte tijd niet veranderd. Veel studies wijzen echter op veranderingen in onze omgeving als de belangrijkste motoren voor deze epidemie (4). De energie-uitgaven voor lichaamsbeweging als gevolg van werk, reizen en vrije tijd zijn namelijk gedaald. Deze veranderingen zijn het gevolg van de industrialisatie van onze samenlevingen, de ontwikkeling van het gemotoriseerde vervoer en de toenemende verstedelijking van de leefomgeving (5, 6). Tegelijkertijd is de calorie-inname toegenomen als gevolg van de vele veranderingen in onze voeding, waardoor een obesogene omgeving is ontstaan (7, 8). Het wijdverbreide gebruik van sterk bewerkte voedingsmiddelen, gezoete dranken en fastfood heeft bijgedragen tot de ontwikkeling van een heel smakelijk en energierijk dieet (kilocalorieën/100g voedsel). De toegenomen porties (9) en de permanente toegang tot een breed scala van gevarieerde levensmiddelen hebben deze tendens nog versterkt.

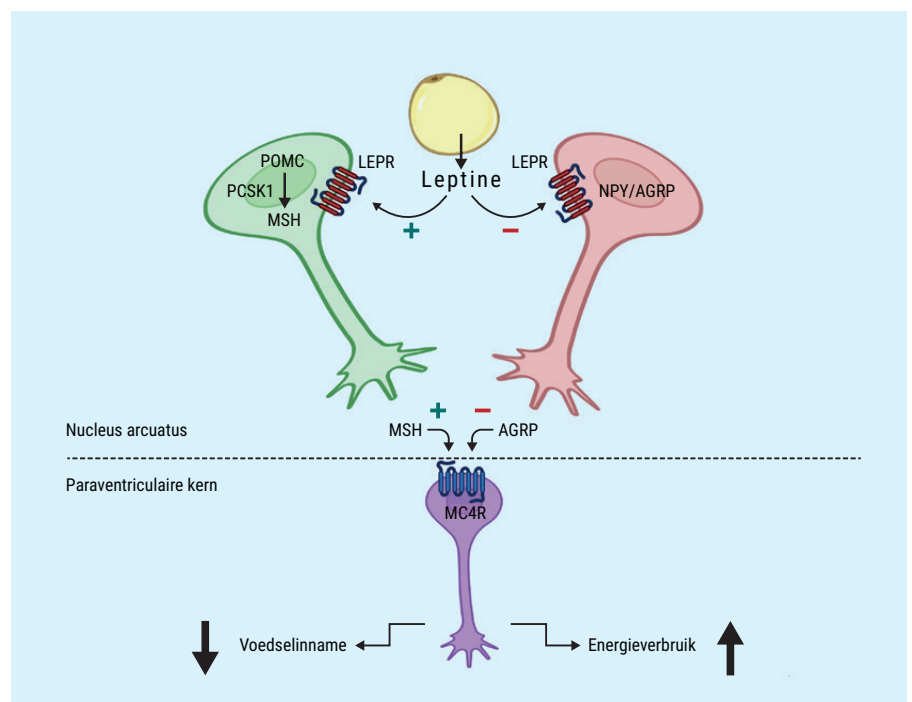
In deze situatie worden de homeostatische mechanismen die de stabiliteit van het lichaamsgewicht waarborgen, uitgeschakeld. Het circuit voor leptine-melanocortine in de nucleus arcuatus van de hypothalamus is verantwoordelijk voor het handhaven van een relatief stabiel lichaamsgewicht in de tijd (10) (**Figuur 1**). Het past de voedselinname en de energie-uitgaven aan volgens de in het vetweefsel opgebouwde energiereserves. Heel smakelijke voeding brengt dit systeem uit balans. Dit soort voeding wekt een hedonistische honger op, gedicteerd door het beloningscircuit in het limbische systeem. Dit gaat zo ver dat de homeostatische honger die door het circuit voor leptine-melanocortine van de hypothalamus wordt gecontroleerd, terzijde wordt geschoven. Dit werkt een onbalans op het vlak van energie in de hand, die tot gewichtstoename leidt (11) (**Figuur 2**). Een beperkt maar chronisch gebrek aan energie verklaart duidelijk de gewichtstoename die in de loop der jaren bij de meeste zwaarlijvige personen wordt waargenomen.

