



Gewichtstoename na gewichtsverlies: een geprogrammeerde biologische respons

Gebaseerd op een presentatie* van prof. dr. Jean-Paul Thissen

Endocrinologie, Clin. univ. St.-Luc, UCLouvain

Ondanks de voortdurende vooruitgang in de behandeling van obesitas, blijft gewichtstoename na gewichtsverlies eerder regel dan uitzondering. Dat fenomeen, dat in de meeste longitudinale studies wordt waargenomen, dwarsboomt veel interventies die aanvankelijk effectief waren.

Die gewichtstoename is niet alleen het gevolg van gedrags- of omgevingsfactoren, maar zit verankerd in krachtige, langdurig geactiveerde fysiopathologische mechanismen.

Metabole adaptatie, hormonale ontregeling, veranderingen in de microbiota, het cellulair geheugen en neurocognitieve factoren komen allemaal samen om het vorige gewicht van het lichaam, dat het als een evenwichtspunt beschouwt, te herstellen. We presenteren hier een actueel overzicht van deze biologische mechanismen en gevalideerde strategieën om gewichtstoename te voorkomen of uit te stellen, waarbij we de nadruk leggen op de noodzaak van een chronische, geïntegreerde en langdurige behandeling van obesitas.

Inleiding

De behandeling van obesitas is traditioneel gebaseerd op een eerste gewichtsverlies door veranderingen in levensstijl. In de overgrote meerderheid van de gevallen wordt dit verlies echter gevolgd door een geleidelijke of zelfs volledige terugkeer naar het

vorige gewicht, in de maanden of jaren die volgen. Die observatie, welbekend bij clinici, wordt verklaard door een reeks geprogrammeerde biologische aanpassingen die de neiging hebben om de vorige toestand te herstellen. Die gewichtstoename is dus niet het gevolg van terugvallen in verkeerde gewoonten, maar het resultaat van een complex pathofysiologisch determinisme.



Prof. dr. Jean-Paul Thissen

Dit artikel geeft een actueel overzicht van de mechanismen die betrokken zijn bij de gewichtstoename na gewichtsverlies en de strategieën die we kennen om de omvang van dit fenomeen te beperken.

Gewichtstoename: een constante na gewichtsverlies

De *National Weight Control Registry* (VS) volgde patiënten die gemiddeld 20kg verloren en een verlies van bijna 14kg gedurende 5 jaar konden behouden (1). Die relatieve stabiliteit van het gewicht werd in verband gebracht met heel specifieke gedragingen: een dagelijkse calorie-inname < 1400kcal, dagelijkse lichaamsbeweging (> 1u/d), beperking van de vetinname (< 25%), frequent wegen, systematisch ontbijten, stabiele maaltijden. Die patiënten vormen echter slechts een minderheid, meestal zijn het degenen die iets aan hun gewicht wilden doen als reactie op een uitlokkende factor (zoals een hartprobleem).

In de praktijk komt de overgrote meerderheid van mensen die gewicht verliezen door gedragsveranderingen binnen 3 tot 5 jaar weer alles of een deel bij. Zelfs intensieve interventies die voeding, lichaamsbeweging en gedragsmatige ondersteuning combineren, zijn niet immuun voor dat fenomeen. Slechts ongeveer 20% van de patiënten slaagt erin om een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ op de lange termijn vol te houden. Die gewichtstoename treedt ook op bij patiënten die gewicht hebben verloren als gevolg van een geneesmiddelenbehandeling, vooral bij degenen die het meeste gewicht hebben verloren en/of hebben nagelaten hun levensstijl aan te passen.

