

# Koolhydraten, hyperinsulinemie en het insulineresistentie-syndroom



Yvo Sijpkens, Sharita Ramautar

**Dr. Y.W.J. Sijpkens**, internist, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

**Drs. S. Ramautar**, internist-endocrinoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

## Samenvatting

De afgelopen 50 jaar is consumptie van bewerkt voedsel met geraffineerde koolhydraten sterk toegenomen en is het gebruik van verzadigd vet afgenomen. Door een verstoorde balans tussen honger en verzadiging en het alom beschikbare voedselaanbod worden steeds meer tussendoortjes gebruikt. Glucose- en insulinespiegels kunnen daardoor een groot deel van de dag verhoogd zijn, wat bijdraagt aan vetopslag en het ontstaan van insulineresistentie (IR). IR is vaak jaren subklinisch aanwezig, voordat viscerale obesitas en diabetes mellitus type 2 ontstaat. Leververvetting met een atherogeen lipidenprofiel draagt bij aan atherosclerotisch vaatlijden. De behandeling bestaat primair uit gevarieerde voeding met natuurlijke vetten, eiwitten en slechts een beperkte hoeveelheid vezelrijke complexe koolhydraten. Door maximaal drie keer per dag te eten kan het lichaam overgaan op vetverbranding, waarbij ketonen als brandstof worden gebruikt. Deze aanpassing in de voeding biedt kansen voor betere preventie en behandeling van diabetes mellitus type 2 en atherosclerotisch vaatlijden en zal naar verwachting voor een sterke reductie in zorgkosten en gebruik van medicatie zorgen.

## Casus

Een 56-jarige man met een blanco voorgeschiedenis werd in verband met visusklachten op verzoek van de opticien direct door de huisarts verwezen naar de poli oogheelkunde. Sinds een paar maanden zag hij slechter in de verte, vooral met het rechteroog. Hij had geen hoofdpijn of flikkeringen. Bij refractiemeting was de visus van het rechteroog slecht (1/60) en van het linkeroog redelijk (0.9). Fundoscopie liet beiderzijds een subtotaal geëxcaveerde papil zien met vooral rechts maculaoedeem en veel exsudatie en bloedinkjes. In het linkeroog werden twee neovascularisaties aangetroffen. Vanwege deze retinopathie werd een bloeddruk gemeten, die met 240/150 mmHg sterk verhoogd bleek te zijn. Desgevraagd kon hij zich niet herinneren dat ooit een bloeddruk is gemeten en was hij niet bekend met diabetes.

Hij werd direct naar de Spoedeisende Hulp gestuurd. Daar werd een adipeuze man, 95 kg, 171 cm, BMI 32,4, gezien met een bloeddruk van 232/147 mmHg en een pols van 103/min. Hij zei niet veel zout te gebruiken, maar wel regelmatig drop te consumeren. Hij voelde zich de laatste tijd iets meer vermoeid en was enkele kilo's afgevallen. Hij fietste alleen kleine stukjes van en naar het station voor zijn werk als inkoper, rookte niet en gebruikte weinig alcohol. Zijn ouders en jongere broer waren bekend met diabetes. Het laboratoriumonderzoek toonde een normale nierfunctie, een kalium van 3,6 mmol/l, een verhoogde bloedsuiker van 13,4 mmol/l en een urinealbumine/creatinineratio van 33 mg/mmol. Het ECG vertoonde tekenen van linkerventrikul hypertrofie. Op de Spoedeisende Hulp werd een oplaaddosis labetalol 25 mg gegeven, waarna hij werd opgenomen op de intensive care voor behandeling met een labetalolpomp (5 mg/uur) met goed effect op de bloeddruk. Op de afdeling werd gestart met nifedipine, lisinopril en metformine. De echo van de buik toonde steatose van de lever en normale nieren. Hij kreeg het dringend advies geen drop meer te gebruiken en de zoutinname te beperken. Van de oogarts kreeg hij intravitreale injecties met bevacizumab beiderzijds.

