

Afvallen bij obesitas en psychofarmaca

Een gecompliceerde zaak

Wanneer een antipsychoticum of een antidepressivum eenmaal tot obesitas heeft geleid, treden door het overvloedige witte vetweefsel meer en meer ontregelingen op. Gestoorde secretie van hormonen en verminderde gevoeligheid van het dopaminerge beloningssysteem veroorzaken aanhoudend hoge eetlust, een lager energieverbruik, minder snel gevoel van verzadiging en voorkeur voor calorierijke voedselinname. Zo houdt obesitas zelf de disbalans in stand. Hiernaast wordt gewichtsverlies gecompliceerd door de effecten van antipsychotica en antidepressiva. In een wereld vol zoete en vette verleidingen met een onder druk staande motivatie door dezelfde medicatie, is het moeilijk om niet aan deze verleidingen toe te geven. Gegeven de combinatie van obesitas en gebruik van een psychofarmaca is afvallen extra lastig. Voorkómen van obesitas heeft dan ook grote prioriteit. Wanneer ondanks meer lichaamsbeweging en dieetvoorschriften door psychofarmaca toch obesitas is ontwikkeld, zijn metformine en 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1)-agonisten opties om gewichtsverlies te bevorderen.

Maarten Bak, Selene Veerman

Dr. M. Bak, psychiater, FACT Mondriaan, Maastricht, Vakgroep Psychiatrie en neuropsychologie, FHML, Maastricht University, Maastricht

Dr. S.R.T. Veerman, psychiater, GGZ team Schagen Hollands Kroon Noord, GGZ Noord-Holland Noord en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep en Commissie Medicatiebeleid NVvP

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel

- begrijpt u hoe obesitas op zichzelf leidt tot een nieuw setpoint met verhoogde eetlust, minder snelle verzadiging en meer voedselinname
- ziet u in dat afvallen extra moeilijk is voor mensen die obesitas hebben ontwikkeld door gebruik van een antipsychoticum (AP) en/of antidepressivum (AD)

Inleiding

In het derde artikel in deze serie gaan we in op de effecten van obesitas op hormonen en neurotransmittersystemen bij de regulatie van eetlust en verzadiging. We laten zien dat obesitas leidt tot een veranderd setpoint en dat mechanismen zich zo hebben aangepast dat het lichaam dit setpoint wil behouden. Afvallen betekent dus dat er een sterk beroep wordt gedaan op het hedonische (motivationale) systeem. Bij gewichtstoename door gebruik van een antipsychoticum (AP) of antidepressivum (AD) maken we helder waarom afvallen ook voor veel van deze patiënten ingewikkeld is.

Een aanzienlijk deel van patiënten ontwikkelt door gebruik van een AP of AD dusdanig veel gewichtstoename dat obesitas ontstaat (zie het tweede artikel in deze serie 'Neurotransmitterprofielen van antipsychotica en antidepressiva verklaren gewichtstoename' in *Psyfar* 2025, nr. 1). We spreken van obesitas als de *body mass index* (BMI) hoger is dan 30 en van morbide obesitas bij een BMI > 35. Obesitas is een veelkoppig monster, dat mensen met een (langdurige) psychiatrische aandoening confronteert met een scala aan potentiële problemen. Zo

is obesitas geassocieerd met stemmingsproblemen, een verhoogde kans op dementie, sociale isolatie en stigma. Obesitas geeft door een gestoorde hormoonhuishouding ook een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, diabetes mellitus (DM) type 2, kanker en chronische ontstekingsbeelden door overactivatie van het immuunsysteem met verhoogde macrofageninfiltratie vanuit wit vetweefsel (figuur 1).¹ Er ontstaat een negatieve vicieuze cirkel doordat chronische subklinische ontstekingsbeelden geassocieerd zijn met psychiatrische problematiek, met name angst- en stemmingsproblematiek.² Bovendien levert overgewicht overbelasting op van het bewegingsapparaat.