Pathofysiologische mechanismen van gewichtstoename

1. Minder energieverbruik

Gewichtsverlies gaat gepaard met een afname van het totale energieverbruik die verder gaat dan het simpele gevolg van het verlies van vetvrije lichaamsmassa. Dat fenomeen, dat metabole adaptatie wordt genoemd, is gedocumenteerd door Louis Aronne en zijn collega's. Zij rapporteerden over een experiment dat werd uitgevoerd bij zwaarlijvige volwassenen die werden onderworpen aan een caloriebeperking van 700kcal/d (2). Die beperking resulteerde in een snel verlies van lichaamsgewicht en vetmassa aan het begin van de studie, gevolgd door een plateau na ongeveer

een jaar. Het energieverbruik daalde snel, aanvankelijk met ongeveer 200kcal per dag, maar daarna langzamer, gelijk met de geleidelijke afname van de lichaamsmassa. Die metabole adaptatie houdt soms jaren aan. Het is een reactie op het vlak van energiebehoud die door het lichaam wordt geprogrammeerd om het vorige gewicht, dat wordt gezien als de referentietoestand, te herstellen. Tegelijkertijd nam de calorie-inname in de daaropvolgende maanden geleidelijk toe en lag die na een jaar nog maar ongeveer 300kcal/d onder de referentiewaarde.

2. Hormonaal onevenwicht dat hyperfagie in de hand werkt

Gewichtsverlies veroorzaakt ook veranderingen in verschillende hormoonconcentraties. In de studie van Sumithran et al. (3) verloren 50 obese patiënten gemiddeld 13,5kg op 10 weken door een dieet met heel weinig calorieën te volgen. Een jaar later, in een context van gedeeltelijke gewichtstoename, waren de ghrelinespiegels nog altijd significant verhoogd, terwijl de GLP-1-, PYY- en leptineconcentraties nog altijd onder de beginwaarden lagen. Dat hormonale onevenwicht resulteert in een toegenomen eetlust, waardoor het extreem moeilijk wordt om die caloriebeperking op lange termijn vol te houden.

Gewichtsverlies verandert de hormonale signalen die betrokken zijn bij het reguleren van de eetlust op de lange termijn:

- **Ghreline:** orexigeen hormoon dat door de maag wordt geproduceerd en voortdurend toeneemt.
- **GLP-1, PYY, CCK, amyline:** anorectische peptiden geproduceerd in de darm en alvleesklier, die afnemen na gewichtsverlies.
- **AgRP-neuronen (*Agouti-related peptide*)** bevinden zich in de hypothalamus, en spelen een centrale rol bij het reguleren van de eetlust en het metabolisme. Ze worden geactiveerd door ghreline en geremd door anorectische signalen zoals insuline en leptine. De activering daarvan stimuleert de voedselinname terwijl het energieverbruik daalt.

3. Hyperactivering van beloningscircuits

Obesitas gaat gepaard met een verhoogde reactiviteit van de beloningscentra in de hersenen (nucleus accumbens, orbitofrontale cortex) op voedselprikkels. Functionele MRI-studies hebben een toename in de neuronale (dopaminerge) activiteit aangetoond als reactie op voedselinname, onafhankelijk van de werkelijke honger (homeostatisch) of zintuiglijke prikkels, bij obese patiënten. Interessant genoeg herstelde die neuronale activiteit zich niet na gewichtsverlies (4). Die verhoogde gevoeligheid maakt patiënten kwetsbaarder voor dwangmatig eten en is vooral

problematisch in een wereld gekenmerkt door een overvloed aan ultrasmakelijk ('ultrabewerkt') voedsel.

4. Het metabool geheugen en persistente epigenetische signaturen ('body weight set point')

Studies hebben het bestaan van een metabool geheugen in de adipocyten aangetoond. Langdurige blootstelling aan een teveel aan calorieën verandert de expressie van genen die betrokken zijn bij de differentiatie van adipocyten, de lipogenese en de ontstekingsreactie. Na gewichtsverlies blijven sommige van die transcriptomische veranderingen bestaan, wat een snelle terugkeer naar een obees fenotype in de hand werkt bij een terugval ('jojo-effect').