Een week later berichtte hij op de poli dat zijn gezichtsvermogen iets verbeterd was met een aantal lasercoagulaties nog in de planning. De bloeddruk was 154/90 mmHg en zijn buikomvang 110 cm. Aanvullend nuchter bloedonderzoek liet de volgende afwijkingen zien: HbA1c 108 mmol/mol, glucose 8,2 mmol/l, ALAT 33 U/l, AF 98 U/l, gGT 82 U/l, ferritine 312 ug/l, cholesterol 4,6 mmol/l, HDL-C 0,99 mmol/l, LDL-C 3,2 mmol/l, TG 0,9 mmol/l, apoB 0,95 g/l, apoA1 1,07 g/l, insuline 14 (N 2-10), mE/l HOMA-IR (*homostatic model assessment for insulin resistance*) 5.1 (N<2), C-Peptide 0.95 (N 0.26-0.62 nmol/l, 25(OH)D 25 nmol/l, PTH 12 pmol/l. De coronaire calciumscore viel met 336 tussen de 75e en 90e percentiel, passend bij ernstig atherosclerotisch vaatlijden. Bij dieetanamnese vertelde hij dat hij zijn hele leven witte boterhammen, tussendoortjes, aardappelen en pasta heeft gegeten. Hij drinkt zijn thee met suiker en nam 's avonds graag frisdrank van diverse merken. Zijn gewicht en buikomvang waren in de loop van jaren geleidelijk toegenomen. Aan de medicatie werd de SGLT2-remmer dapagliflozine toegevoegd en hij werd verwezen naar de diëtiste voor de overgang naar voeding met veel minder koolhydraten en meer gezonde, ook verzadigde, vetten. Verder werd afgesproken om maximaal drie keer per dag te eten en op den duur bij ontbreken van honger steeds vaker het ontbijt over te slaan. Na 8 weken was hij 13 kg afgevallen en het nuchter glucose- en HbA1c-gehalte gedaald naar respectievelijk 5,3 mmol/l en 62 mmol/mol.

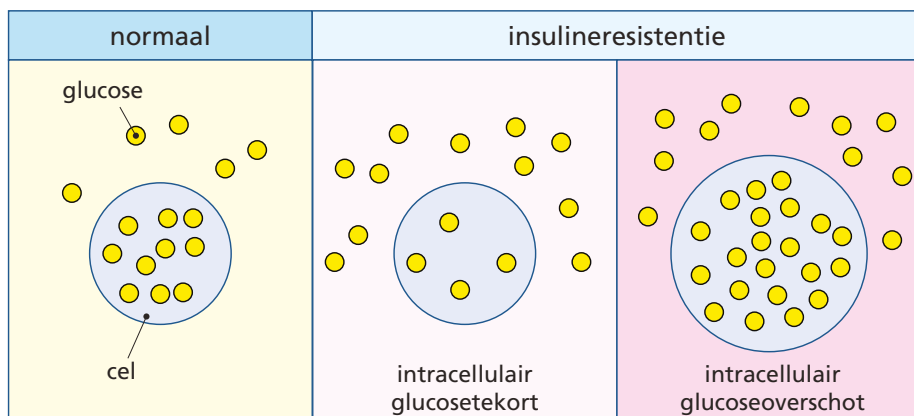
## Inleiding

Met het ouder worden van de populatie neemt de prevalentie van chronische ziekten en multimorbiditeit toe. Dit gaat gepaard met een afname van kwaliteit van leven, hoge kosten en een relatief personeelstekort in de gezondheidszorg. Vaak wordt nog gedacht dat een combinatie van aanleg en leeftijd de belangrijkste verklaring vormt voor het ontstaan van chronische ziekten, met obesitas en hypercholesterolemie als sterkste risicofactoren voor respectievelijk diabetes en atherosclerotisch vaatlijden. Obesitas zou conform het caloriemodel het gevolg zijn van te veel eten en te weinig bewegen. Dit ziekteconcept vormt de basis voor richtlijnen om minder verzadigd vet en dierlijke producten te consumeren. Desondanks is de prevalentie van obesitas en diabetes alleen maar toegenomen.<sup>1</sup> Naast sociaaleconomische veranderingen wordt dit vooral geweten aan de afname van gezond vet en de toename van de hoeveelheid koolhydraten en schadelijke onverzadigde plantaardige oliën in de dagelijkse voeding.<sup>2</sup>

