



Integratief voedingsfysioloog **Peter Voshol** is medeoprichter van de stichting 'Voeding Leeft' en senior onderzoeker bij het Louis Bolk Instituut in Driebergen, een onderzoeksinstituut op het gebied van duurzame landbouw, voeding en gezondheid. Voorheen was hij directeur of Preclinical Research aan de Universiteit van Cambridge en als onderzoeker betrokken bij de afdeling Endocrinologie en Metabole ziekten aan de Universiteit van Leiden.



De verstoorde stofwisseling bij Metabool Syndroom

Metabole ontsporing bouwt zich geleidelijk op. De pancreas reageert bij hoge bloedsuikerspiegels eerst door meer insuline te maken. Hierbij is er geen lineaire relatie tussen insulineconcentratie en -effect. Met andere woorden, meer insuline betekent niet direct meer effect. Op termijn ontstaat insulineresistentie, dit betekent dat er meer insuline nodig is voor hetzelfde effect. Spieren, vetweefsel, lever en andere weefsels en organen reageren verschillend op insuline en reageren bij verschillende concentraties. De lever is echter het meeste insulinegevoelige orgaan van het lichaam en reageert ook als eerste om resistent te worden.

De afgelopen eeuw ontvouwde het zogenoemde Metabool Syndroom (*MetS*) zich steeds verder. In 1923 maakte de Zweedse arts Eskil Kylin (1889-1975) de eerste melding van een clustering van de symptomen hyperglycemie, jicht en hypertensie. Pas in 1988 besprak de Amerikaanse endocrinoloog en arts Gerald Reaven in zijn beroemde Banting lecture 'syndrome X'. In deze jaarlijks door de Amerikaanse Diabetes Federatie georganiseerde lezing, poneerde hij zijn theorie dat centrale obesitas (*de 'appelvorm'*), diabetes en hypertensie alle veroorzaakt worden door insulineresistentie en een verstoorde glucosetolerantie. De oorspronkelijke naam 'syndroom X' veranderde spoedig daarna in 'MetS'. In 1998 definieerde vervolgens de Wereldgezondheidsorganisatie (*WHO*) MetS als een clustering van hypertensie, laag HDL, hypertriglyceridemie, insulineresistentie, glucose-intolerantie of diabetes type 2, een hoog taille-tot-heup ratio en micro-albuminuria.¹ Het is sindsdien rigoureus onderzocht, met name omdat de clustering van symptomen een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten met zich brengt.²

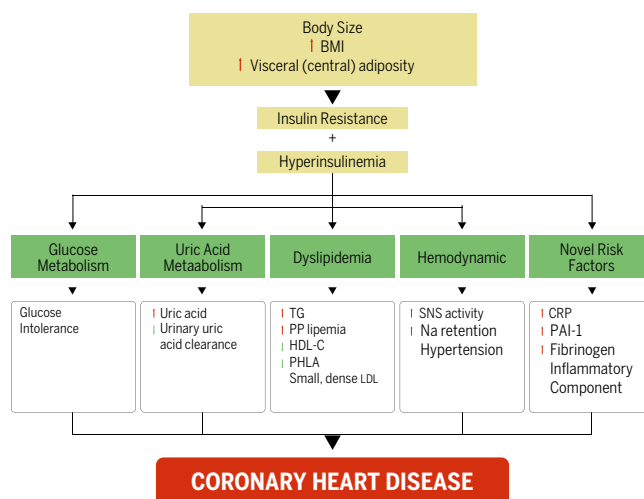
Het is belangrijk te vermelden dat professor Reaven glucose-intolerantie vermeldt, in plaats van diabetes; niet iedereen met insulineresistentie heeft namelijk diabetes. Er is pas sprake van diabetes als de bloedglucosewaarde nuchter 7 mM of hoger is. De insulineresistentie is dan al een aantal jaren een feit. Klassiek bij diabetes type 2 is de verminderde insulinesecretie.³ Andere onderzoekers zoals de Canadese cardioloog en onderzoeker Jean-Pierre Després hebben echter opgemerkt dat insulineresistentie meestal optreedt in combinatie met de stijging van het viscerale, abdominale vet.