Dat geheugen is met name gebaseerd op epigenetische modificaties (DNA-methylering, histonmodificatie) die de toegankelijkheid van belangrijke genen permanent veranderen. In experimenten kwamen muizen die 8 weken lang een hyperlipide dieet kregen waarna restricties volgden, sneller weer aan dan naïeve muizen wanneer ze opnieuw werden blootgesteld aan het hyperlipide dieet. Transcriptomische veranderingen blijven bestaan ondanks normalisatie van het gewicht, met een verhoogde opslagcapaciteit van lipiden in visceraal vetweefsel (5).

Die observaties suggereren dat een lichaam dat obesitas heeft doorgemaakt 'geheugensporen' op cellulair en moleculair niveau bewaart, waardoor het vatbaar is om weer aan te komen als het dieet versoepelt.

5. Intestinale microbiota en 'rebound obesitas'

Studies bij muizen hebben aangetoond dat herhaalde gewichtsveranderingen veroorzaakt door een cyclisch vetrijk dieet leiden tot blijvende veranderingen in de darmmicrobiota (dysbiose), die bijdragen aan een snellere gewichtstoename en metabole afwijkingen wanneer ze opnieuw worden blootgesteld aan omstandigheden die obesitas in de hand werken. In tegenstelling tot metabole aandoeningen die verband houden met obesitas, die effectief kunnen worden gecorrigeerd door een verandering in het dieet, blijft

de microbiota verstoord. Experimenten met fecale transplantatie hebben aangetoond dat het fenotype van versnelde gewichtstoename kan worden overgedragen op kiemvrije muizen (6).

In een pilotstudie bij mensen bleek auto-transplantatie van feces met behulp van de eigen feces van de patiënt, verzameld aan het einde van een afslankprogramma, de gewichtstoename in de maanden na het stoppen van de interventie te vertragen (7).

Die gegevens, die nog worden onderzocht bij mensen, ondersteunen de hypothese dat de microbiota kunnen bijdragen aan de dynamiek van het lichaamsgewicht, ook na gewichtsverlies.

6. Genetische aanleg voor gewichtstoename

Tot slot beïnvloeden bepaalde genetische polymorfismen niet alleen de vatbaarheid voor obesitas, maar ook de snelheid en intensiteit van de gewichtstoename na gewichtsverlies. Dat geldt met name voor het FTO-gen (*fat mass and obesity associated gene*). Bij homozygote dragers van de risicovariant (rs3751812) is de neiging om weer aan te komen na caloriebeperking sterker, onafhankelijk van het aanvankelijke verlies.

Dat bevestigt dat de reactie op gewichtsverlies – en vooral het behoud daarvan – deels genetisch bepaald is, wat betekent dat therapeutische benaderingen moeten worden gepersonaliseerd.

Therapeutische strategieën om gewichtsverlies te behouden

Inzicht in de pathofysiologische mechanismen van gewichtstoename leidt logischerwijs tot een zoektocht naar manieren om die gewichtstoename tegen te houden. Van verschillende interventies, afzonderlijk of in combinatie bestudeerd, is aangetoond dat ze helpen om het gewicht na gewichtsverlies te stabiliseren. Een meta-analyse identificeerde verschillende factoren die voorspellend zijn voor het behouden van gewichtsverlies (8) (**Figuur 1**).

De nadruk moet liggen op drie pijlers: regelmatige lichaamsbeweging, de nutritionele samenstelling van het dieet en farmacologische ondersteuning.