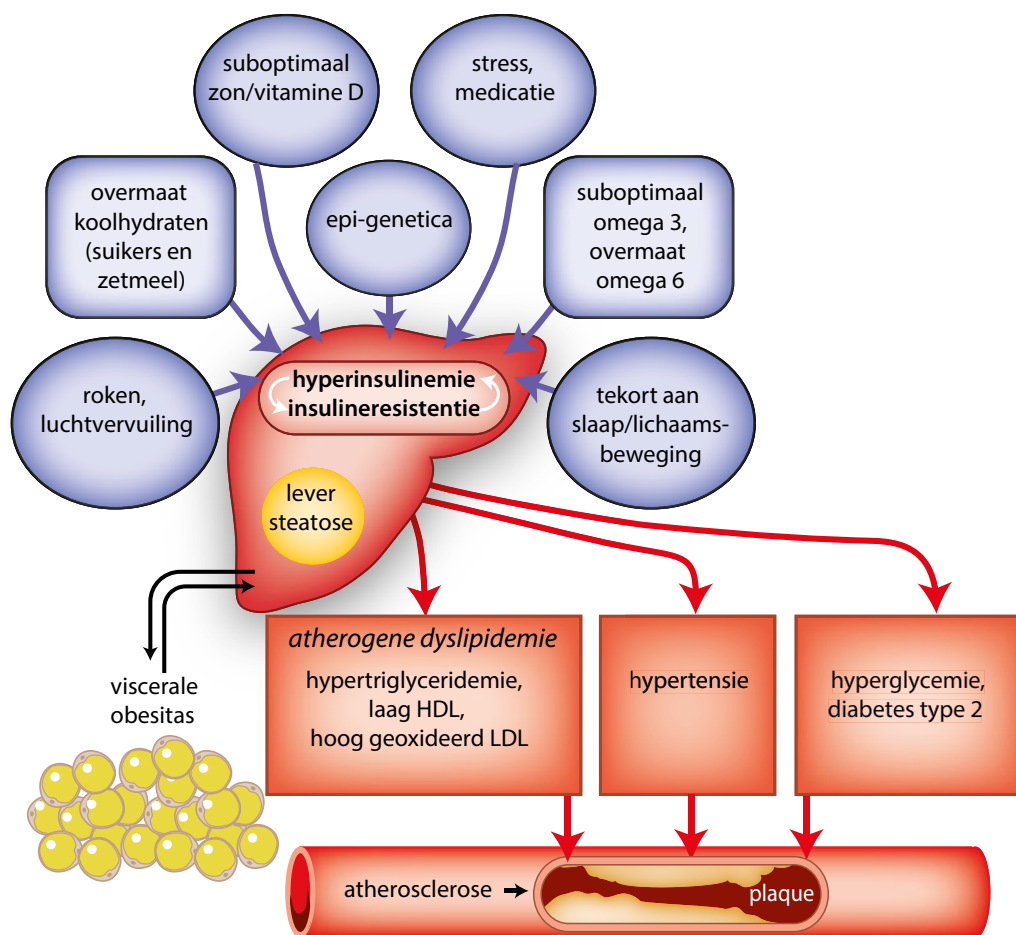
Volgens het koolhydraten-insulinemodel staan hyperinsulinemie en insulineresistentie (IR) centraal in de pathogenese van zowel diabetes mellitus type 2 en atherosclerose als veel risicofactoren hiervoor zoals obesitas, dyslipidemie en hypertensie.<sup>3</sup> Deze gemeenschappelijke grondoorzaak is de belangrijkste reden voor de sterke associatie tussen diabetes mellitus type 2 en atherosclerotisch vaatlijden.<sup>4</sup> Conform dit concept gaat een genetische aanleg voor IR gepaard met obesitas, maar een predispositie voor een hoge BMI niet met IR.<sup>5</sup> Bij vrijwel iedereen met (pre)diabetes en bij de helft van de mensen met een normale glucosetolerantie kan hyperinsulinemie worden aangetoond, ook bij een relatief normaal gewicht.<sup>6</sup> Door waardering van de cruciale rol van koolhydraten in het ontstaan van IR en verbeteringen in de diagnostiek van IR is er meer belangstelling gekomen voor de rol van voeding in de preventie en behandeling van chronische ziekten.<sup>7</sup>