In principe kan obesitas worden beschouwd als een verslaving, waarbij *craving* of trek ontstaat naar voedsel – en zeker smakelijk hoogcalorisch voedsel – bij het verminderen van voedselinnname. Het ontwennen zoals we dat kennen vanuit de verslavingszorg is problematisch, omdat we niet helemaal kunnen stoppen met eten. Zo blijft de negatieve bekrachtiger bestaan, die het

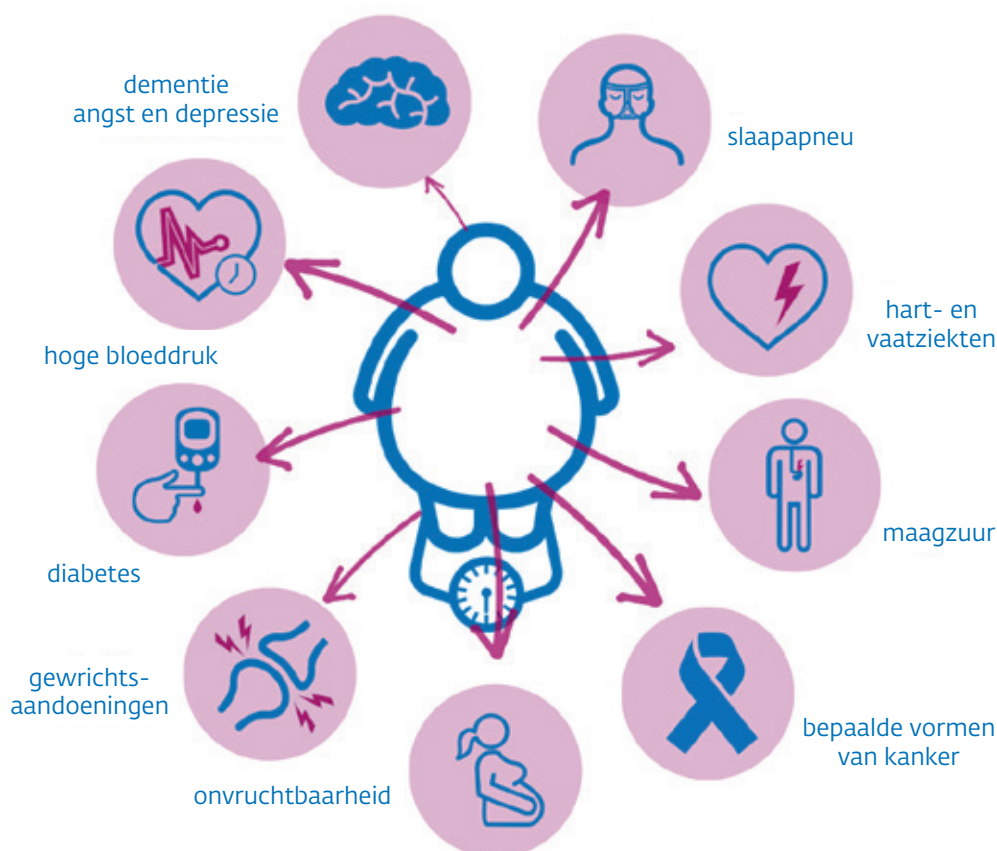
ongewenste gedrag – namelijk het te veel eten – niet helpt uitdoven.

In dit artikel leggen we uit hoe vetzucht zelf de ontregeling van het homeostatische en hedonische systeem nog verder verergert en wordt duidelijk dat afvallen voor patiënten met een psychiatrische aandoening en het gebruik van AP en/of AD extra moeilijk is. Want naast de veranderingen op hormonaal gebied, waardoor het homeostatische systeem een ander setpoint heeft, blijven de orexogene effecten van AP en AD op neurotransmitterniveau onverminderd aanwezig.

Hormonale ontregeling bij obesitas

Wit vetweefsel

Obesitas is de opeenstapeling van vet in het lichaam. Lichaamsvet onderscheiden we in bruin, beige en wit vet. Bruin lichaamsvet is primair bedoeld voor de thermogenese ofwel de warmteproductie van het lichaam door verbranding van triglyceriden en glucose. Bruin



Figuur 1 Overzicht van belangrijke gezondheidsproblemen als gevolg van obesitas.