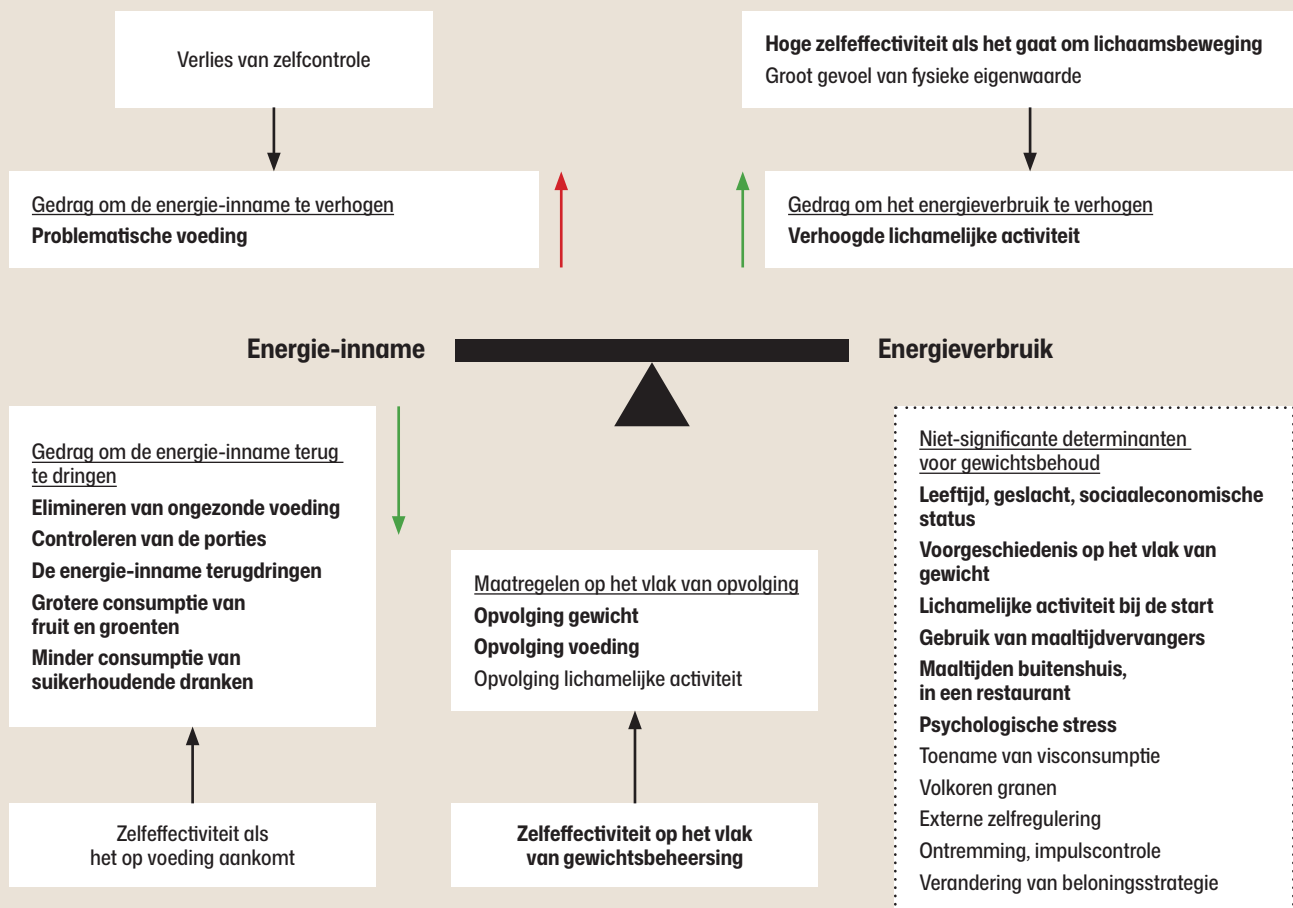


Homeostatische honger wordt veroorzaakt door een tekort in de energiereserves van het lichaam: we eten om aan een fysiologische behoefte te voldoen. Aan de andere kant wordt hedonistische honger gemotiveerd door de zoektocht naar genot: voedsel wordt een beloning, wordt gebruikt als emotionele compensatie of verlichting van frustratie.

Figuur 1:

Factoren die het behoud van gewichtsverlies bepalen.

Naar (8).



Vetgedrukte determinanten hebben een hoog bewijsniveau; niet-vetgedrukte determinanten hebben een matig bewijsniveau.

De groene pijlen geven de positieve factoren voor het behoud van gewichtsverlies aan.

De rode pijl geeft de negatieve determinanten voor het behoud van gewichtsverlies aan.