Voorals vetconsumptie speelt een belangrijke rol in deze obesogene omgeving. Vetten zorgen grotendeels voor de smakelijkheid van voedsel omdat ze het zo smeugig maken. Ze geven een hoge calorische dichtheid aan levensmiddelen die er rijk aan zijn. Ten slotte veroorzaken ze geen eigen oxidatie, in tegenstelling tot andere macronutriënten (12). Een vetrijk dieet met weinig groenten, d.w.z. met een hoge energiedichtheid, wordt in verband gebracht met een hogere spontane calorie-inname en dus gewichtstoename (13, 14). Ultrabewerkte levensmiddelen (pizza, koekjes, snacks, vleeswaren, enz.) hebben alle kenmerken om overconsumptie ervan in de hand te werken (15): hun hoge vetgehalte, toegevoegde suikers en zout en hun lage gehalte aan vezels, eiwitten en micronutriënten maken ze heel smakelijk en geven ze een grote energiedichtheid. Bovendien kunnen ze dankzij de industriële productie ervan tegen een lage prijs worden verkocht, waardoor de consumptie ervan, vooral door de

lagere sociaaleconomische klassen, nog toeneemt (16). De consumptie van toegevoegde suikers, met name gezoete dranken, draagt waarschijnlijk bij tot de obesitas-epidemie (17). Deze worden namelijk gekenmerkt door een hoge glykemische belasting maar leveren een geringe verzadiging op. Hun consumptie wordt gestimuleerd door dorst en niet door een tekort aan energie. Ten slotte werken ze de aantrekkingskracht van of zelfs verslaving aan zoetheit in de hand en vervangen ze vaak voeding met een hoge voedingswaarde. Veel factoren kunnen indirect de mechanismen veranderen die ons eetgedrag reguleren (**Figuur 3**). Aangezien dit wordt geregeld in gebieden van de hersenen (hypothalamus, hersenstam, limbisch systeem) die buiten ons bewustzijn liggen, zijn ze moeilijk te herkennen door de persoon in kwestie. Zo is de laatste jaren gewezen op de rol van jeugdtrauma, psychosociale stress (18), slaaptekort (19) en verstoringen van het nycthemerale ritme (20) bij gewichtstoename.

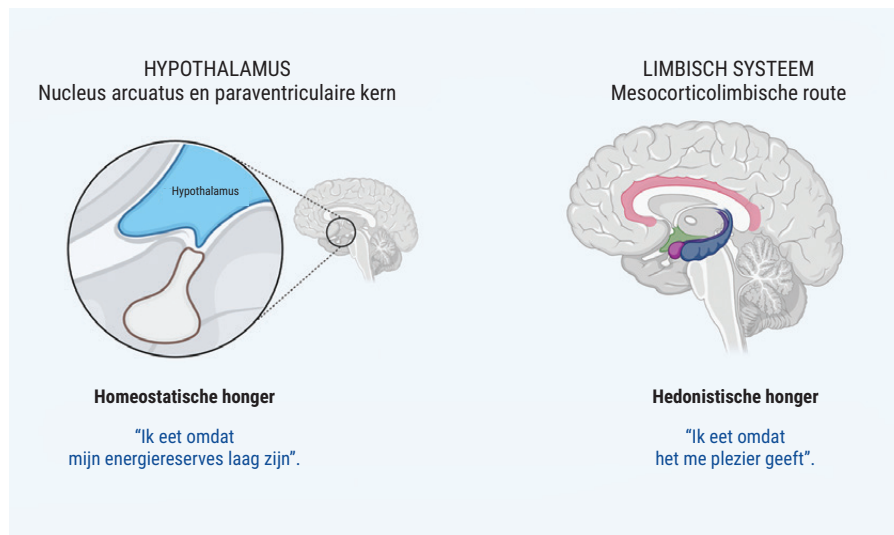
Figuur 1:

Circuit voor leptine-melanocortine. Door vetweefsel geproduceerde leptine stimuleert de productie van pro-opiomelanocortine (POMC). Bij splitsing van POMC door het proconvertase-enzym subtilisine/kexine 1 (PCSK1) komt melanocortine (α -MSH) vrij. Binding van α -MSH aan de melanocortine-4-receptor (MC4R) remt de voedselinname en stimuleert het energieverbruik. Leptine daarentegen remt de productie van agouti-gerelateerd eiwit (AgRP), een antagonist van de MC4R-receptor.