Niet alle in de lezing beschreven onderdelen van MetS zijn even sterk gerelateerd aan insulineresistentie. Hypertensie lijkt geen of slechts een zeer zwakke relatie tot insulineresistentie te hebben.

Een aantal nieuwe kandidaten is sindsdien erkend voor hun samenhang met het MetS. Dit zijn onder meer bepaalde lipoproteïnen in ons bloed, (V)LDL en een groep van nieuwe risicofactoren zoals verhoogde niveaus van de CRP, PAI-1 en fibrinogeen (*inflammatoire component van MS*). De belangstelling voor het belang van viscerale vet groeit (*zie figuur 1*).

MetS is in feite een insulineresistentiesyndroom. Insulineresistentie (*en de daarbij behorende verhoogde ontstekingsactiviteit*) is geassocieerd met veel westerse chronische ziekten zoals: cardiovasculaire ziekten, reuma, sarcopenie, onvruchtbaarheid, polycysteus ovarieel syndroom, erectiele dysfunctie, cognitieve achteruitgang, ziekte van Alzheimer, osteoporose, niet-alcoholische leververvetting, slaapapneu en darmziekten (*IBD*).

FIGUUR 1. *Het huidige perspectief op MetS*



BRON: LOUIS BOLK INSTITUUT

‘Er is een optimale concentratie waarbij de werking van insuline volledig (100%) tot haar recht komt’

Circa 1 miljoen Nederlandse volwassenen jonger dan 60 jaar hadden in de jaren negentig van de vorige eeuw MetS, waarbij deze hoge prevalentie voornamelijk leefstijlgereleerd is.⁴ Er liggen meerdere factoren ten grondslag aan deze gezondheidsbeperkende leefstijl en het bijbehorende overgewicht: individueel (*genetisch FTO gen-‘aanleg’*), familiair (*opvoeding, eetgewoontes*), maatschappelijk (*obesogene marketing, de supermarkt als ‘gezond-eten-woestijn’*) en werk (*stress: immer meer en immer sneller, onvermogen om tijdig op de rem te trappen*). De grotere inname van geraffineerde koolhydraten tezamen met de gelijktijdige afname van de inname van vezels, loopt parallel met de toename in het voorkomen van diabetes type 2.5

Het hormoon insuline zorgt ervoor dat suiker wordt opgenomen door de cellen en verlaagt de aanmaak door de lever. Hierdoor verlaagt het glucosegehalte van het bloed. Op deze wijze realiseert het een evenwichtige bloedsuikerregulatie. Het door de bètacellen van de pancreas geproduceerde hormoon is het enige glucoseverlagende hormoon dat het lichaam tot zijn beschikking heeft. Daarentegen zijn er vele aan insuline antagonistische hormonen, waaronder glucagon, adrenaline en cortisol, die de bloedsuikerspiegel juist verhogen. Insulinereceptoren treffen we in diverse weefsels en organen aan, onder meer het hart, de spieren, de hersenen, de lever, de nieren en het vetweefsel.

Een geactiveerde insulinerceptor is de trigger voor een complexiteit aan fysiologische reacties. Insuline bevordert de synthese van glycogeen in spier- en levercellen, remt de productie van vetzuren en bevordert de opslag van vet. Het bevordert de aanmaak van eiwitten in o.a. spiercellen. Doordat insuline het transport van glucose door celmembranen, via GLUT-4, bevordert, komt glucose voor de celstofwisseling vrij en wordt bovendien de afbraak van vetten en glycogeen verhinderd. Insuline realiseert het transport van kaliumionen naar de cellen waardoor de kaliumspiegel in het bloed wordt verlaagd. Het beïnvloedt natriumion-transport: insuline acteert in vrijwel alle segmenten van het nefron in de reabsorptie van natrium. De relevantie van elk door insuline getriggerd signaaleiwit in de context van het geheel is tot op de dag van vandaag niet helder.