Determinanten die niet significant zijn voor het behoud van gewichtsverlies worden weergegeven in het stippelvak.

1. Regelmatige lichaamsbeweging: een belangrijke bepalende factor op het vlak van gedrag

Regelmatige lichaamsbeweging is de gedragsfactor die het sterkst samenhangt met gewichtsverlies op de lange termijn, volgens gegevens van de *National Weight Control Registry*.

Lichamelijke activiteit helpt om het energieverbruik te verhogen of te stabiliseren – en compenseert gedeeltelijk de metabole adaptatie na gewichtsverlies – vermindert de eetlust bij bepaalde patiënten – via effecten op de verzadigingshormonen en insulinegevoeligheid – en vermindert de stressrespons en matigt de activiteit van het beloningssysteem, waardoor de gevoeligheid voor dwangmatig eten afneemt.

2. Optimalisatie van de voeding: eiwitten en glykemische index

We moeten het belang benadrukken van een aangepast en gestructureerd dieet van hoge kwaliteit dat verder gaat dan eenvoudige calorierestrictie. Twee parameters bleken bijzonder relevant (zie bijv. 9):

- De eiwitinname (10). Een dieet dat 20-30% van de energie in de vorm van eiwitten levert, werkt verzadiging in de hand, net als het behoud van de vetvrije lichaamsmassa en een verhoogd energieverbruik na de maaltijd.
- De glykemische index: diëten met een lage glykemische index ($GI < 55$) beperken glykemische en insulinepieken en dringen de secundaire eetlust terug.

Die kwalitatieve aanpassingen kunnen worden geïntegreerd in verschillende dieetmodellen (mediterraan, vegetarisch enz.), zolang de energiedichtheid afneemt en de voedselomgeving wordt gecontroleerd.

3. Farmacotherapie: een wapen tegen adaptieve mechanismen

Het sterkste bewijs voor het voorkomen van gewichtstoename komt van studies met GLP-1-receptoragonisten. Die middelen bootsen de werking van endogeen GLP-1 na door de maaglediging te vertragen, de glucoseafhankelijke insulinesecretie te stimuleren en vooral de eetlust terug te dringen via centrale effecten.

Voor semaglutide 2,4mg werden duidelijke effecten aangetoond. De STEP 5-studie (11) toonde aan dat semaglutide 2,4mg volwassenen met obesitas of overgewicht zonder diabetes in staat stelde om een gemiddeld gewichtsverlies van 15,2% te behouden gedurende twee jaar (versus 2,6% op placebo). De SELECT-studie (12), uitgevoerd bij 17.604 patiënten met een hoog cardiovasculair risico, toonde een daling van 20% aan van ernstige cardiovasculaire events en een gemiddeld gewichtsverlies van 9,4% na 4 jaar. De cardiovasculaire voordelen treden vroeg op, zelfs vóór significant gewichtsverlies, wat wijst op gewichts-onafhankelijke effecten. Aan de andere kant, als de behandeling wordt stopgezet, komt gemiddeld twee derde van het in een jaar

verloren gewicht er weer bij (13). Dat onderstreept de noodzaak om deze behandelingen vanuit een chronisch perspectief te beschouwen, op dezelfde manier als lipidenverlagende of bloeddrukverlagende behandelingen...

De SURMOUNT-1 en SURMOUNT-4-studies bevestigden de werkzaamheid van tirzepatide, een dubbele agonist van GLP-1- en GIP-receptoren, bij de behandeling van obesitas. In SURMOUNT-1 (14) werd een gemiddeld gewichtsverlies tot 20,9% waargenomen na 72 weken bij een dosis van 15mg, met bijbehorende cardio-metabolische voordelen. SURMOUNT-4 (15) toonde aan dat na 36 weken initiële behandeling, patiënten die tirzepatide bleven nemen gemiddeld 25,3% van hun lichaamsgewicht verloren, terwijl degenen die stopten met de behandeling ongeveer 14% terugwonnen. Dat illustreert de chronische dimensie van deze behandeling.