Bron: <https://www.vitalys.nl/bmi-calculator/over-obesitas/#>.

vet beschermt neonaten en kleine kinderen tegen de koude. Beige vetcellen liggen verspreid in wit lichaamsvet en kunnen onder invloed van koude qua functie veranderen in bruine vetcellen. Beige vet is een teken van verbeterde metabole gezondheid met minder kans op overgewicht en DM type 2. Wit lichaamsvet wordt opgeslagen in wit adipocytenweefsel (WAT) en is specifiek bedoeld voor vetopslag. WAT is een orgaan dat meer dan vijftig verschillende hormonen uitscheidt, zoals groeifactoren, enzymen en cytokines, waaronder adonectine, leptine, resistine, angiopoëties, adipokines, et cetera.³ Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste verstoringen in hormoonsecretie bij toegenomen WAT.

Ghreline

Mensen met obesitas hebben haast geen postprandiale daling van ghreline na voedselinname, wat een vrijwel constante stimulatie van eetlust geeft.⁴ En dus hebben mensen met obesitas vrijwel altijd eetlust.

Leptine

Bij obese mensen zijn de gemiddelde leptineconcentraties hoger, vanwege de grotere hoeveelheid WAT, waaruit leptine wordt gesynthetiseerd.⁵ Ondanks de verhoogde leptineconcentraties is er tegelijk een leptineresistentie (verminderde gevoeligheid voor de signaalfunctie van leptine). Bij mensen met obesitas ontstaat er een nieuw setpoint met een hogere drempelwaarde voor leptine bij de signaaloverdracht in de nucleus arcuatus (N Arc). Door deze **maagzuur** negatieve feedback blijft het brein signalen krijgen, die aanzetten tot het minimaliseren van energieverbruik en het verhogen van de voedselintake.¹ Leptineresistentie leidt ook tot verstoorde signaaloverdracht in het ventrale tegmentale gebied (VTA), resulterend in verminderd genieten van voedsel (een afgenomen gevoel van beloning) en zo verlengde voedselconsumptie en dus grotere porties.^{5,6} Zo ontstaat dus een nieuw homeostatisch en hedonisch setpoint bij mensen die vanwege het gebruik van een antipsychoticum obesitas hebben ontwikkeld. Mensen die aanvankelijk succesvol zijn afgevallen en later toch weer fors aankomen, hebben hogere leptinespiegels dan mensen die stabiel op gewicht blijven met veranderde leptinegevoeligheid.⁶ Dit verklaart het jojo-effect, hoe het lichaamsgewicht neigt naar een hogere waarde dan voor de poging tot afvallen en waarom afvallen zo lastig is wanneer eenmaal leptineresistentie is ontstaan.

Vrouwen zijn mogelijk gevoeliger voor gewichtstoename dan mannen, wat deels wordt verklaard door hormo-

nale verschillen. Vrouwen hebben gemiddeld een viermaal hogere leptineconcentratie in vergelijking met mannen, omdat ze van nature meer lichaamsvet hebben en een andere vetverdeling.⁷ Oestrogeen heeft een complexe invloed op voedselinname, vetopslag en energieverbruik. Oestrogeen heeft een anorectisch effect en bevordert efficiënte vetopslag. Bovendien lijkt de ruststofwisseling te worden verhoogd door oestrogenen bij premenopauzale vrouwen in de vorm van orale anticonceptie en postmenopauzale vrouwen met hormoonvervangende therapie.⁸

Insuline

Obesitas verhoogt ook het risico op insulineresistentie door toegenomen secretie van insuline door WAT. Deze insulineresistentie geeft op meerdere manieren een gevoel van toegenomen eetlust met een voorkeur voor koolhydraatrijk voedsel. Ten eerste leiden hoge insulineniveaus tot leptine-ongevoeligheid in de N Arc en het VTA, waardoor ondanks voedselinname het hongergevoel aanhoudt en het lichaam zuiniger omgaat met energie.⁹ Ten tweede heeft insuline een modulerend effect op dopamineregulatie in VTA-projecties naar de nucleus accumbens (N Acc). Hierdoor ontstaan bij insulinemie verlaging van de centrale dopaminerge activiteit met anhedonie,¹⁰ verminderde motivatie tot actief op zoek gaan naar voedsel en neiging tot hoogcalorische voedselintake.¹¹ Metformine vermindert niet alleen de glucoseproductie in de lever door remming van gluconeogenese en glycogenolyse, maar verhoogt ook de gevoeligheid voor insuline. Zo is metformine niet alleen een antidiabeticum, maar ook het meest onderzochte en werkzame medicijn voor de behandeling van antipsychotica-geïnduceerde gewichtstoename.¹²