De aard van de reactie op insuline is mede afhankelijk van de anatomische locatie van de insulinerceptor. Er is dus variatie in metabole respons van lever, vetweefsel, spieren en hersenen op insuline. In de lever remt insuline de productie van glucose en remt het de productie van VLDL-cholesterol en triglyceriden. In het vetweefsel remt insuline de lipolyse en de afgifte van vrije vetzuren en bevordert vet(*zuur*)opname en -opslag. In het spierweefsel vindt onder invloed van insuline een toename van de opname, oxidatie en opslag van glucose plaats.

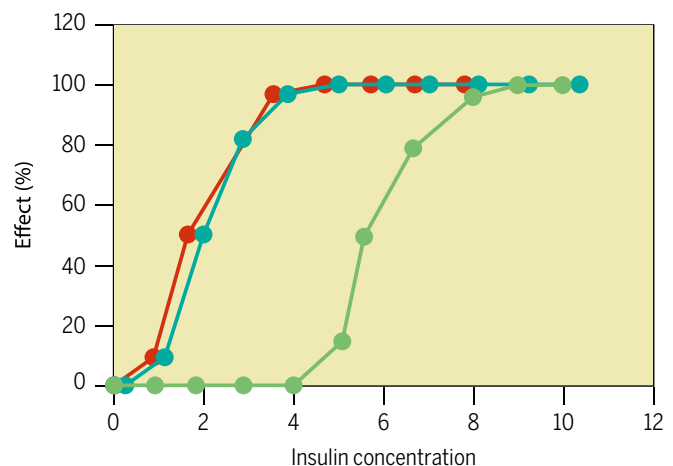
De diverse organen en weefsels verschillen niet alleen in hun metabole respons op insuline, maar verschillen bovendien in hun insulinegevoeligheid. De insulinesensitiviteit van de lever is het grootst, spierweefsel daarentegen is het minst insulinegevoelige weefsel in het lichaam, vetweefsel

zit daar tussenin (*zie figuur 2*). Hersenen zijn helemaal niet gevoelig voor insuline als het de hersenbloedsuikerregulatie betreft, maar ze reageren er wel op. De opname van glucose vanuit de bloedbaan door de hersenen verloopt via gefaciliteerd (*concentratiegedreven*) transport en is onafhankelijk van het hormoon insuline. Organen en weefsels reageren bij verschillende concentraties insuline, daarnaast is er sprake van een even zo belangrijk fysiologisch gegeven: de dosisrespons op insuline verloopt niet-lineair. Simpel gesteld is twee keer zoveel insuline niet gelijk aan twee keer zoveel effect. Er is een optimale concentratie waarbij de werking van insuline volledig (100%) tot haar recht komt; meer insuline dan deze optimale insulineconcentratie heeft verder geen effect.

De productie van insuline en de reactie van het lichaam op insuline is verder mede afhankelijk van het dagritme in de stofwisseling. Slapen en waken beïnvloeden metabole processen. Bij het zogenaamde ‘dawn’ (*ochtend*) effect is er een piek in afgifte aan allerlei hormonen zoals cortisol en glucagon wat leidt tot glucose stijging door productie uit de lever. Normaal wordt daar op gereageerd met insuline en dus normalisatie van de glucoseconcentratie. Mensen met diabetes type 2 zijn echter insulineresistent, dus vindt de normalisatie van glucose niet of pas veel later plaats. Dit laatste leidt tot langer aanhoudende hogere glucoseconcentraties. Bij mensen die in ploegendienst werken, waarbij het bioritme in verwarring wordt gebracht, zijn insulinespiegels ook verstoord. Hetgeen ook bevestiging geeft van een chronobiologische sturing.