Het combineren van lichamelijke activiteit onder toezicht met een farmacologische behandeling voor obesitas biedt meer mogelijkheden om te voorkomen dat het gewicht en het lichaamsvet weer toenemen nadat de behandeling is gestopt (15).

Conclusie: een biologisch determinisme dat een chronische strategie noodzakelijk maakt

Weer bijkomen nadat je bent afgevallen is geen ongeluk of een gebrek aan wilskracht, maar een robuuste biologische reactie die systematisch door het lichaam wordt uitgelokt om een eerder lichaamsgewicht dat als 'normaal' werd ervaren, te verdedigen. Het is het resultaat van een samenkomen van endocriene, neurobiologische, metabole, epigenetische en gedragsmatige mechanismen. Het verloren gewicht wordt door het energie-regulatiesysteem gezien als een bedreiging voor de homeostase: het metabolisme vertraagt, de eetlust neemt toe, belonings-circuits worden sterker en er blijven cellulaire sporen van obesitas achter. Die situatie vraagt om een nieuwe benadering van de behandeling van obesitas, die ook moet worden voortgezet na het gewichtsverlies. ■

* European Congress on Obesity 2025, Malaga

Toekomstperspectieven

Er wordt gewerkt aan verschillende therapeutische benaderingen om gewichtstoename na gewichtsverlies te beperken. Sommige farmacologische benaderingen richten zich op de adaptieve verlaging van het energieverbruik na gewichtsverlies. Het toedienen van exogeen leptine of het gebruik van gecombineerde agonisten, zoals drievoudige GLP-1R/GIP-R/GCG-R-agonisten (zoals retatrutide), zou kunnen helpen om deze manier waarop het vertraagde metabolisme probeert te compenseren, af te zwakken. Nieuwe generaties GLP-1-agonisten, in de vorm van kleine orale middelen zoals gliprons, bieden ook veelbelovende vooruitzichten doordat ze de therapietrouw vergemakkelijken en tegelijkertijd de kosten verlagen. Tegelijkertijd zijn evidence-based digitale hulpmiddelen – zoals de programma's NoHoW en eCHANGE – gericht op het bieden van ondersteuning op de lange termijn voor gewichtsbehoud. Andere strategieën zijn gebaseerd op het veranderen van de omgeving, of het nu gaat om de bebouwde omgeving, slaapgewoonten, de beschikbaarheid van ultrasmakelijk (of ultrabewerkt) voedsel of de strijd tegen stigmatisering van overgewicht en een sedentaire levensstijl gekoppeld aan overmatig gebruik van beeldschermen. Ten slotte zijn intensieve gedragsinterventies en een geïndividualiseerde behandeling op basis van het fysiologische, psychologische en sociale profiel van patiënten essentiële hefboomen om de voordelen van gewichtsverlies te behouden.

Referenties

1. Klem ML, et al. Am J Clin Nutr 1997;66:239-46.
2. Aronne LJ, et al. Obesity 2021;29(S1):S9-S24.
3. Sumithran P et al. New Engl J Med 2011;365:1597-604.
4. van Galen KA, et al. Nature Metabolism 2023;5:1059-72.
5. Hinte LC, et al. Nature 2024;636:457-65.
6. Thaiss AC, et al. Nature 2016;540:544-51.
7. Rinott E, et al. Gastroenterology 2021;160:158-73.
8. Varkevisser RDM, et al. Obes Rev 2018;20:171-211.
9. Larsen TM, et al. New Engl J Med 2010;363:2102-13.
10. van Baak M, Mariman ECM. Nutrients 2019;11:1916.
11. Garvey WT, et al. Nat Med 2022;28:2083-91.
12. Lincoff AM, et al. New Engl J Med 2023;389:2221-32.
13. Jensen SBK, et al. eClinicalMedicine 2024;69:102475.
14. Jastreboff AM, et al. New Engl J Med 2022;387:205-16.
15. Aronne LJ, et al. JAMA 2024;331:138-48.