'Glucagon-like' peptide-1

Vergelijkend cohortonderzoek naar de veranderingen van 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1) bij mensen met obesitas versus gezonde controles laten tegenstrijdige resultaten zien. Zo hadden postmenopauzale vrouwen met meer obesitas hogere GLP-1-niveaus ten opzichte van mannen van dezelfde leeftijd. In theorie zouden oudere vrouwen juist eerder een gevoel van verzadiging moeten krijgen bij dit hoge GLP-1-niveau. De tegenstrijdigheid kan worden verklaard door de matige match tussen beide cohorten voor geslacht en leeftijd.⁴ Recente onderzoeken laten gunstige effecten zien ten aanzien van gewichtsafname van GLP-1-agonisten, zoals liraglutide en semaglutide, onder andere door afname van het hongergevoel en toename van verzadiging.^{13,14}

- Voorkomen van obesitas is van belang omdat obesitas naast een groot scala aan lichamelijke klachten ook geassocieerd is met angst- en stemmingsklachten.
- Gewicht verliezen is voor mensen met obesitas moeilijk omdat obesitas alle kenmerken van verslaving heeft, terwijl niet eten niet mogelijk is.
- Obesitas leidt tot hormonale veranderingen en verminderde signaalgevoeligheid, waardoor de prikkel van verzadiging minder is en er eerder een gevoel van honger optreedt.
- Een antipsychoticum of antidepressivum kan deze effecten versterken en daarmee obesitas onderhouden, waardoor afvallen voor obesen die AP of AD gebruiken, extra lastig kan zijn.

Amyline

Er zijn geen aanwijzingen dat de functie van amyline bij mensen met obesitas is veranderd. Amyline blijkt namelijk niet alleen de maagontlediging en postprandiale glucagonafgifte te remmen, maar ook de gevoeligheid voor leptine te kunnen herstellen bij mensen met obesitas. Middels amyline-analogen zou leptinegevoeligheid kunnen worden verbeterd.¹⁵ Recent zijn er enkele amyline-analogen beschikbaar gekomen, die naast glucoseregulatie bij DM type 2 ook kunnen helpen bij afvallen. Deze middelen behoeven echter nog nader onderzoek. Een veelbelovend middel lijkt CagriSema, een combinatie van de langwerkende amyline-analoog cagrilintide en GLP-1-agonist semaglutide. Momenteel vindt fase 3-onderzoek plaats naar de werkzaamheid en veiligheid van CagriSema bij mensen met obesitas en DM type 2. Wat dit betekent voor patiënten met door antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename, moet afzonderlijk worden onderzocht.

Adiponectine

Bij toename van WAT vermindert de secretie van adiponectine, resulterend in verminderde gevoeligheid voor insuline en toegenomen basale lipolyse.¹

Cholecystokinine

Mensen met obesitas blijken nog steeds gevoelig voor verzadigende effecten van cholecystokinine (CCK), hoewel er ook aanwijzingen zijn dat de vagale signalen die gewoonlijk verbonden zijn met maaguitrekking, minder gevoelig zijn geworden.^{4,16} Dit betekent dat de feedback van verzadiging is verminderd en dus overconsumptie van voedsel plaatsvindt.