Figuur 2:

Homeostatische vs. hedonistische honger. De obesogene omgeving zorgt ervoor dat de hedonistische honger de homeostatische honger verdringt.



De rol van andere factoren, zoals de darm-microbiota [21], bruin vetweefsel en bepaalde hormoonontregelaars [22], is aangetoond in preklinische modellen en wordt onderzocht bij de mens. De mogelijkheid van intra-uteriene programmering van zwaarlijvigheid heeft bijzondere aandacht gekregen [23].

In verschillende epidemiologische studies wordt een laag geboortegewicht als gevolg van ondervoeding tijdens het intra-uteriene leven in verband gebracht met een verhoogd risico op zwaarlijvigheid op volwassen leeftijd [24]. Bij dit *thrifty phenotype* zouden epigenetische mechanismen betrokken kunnen

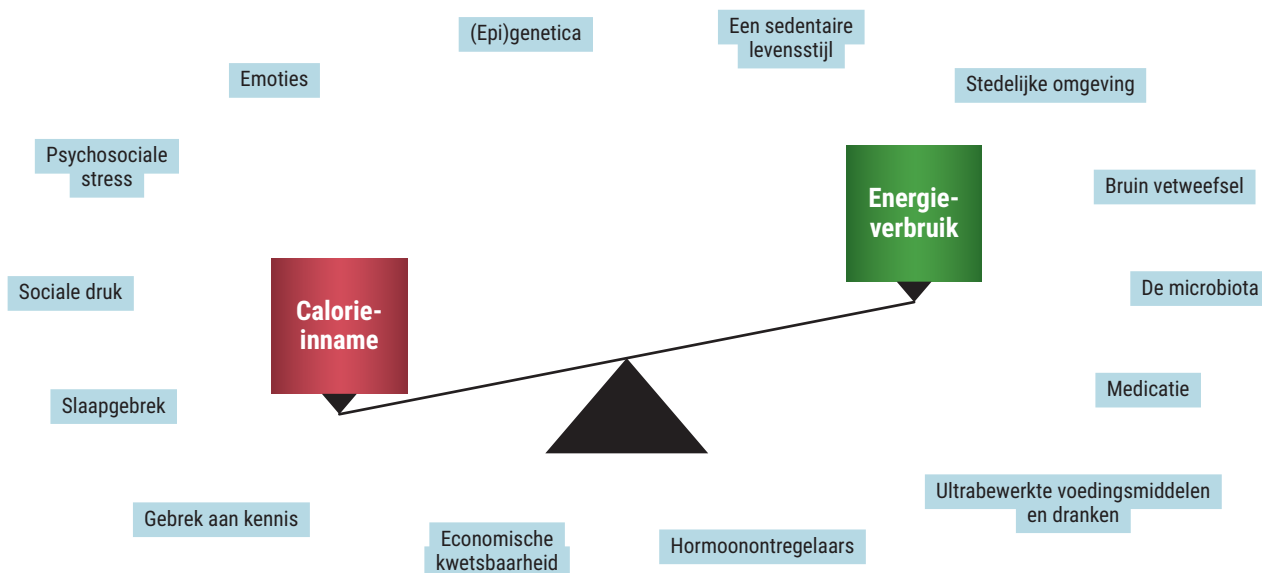
zijn. Hetzelfde geldt bij zwaarlijvigheid van de moeder vóór de zwangerschap of een aanzienlijke gewichtstoename tijdens de zwangerschap, die ook een verhoogd risico op overgewicht op volwassen leeftijd met zich meebrengen. Dit zou kunnen bijdragen tot een transgeneratiele overdracht van zwaarlijvigheid. Meer in het algemeen beïnvloeden verscheidene kenmerken van de voeding tijdens de kinderjaren het risico op zwaarlijvigheid op volwassen leeftijd (gebrek aan borstvoeding, snelle gewichtstoename tussen 2 en 6 jaar, vroege terugkeer van adipositas) [25, 26]. Ten slotte worden stoppen met roken, het innemen van bepaalde medicijnen, vooral psychotrope geneesmiddelen, of de menopauze vaak in verband gebracht met gewichtstoename, maar ze spelen geen grote rol in de huidige obesitas-epidemie.