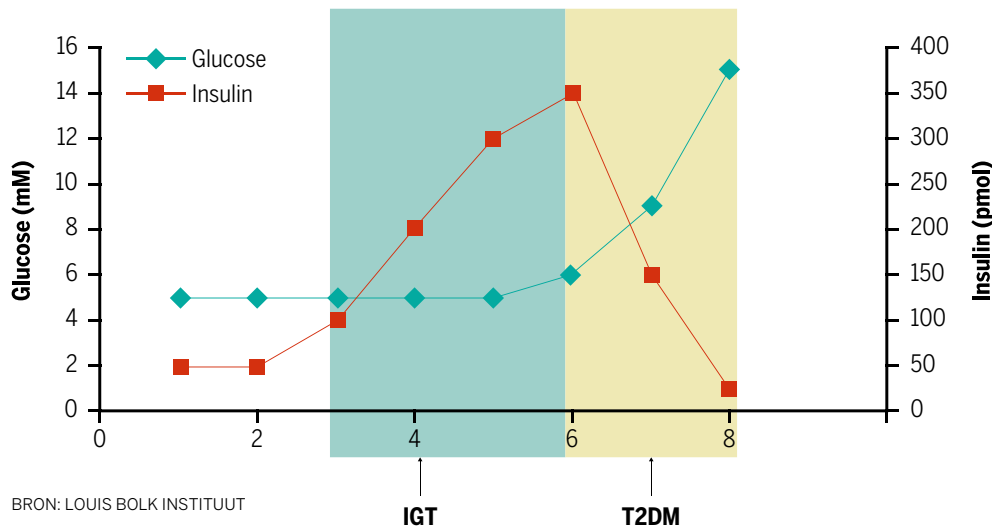
Onze stofwisseling heeft een groot probleem als de aanmaak of de werking van insuline verstoord is; het is immers het enige hormoon in ons lichaam dat de bloedsuikerspiegel kan verlagen. Het vervelende is dat bij de typische westerse voeding deze verstoorde bloedsuikerregulatie vrij gemakkelijk tot stand komt. Een voeding laag in vet en hoog in (*geraffineerde*) koolhydraten vraagt nogal wat van de insulinehuishouding. Een continue hoge afgifte

FIGUUR 2. *Verskillende organen hebben verschillende insulinegevoeligheden*



BRON: LOUIS BOLK INSTITUUT

>



BRON: LOUIS BOLK INSTITUUT

FIGUUR 3.
Wat gebeurt er
gedurende de
ontwikkeling tot
diabetes type 2?

van insuline leidt tot hyperinsulinemie, zeker als er tegelijkertijd sprake is van insulineresistentie. Dit is het geval als insulinerceptoren en de cellulaire signalen in weefsel en organen ongevoeliger worden voor insuline. Er is meer insuline nodig voor hetzelfde effect. Insulineresistentie werkt hyperinsulinemie in de hand; en zo ontstaat een vicieuze cirkel. Hoge insulinespiegels leiden onder meer tot een verhoogde vetopslag, een verhoogde resorptie van zout in de nieren en een verstoorde eetlustregulatie (*honger na de maaltijd*).

Insulineresistentie is een normaal fysiologisch proces. Als we bijvoorbeeld een dag vasten, dan is de lever bijzonder insulineresistent en zijn de spieren juist heel gevoelig voor insuline. Vanuit evolutionair perspectief is insulineresistentie nuttig; het geeft ons waarschijnlijk voorsprong in overleven omdat het zorgt voor extra opslag van glycogeen in de spieren en zeker stelt dat de hersenen te allen tijde van suiker/brandstof worden voorzien. Insulineresistentie is pas een probleem als deze conditie te lang duurt en er nooit meer sprake is van een 'honderd procent' effect van insuline. Als een voldoende effect van insuline niet meer gerealiseerd kan worden, spreekt men van diabetes type 2. De type 2 diabeet reageert trager en pas bij hogere concentraties insuline met bloedsuikerdaling. Insulineresistentie is dus een algemeen kenmerk van de veranderde glucose- en vetzuurmetabolisme bij diabetes type 2 en omvat zowel de niet-oxidatieve als de oxidatieve verbrandingscycli. Bij diabetes type 2 is er een samenhang in de verstoring van het vet- en het suikermetabolisme.⁶

Bij insulineresistentie, glucose-intolerantie en diabetes type 2 is er tevens een verlaagd effect van de groep darmhormonen genaamd incretines. Als reactie op eten stimuleren deze hormonen de alvleesklier tot o.a. de afgifte van insuline. Het incretinehormoon GLP-1 (*glucagon like peptide*) remt de afgifte van glucagon, vertraagt het ledigen van de maag en vermindert de eetlust. Bij diabetes type 2 blijken de effecten van incretines vermindert, terwijl er wel sprake is van een normale afgifte. Het gaat hierbij met name om het darmhormoon GIP (*Glucose Dependent Insulinotropic polypeptide*).⁷ Overgewicht en insulineresistentie veroorzaken op termijn een metabole inflexibiliteit op verschillende niveaus.