Centrale ontregeling bij obesitas

Naast de veranderde gevoeligheden voor hormonale beïnvloeding binnen het homeostatische systeem, geeft obesitas ook een aantal centrale veranderingen. Langdurig overeten met vetrijke maaltijden geeft verminderde gevoeligheid voor ghreline van aan agouti gerelateerd peptide (AgRP)-receptoren in de N Arc.⁵ Hierdoor staat motivationele beheersing van voedselinname onder druk. De afgenomen leptinegevoeligheid leidt ook tot een verminderde gevoeligheid van het dopaminerge beloningssysteem, vooral voor calorierijk voedsel.^{17,18} Als gevolg hiervan moet men meer eten om een gevoel van beloning te verkrijgen. Bovendien neemt de beschikbaarheid van dopamine-2 (D₂)-receptoren in het striatum af.^{19,20} Hierdoor worden mensen met obesitas, die een AP (D₂-receptor antagonist) gebruiken, dubbel getroffen. Ze ontwikkelen immers minder snel een gevoel van verzadiging, met als gevolg meer en langer aanhouden van eetlust. Tegelijk blijven serotonerge, histaminerge en muscarinerge effecten onverminderd de disbalans mede in stand houden (zie het eerste artikel in deze serie 'De invloed van neurotransmitters op eetlust, voedselkeuze en verzadiging' in *Psyfar* 2024, nr. 4). Wisselen van AP als ondersteuning om gewicht te verliezen heeft daarom doorgaans beperkt tot geen effect. Naast stevig inzetten op leefstijladviezen (voedingsadviezen, coaching bij doorbreken van het voedingspatroon en meer bewegen) lijken metformine en GLP-1-agonisten te kunnen helpen om gewicht te verliezen. Alleen, deze medicamenteuze interventies vragen bij voorkeur toch ook weer om tegelijk in te zetten op aanpassing van de leefstijl voor behoud van een langeretermijneffect.

Conclusie

Een belangrijk aandachtspunt bij de behandeling met een AP of AD is het voorkómen van ernstige gewichtstoename. Bij mensen die onder invloed van een AP en/of AD toch obesitas hebben ontwikkeld, blijft het doel om gewicht te verliezen onverminderd overeind. Zo worden immers vele gezondheidsproblemen veroorzaakt door hormonale en centrale ontregelingen bij toegenomen wit vetweefsel. Deze hormonale ontregelingen compliceren het verlies van overtollig vet door het uitblijven van postprandiale daling van het hongerhormoon ghreline, toename van secretie van leptine en insuline en verminderde gevoeligheid voor insuline, leptine en CCK. Bovendien verstoort verminderde gevoeligheid van het beloningssysteem centraal de verzadiging, het voedselzoekgedrag en beheersing van calorierijke voedselinname. Langdurig gebruik van een AP of AD veroorzaakt additionele verstoring van de

hormoonhuishouding en neurotransmissiesystemen, waardoor obesitas nog verder in stand wordt gehouden en afvallen extra lastig is. Medicamenteuze behandeling met metformine en in tweede instantie een GLP-1-agonist zijn overwegingen wanneer meer lichaamsbeweging en dieetadviezen onvoldoende werkzaam blijken.

Relevante *Psyfar*artikelen

Bak M, Veerman SRT. De invloed van neurotransmitters op eetlust, voedselkeuze en verzadiging. *Psyfar* 2024;19(4):26-33.

Bak M, Veerman SRT. Neurotransmitterprofielen van antipsychotica en antidepressiva verklaren gewichtstoename. *Psyfar* 2025;20(1):42-7.

Literatuur

4. Farhadipour M, Depoortere I. The function of gastrointestinal hormones in obesity-implications for the regulation of energy intake. *Nutrients* 2021;13(6):1839.
5. Morales I. Brain regulation of hunger and motivation: The case for integrating homeostatic and hedonic concepts and its implications for obesity and addiction. *Appetite* 2022;177:106146.
10. Nash AI. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for the metabolic effects of antipsychotic drugs. *J Chem Neuroanat* 2017;83-84:59-68.
12. Veerman SRT, Cohen D. [Prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain]. *Tijdschr Psychiatr* 2023;65(4):259-65.
14. Bak M, Campforts B, Domen P, et al. Glucagon-like peptide agonists for weight management in antipsychotic-induced weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2024;150(6):516-29.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.