Als zwaarlijvigheid eenmaal wordt bereikt, heeft het de neiging zich te handhaven, omdat het lichaam het bereikte gewicht verdedigt (*set-point-theorie*). Zwaarlijvige patiënten 'verdedigen' hun gewicht met dezelfde intensiteit als proefpersonen met een normaal gewicht [27]. Deze verdediging van het lichaamsgewicht wordt gedeeltelijk toegeschreven aan bepaalde hormonale

Figuur 3:

Factoren die de energie-onbalans beïnvloeden.

Er zijn heel wat factoren die direct of indirect de energiebalans beïnvloeden en tot gewichtstoename kunnen leiden.





reacties, met name een afname van leptine en een toename van ghreline, die verantwoordelijk zijn voor het stimuleren van de eetlust en het verminderen van de energie-uitgaven. Daardoor wordt gewichtstoename in de hand gewerkt. Het is bijzonder frustrerend om op te merken dat, hoewel gewichtstoename in de hand wordt gewerkt door blootstelling aan een reeks omgevingsfactoren, het simpelweg wegnemen van de blootstelling aan deze factoren waarschijnlijk niet zal leiden tot een correctie van de adipositas eens deze zich heeft ontwikkeld. In de plaats daarvan maakt het homeostasesysteem voor energie dat is gereset voor een hoog gewicht, vetweefsel relatief resistent tegen interventies op het vlak van voeding en levensstijl [4]. De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor gewichtstoename verschillen dus waarschijnlijk van die die bijdragen tot het behoud ervan.

Gevoeligheid voor obesitas

Hoewel de genetica de obesitas-epidemie niet kan verklaren, kunnen we er wel deels mee begrijpen waarom sommige mensen zwaarlijvig worden terwijl anderen relatief beschermd lijken. De rol van de genetica bij de ontwikkeling van zwaarlijvigheid werd aanvankelijk aangetoond in studies bij tweelingen en geadopteerde kinderen. De erfelijkheid van het lichaamsgewicht wordt geschat op 40 tot 70% [28].

Door de kenmerken van het circuit voor leptine-melanocortine te bepalen, werd 'monogene' obesitas ontdekt. Dit is het rechtstreekse gevolg van mutaties in genen die coderen voor eiwitten die bij dit circuit betrokken zijn, waaronder leptine, de receptor daarvan (LEPR), pro-opiomelanocortine (POMC), proconvertase-subtilisine/kexine 1 (PCSK1) en de melanocortine (α -MSH)-type 4-receptor (MC4R) [29] (**Figuur 1**). Monogene obesitas wordt gekenmerkt door een heel vroeg begin (vóór 18 maanden) en een hoge ernst. Het risico is groter bij inteelt. Het gaat bijna altijd gepaard met hyperfagie. Het ontwikkelt zich in alle omgevingen. Afgezien van mutaties in MC4R, die worden aangetroffen in 5% van de gevallen van ernstige obesitas bij kinderen, komen mutaties die verantwoordelijk zijn voor

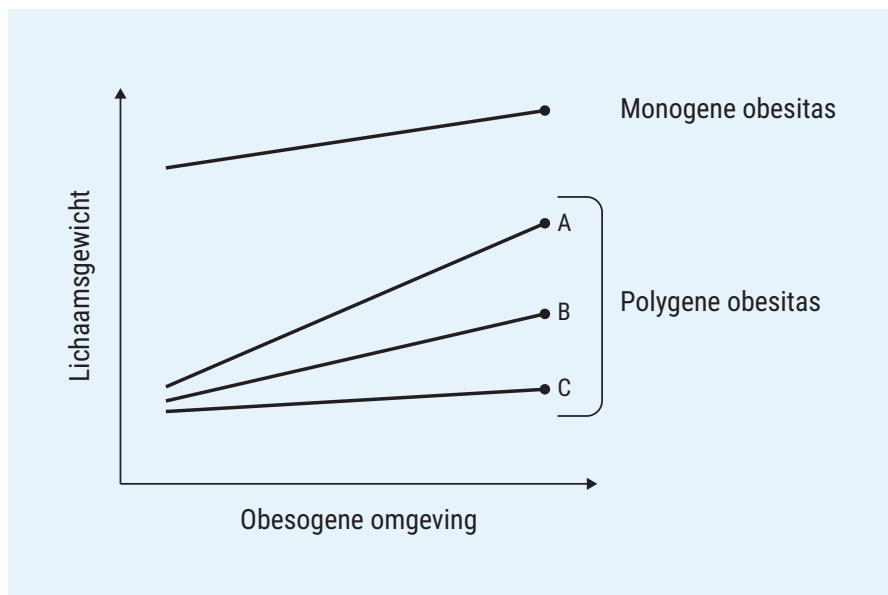
Figuur 4:

Monogene versus polygene zwaarlijvigheid.