De complexiteit van fysiologische veranderingen ten gevolge van MetS is groot. De samenhang met andere fysiologische systemen zoals de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (*cortisol, stress en de insulinerespons*) en de leverfunctie en vetstofwisseling, dragen verder bij aan deze complexiteit. Om meer inzicht te krijgen in de betekenis van voeding op MetS, is een integratieve fysiologische (*systeem*)benadering noodzakelijk. Het is in ieder geval duidelijk dat het te eenvoudig is om te stellen dat door het (*farmacologisch*) remmen of activeren van een enkel signaaleiwit, we het probleem van metabole verstoring en insulineresistentie zouden kunnen oplossen.

De standaard in diabetes type 2-diagnostiek is de nuchtere glucosemeting en de orale glucosetolerantietest (OGTT). Een veel gevoeliger indicator voor pre-diabetes en een verstoorde insulinehuishouding is echter de nuchtere insulineaarde en de insulineaarde gedurende de OGTT. Door deze nuchtere insulineaarden bij de patiënt vast te stellen, kan het probleem pre-diabetes al jaren eerder worden gediagnosticeerd. Deze nuchtere insulineaarde stijgt bij pre-diabetes, als reactie op de ontstane insulineresistentie. Dit duidt op de hyperinsulinemie voorafgaande aan de insulineschaarste door pancreasuitputting (*diabetes*). Pas later stijgt de nuchtere bloedsuikerspiegel; dit is het moment waarop de huidige standaardtest dus pas gaat aangeven dat er sprake is van glucose-intolerantie of zelfs diabetes (*zie figuur 3*). De Amerikaanse arts en patholoog dr. Joseph Kraft, auteur van het standaardwerk 'Diabetes Epidemic and You', is pionier als het gaat om insuline en de vroege diagnose van diabetes. Joseph Kraft pleit al sinds de jaren zeventig voor het standaard meten van de nuchtere insulineaarde als sensitievere test voor het signaleren van pre-diabetes. Dit wordt in (*pre*)klinisch onderzoek overigens standaard gedaan met betrekking tot MetS, insulineresistentie en diabetes type 2.

De waarde van de orale glucosetolerantietest voor het vaststellen van diabetes is beperkt. Er is variatie in de meting ten gevolge van leeftijd, tijd van de dag, seizoen, maaltijdvolume en zelfs de samenstelling van de vorige >

maaltijd. Hier houdt men bij de afname van de test geen rekening mee en dat maakt de meting onbetrouwbaar als we alleen naar de glucose kijken. De glucosetolerantietest is bovendien in feite een leverfunctietest. Bij een gezonde bloedsuikerregulatie neemt de darm glucose op, en de lever produceert glucose of glycogeen om de bloedsuikerspiegel op een constante 4,5-5,5 mmol/L te houden. Omdat glucosehomeostase van belang is voor een adequate hersenfunctie, moet dit een goed gezekeerd systeem zijn. Na een maaltijd moet de lever zichzelf als het ware 'uitzetten' in de aanmaak van glucose. Als de lever dit niet meer kan, is deze leverfunctie verstoord (*en is de orale glucosetolerantietest afwijkend*).

Parallel aan de focus in diagnostische tests op insuline, loopt het belang van een focus op de insuline-index als het om samenstelling van voeding bij MetS gaat. Nog steeds wordt voeding bij diabetes gecategoriseerd volgens de glycemische index en glycemische lading. Deze termen berusten op het feit dat de glucosedosis en de glucoserespons lineair is. Dat is niet het geval, want beide termen houden geen rekening met het insuline-effect. Voedingsadviezen bij deze metabole ontsparing moeten immer gericht zijn op een lage insulinerespons. De focus dient niet alleen op individuele voedingsstoffen te liggen, maar ook op 'insulinesparende' wegen voor voedselbereiding, wijzen van voedingsgedrag, voedingsbewerking en samenstelling van de maaltijd (*zie tabel 1*).