A. Sterke genetische aanleg (polygene score met hoog risico)

B. Matige genetische aanleg (polygene score met gemiddeld risico)

C. Zwakke genetische aanleg (polygene score met zwak risico)



monogene obesitas heel zelden voor. Het is echter van groot belang dat ze worden geïdentificeerd omdat in sommige gevallen een etiologische behandeling kan worden voorgesteld. Naast injectie van leptine bij het enorm beperkte aantal leptine-deficiënte patiënten is onlangs door de *Food and Drug Administration* een therapie met een MC4R-agonist (setmelanotide) goedgekeurd voor de behandeling van monogene obesitas als gevolg van een mutatie in het gen dat codeert voor LEPR, POMC of PCSK1 [30].

Gewone zwaarlijvigheid is niet monogeen, maar polygeen [31] (**Figuur 4**). Het wordt niet in verband gebracht met een leptinetekort, maar met weerstand tegen de werking van dit hormoon. Bij polygene obesitas zorgt een groot aantal genetische varianten voor een grotere of kleinere gevoeligheid voor het ontwikkelen van obesitas. Die gevoeligheid voor obesitas wordt vooral duidelijk als de omgeving obesogeen is. Gewone zwaarlijvigheid is dus het resultaat van een interactie tussen gevoelige genen en omgevingsfactoren, met name voeding [32]. Het gen dat het nauwst verbonden is met het risico op zwaarlijvigheid

is het FTO-gen (*fat mass and obesity associated gene*). Een polymorfisme in het eerste intron van dit gen (SNP rs9939609) komt voor bij 16% van de homozygote volwassenen en geeft een verhoogd risico op obesitas (x 1,67). Hoewel deze variant in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op gewichtstoename, gaat het slechts om een 'gevoeligheid voor'. Regelmatige lichaamsbeweging en een gezond dieet kunnen het risico op zwaarlijvigheid met 30-40% terugdringen. Tot op vandaag zijn in *Genome-Wide Association Studies* meer dan 1.000 loci geïdentificeerd die verband houden met zwaarlijvigheid, waarvan de meeste tot uiting komen in de hersenen. Op basis van alle bekende genetische varianten kan een polygene risicoscore voor zwaarlijvigheid worden berekend. Er wordt op volwassen leeftijd een verschil van 8 tot 13kg waargenomen tussen proefpersonen met de hoogste en de laagste score [33]. Degenen met een hoge score hebben een 4 keer zo groot risico op morbide obesitas vergeleken met de proefpersonen met de laagste score. De voorspellende waarde van deze polygene score is echter nog altijd heel laag [31]. De oorsprong van deze varianten ligt in de

druk van de omgeving. Deze genetische varianten werden waarschijnlijk door de evolutie geselecteerd om een groot vermogen te creëren om de cyclische hongersneden door te komen die de hele geschiedenis van de menselijke soort zijn voorgekomen [34]. Hoewel ze nuttig zijn in tijden van schaarste, wanneer ze een duidelijk voordeel opleveren voor wie ze bezit (*thrifty genotype*), blijken deze genetische varianten die de opslag van energie in de hand werken, schadelijk te zijn in ons obesogene milieu. Recente studies suggereren dat monogene en polygene obesitas deel kunnen uitmaken van een continuüm. Mutaties in MC4R zouden dus een weerstandig effect kunnen hebben [35], waardoor de receptor in toenemende mate disfunctioneert, wat leidt tot polygene obesitas in de mildste vorm en tot monogene obesitas in de ernstigste vorm.

Naast mono- en polygene vormen van obesitas wordt een speciale plaats ingenomen door syndromale obesitas, waarvan de bekendste vorm het prader-willie-syndroom is [36, 37]. Dit syndroom is het gevolg van het verlies van expressie van vaderlijke genen in de regio 15q11-q13. Obesitas wordt in verband gebracht met neurologische ontwikkelingsachterstand, hormonale tekorten en orgaanafwijkingen. Zoals bij monogene obesitas is de hyperfagie constant, vooral vanaf de leeftijd van 4 jaar.