Door onder andere een koolhydraatarmer (*ketogeen*) dieet vindt metabole sturing naar verminderde opslag en verhoogde oxidatie van vetten en suikers bij mensen met een verstoorde glucosetolerantie en diabetes type 2 plaats. Een voedings- en leefstijlinterventie die al succes heeft geboekt, is het 'Keer Diabetes 2 Om' groepsprogramma van de stichting Voeding Leeft en het Louis Bolk Instituut, uitgeroepen tot winnaar van de Zinnige Zorg Award 2016 van verzekeraar VGZ. Deze interventie berust op een goede (*lage*) insuline-index en belasting: maximaal driemaal per dag tot verzadiging eten, minder nadruk op calorische inname, veel groente en fruit en een nadruk op natuurlijke vetten zijn pijlers.

Interessant is het feit dat sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw de glucosetolerantie van gezonde volwassenen hetzelfde is gebleven. Wel blijkt drie tot vier keer zoveel insuline nodig te zijn om hetzelfde effect te verkrijgen. De gemiddelde insulineproductie in de bevolking lijkt dus toegenomen bij een gelijk gebleven glycemische belasting. Een gezonde voeding is als oplossing voorhanden.

'Volgens de nieuwe definitie is gezondheid het dynamische vermogen van mensen om zich aan te passen en zelf regie te voeren over hun welbevinden'

TABEL 1. *Voeding, glycemische lading en insulinerespons*

Voeding	Respons
Melk	Lage glycemische index, hoge insulinerespons
Groter volume maaltijd	Hogere GI, hogere insulinerespons, hogere incretinaarden
Bewerken (raffineren)	Hogere GI, hogere insulinerespons bij gelijke dosis glucose
Fermenteren	Lagere GI, lagere insulinerespons
Hoog vet/laag koolhydraten	Lage insulinerespons
Hoog eiwit	Verhoogde thermogenese (10-30%), lagere glucosebelasting, hoge insulinerespons

Volgens de nieuwe definitie is gezondheid het dynamische vermogen van mensen om zich aan te passen en zelf regie te voeren over hun welbevinden.⁸ Begeleiding van mensen naar gezondheid legt vanuit deze definitie nadruk op leefstijlgeneeskunde en begeleiding naar gezondheidsvaardig gedrag. Voeding Leeft en de afdeling Voeding en Gezondheid van het Louis Bolk Instituut dragen het belang van de boodschap van gezondheidsbevorderende voeding verder uit. De uitdaging daarbij is mensen met MetS bewust te maken van de gedateerde boodschap op vet te letten en 'light' te eten.

BRONVERMELDING

1. Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., ... Groop, L. (2001). *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. *Diabetes Care*, 24(4), 683-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315831>
2. Galassi, A., Reynolds, K., & He, J. (2006). *Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis*. *The American Journal of Medicine*, 119(10), 812-819. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.031>
3. Reaven, G. (1999). *Syndrome X: 10 years after*. *Drugs*, 58 Suppl 1, 19-20-82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576520>
4. Bos, M.B., Vries, J.H.M. de, Wölfenbuttel, B.H.R., Verhagen, H., & Feskens, J.L.H.E.J.M. (2007). *De prevalentie van het MetS in Nederland: verhoogd risico op hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2 bij een kwart van de personen jonger dan 60 jaar*, 151(43), 2382-2388.
5. Gross, L.S., Li, L., Ford, E.S., & Liu, S. (2004). *Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 774-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113714>
6. Groop, L.C., Bonadonna, R.C., DelPrato, S., Ratheiser, K., Zyck, K., Ferrannini, E., & DeFronzo, R.A. (1989). *Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance*. *Journal of Clinical Investigation*, 84(1), 205-213. <http://doi.org/10.1172/JCI114142>
7. Nauck, M.A., & Meier, J.J. (2016). *The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(6), 525-536. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9)
8. Huber, M., Knottnerus, J.A., Green, L., van der Horst, H., Jadad, A.R., Kromhout, D., ... Smid, H. (2011). *How should we define health?* *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 343, d4163. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791490>