Endocrinopathieën zoals hypothyreoïdie en hypercorticisme zijn zeldzame of heel zeldzame oorzaken van zwaarlijvigheid. Niettemin is het waarschijnlijk dat hormonale veranderingen bijdragen tot de gewichtstoename die in verschillende situaties wordt waargenomen, bijvoorbeeld als reactie op

slaaptekort, psychosociale stress of tijdens de menopauze. Wist u bijvoorbeeld dat van hormonen afgeleide farmacologische middelen, met name van intestinale oorsprong, namelijk GLP-1-analogen, algemeen worden gebruikt bij de behandeling van zwaarlijvigheid?

Kortom: hoewel de *American Medical Association* obesitas tien jaar geleden als een chronische ziekte heeft erkend, wordt het nog te vaak beschouwd als een persoonlijk probleem dat verband houdt met een gebrek aan motivatie om een gezonde levensstijl aan te nemen. Recent wetenschappelijk bewijs suggereert dat de huidige epidemie vooral het resultaat is van ingrijpende veranderingen in onze omgeving, waarbij de genetica gedeeltelijk kan verklaren waarom sommige mensen er meer last van hebben dan anderen.

Referenties

1. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376(3):254-66.
2. Hall KD, Farooqi IS, Friedman JM, et al. The energy balance model of obesity: beyond calories in, calories out. *Am J Clin Nutr* 2022;115(5):1243-54.
3. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27.
4. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2017;38(4):267-96.
5. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS one* 2011;6(5):e19657.
6. Howell NA, Booth GL. The Weight of place: built environment correlates of obesity and diabetes. *Endocr Rev* 2022;43(6):966-83.
7. Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):745-55.
8. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1453-6.
9. Duffley KJ, Popkin BM. Energy density, portion size, and eating occasions: contributions to increased energy intake in the United States, 1977-2006. *PLoS Med* 2011;8(6):e1001050.
10. Yeo GSH, Chao DHM, Siebert AM, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Molecular metabolism* 2021;101206.
11. Mendoza J. Eating rewards the gears of the clock. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2019;30(5):299-311.
12. Schutz Y. Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to de novo lipogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 Suppl 4:S3-S11.
13. Prentice AM, Jebb SA. Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link. *Obesity Reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2003;4(4):187-94.
14. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3):412-20.
15. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019;30(1):67-77.e63.
16. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 2004;79(1):6-16.
17. Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nature reviews Endocrinology* 2022;18(4):205-18.
18. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007;91(4):449-58.
19. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11(3):163-78.
20. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr* 2017;106(5):1213-9.
21. Boscaini S, Leigh SJ, Lavelle A, et al. Microbiota and body weight control: Weight watchers within? *Molecular metabolism* 2022;57:101427.
22. Egusquiza RJ, Blumberg B. Environmental obesogens and their impact on susceptibility to obesity: new mechanisms and chemicals. *Endocrinology* 2020;161(3).
23. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Frontiers in endocrinology* 2022;13:1041718.
24. Ravelli ACJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999;70(5):811-6.
25. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17034.
26. Geserick M, Vogel M, Gausche R, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med* 2018;379(14):1303-12.
27. Aronne LJ, Hall KD, M Jakicic J, et al. Describing the weight-reduced state: physiology, behavior, and interventions. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29 Suppl 1(S9-S24).
28. Bouchard C. Genetics of obesity: what we have learned over decades of research. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2021;29(5):802-20.
29. Clement K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav* 2020;227:113134.
30. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020;8(12):960-70.
31. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022;23(2):120-33.
32. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology* 2017;152(7):1695-706.
33. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell* 2019;177(3):587-596.e9.
34. Hochberg Z. An evolutionary perspective on the obesity epidemic. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2018;29(12):819-26.
35. Lotta LA, Mokrosinski J, Mendes de Oliveira E, et al. Human gain-of-function MC4R variants show signaling bias and protect against obesity. *Cell* 2019;177(3):597-607.e9.
36. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021;9(4):235-46.
37. Geets E, Meuwissen MEC, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet* 2019;95(1):23-40.