## Pathofysiologie

Koolhydraten zijn van nature plantaardig en opgebouwd uit de monosacchariden glucose, fructose of galactose. Suikers zijn mono- of disacchariden en complexe koolhydraten (zetmeel) zijn polysacchariden die bestaan uit lange ketens van monosacchariden. Complexe koolhydraten zijn onbewerkt en bevatten de vezels die van nature in het voedsel aanwezig zijn, terwijl geraffineerde koolhydraten bewerkt zijn en ontdaan van hun natuurlijke vezels. Vezels zijn onverteerbare koolhydraten die van belang zijn voor verzadiging en het microbioom. Koolhydraten zijn geen essentieel onderdeel van onze voeding, omdat gluconeogenese goed mogelijk is uit eiwitten en vetten. Ook voor sport zijn ze geen noodzakelijke brandstof. De hoeveelheid glucose in het bloed, circa 5 mmol/l (90 mg/dl), is beperkt en wordt normaal goed stabiel gehouden. Insuline komt vrij uit de pancreas in respons op glucose afkomstig uit suikers en zetmeel. Dit hormoon wordt ook aangemaakt als door bewerkt voedsel proximaal in de dunne darm het incretinehormoon 'glucoseafhankelijke insulintropische polypeptide' (GIP) wordt uitgescheiden. Insuline zorgt primair voor opname van glucose in de cellen ten behoeve van energie. Ongebruikt glucose wordt onder invloed van insuline opgeslagen als glycogeen of als triglyceriden (lipogenese). Vetopbouw vindt vooral plaats als lever en spieren helemaal gevuld zijn met glycogeen. Insuline remt de gluconeogenese in de lever en de verbranding van vet (lipolyse). Normaal wordt insuline kortdurend pulsatieel afgegeven na gebruik van koolhydraten. IR ontstaat wanneer insulinerceptoren in lever,



**Figuur 1** Pathofysiologie insulineresistentie (IR). IR ontstaat als gevolg van een langdurige overmaat aan intracellulair glucose vooral door overmatig gebruik van koolhydraten.



**Figuur 2** Oorzaken en gevolgen insulineresistentie.

spieren en vetweefsel ongevoelig worden voor een overmaat aan insuline, voornamelijk als gevolg van jarenlange consumptie van voeding of drank met koolhydraten. Door adaptatie neemt de respons op insuline af, zodat IR in feite een bescherming is tegen verdere cellulaire overvulling met glucose (figuur 1). Als dit niet meer lukt, ontstaat vaak pas na jaren hyperglykemie, oftewel diabetes mellitus type 2.

## Oorzaken

Overmatig gebruik van koolhydraten, gemiddeld 200–350 g/dag, is veruit de belangrijkste oorzaak van IR. Pas een paar honderd jaar geleden is de mens begonnen graan te verbouwen en tarwe en rijst te consumeren. Vanaf eind jaren zeventig van de vorige eeuw is het gebruik van geraffineerde koolhydraten

fors toegenomen mede vanwege angst voor verzadigd vet. Als gevolg van sociaaleconomische veranderingen koken we minder en zijn we meer geprepareerde voedingsmiddelen en restaurantvoeding gaan gebruiken. De invloed van koolhydraten op endorfinen en dopamine in de hersenen draagt bij aan verslavingsgedrag, vooral bij het ontbreken van adequate omgang met emoties. Niet alleen suikers maar ook brood en pasta van tarwebloem, aardappelen en witte rijst worden gekenmerkt door snelle vertering, absorptie en opname van glucose in het bloed. Door glucoseschommelingen-geïnduceerde honger en vermoeidheid en de alom beschikbare goedkope koolhydraatrijke voeding zijn we veel vaker gaan eten met hyperinsulinemie en obesitas tot gevolg. Zowel fructose als alcohol draagt fors bij aan leversteatose en IR. Vooral smakelijke voeding met zowel suiker als vet is funest voor het ontstaan van IR, mede doordat het verzadigingsgevoel geremd wordt. De lichaamscellen komen overvol te zitten met glucose en op mitochondriaal niveau vindt alleen maar koolhydraat- in plaats van vetverbranding plaats. Ook een overmaat aan pro-inflammatoire omega 6-vetzuren uit geraffineerde plantaardige oliën verhoogt de kans op IR. Genetische predispositie, (Zuid-)Aziatische etniciteit, oudere leeftijd, inactiviteit, roken, luchtvervuiling, stress, slaap- en zonlichttekort zijn allemaal deelloorzaken van IR. Dit geldt ook voor inflammatoire aandoeningen zoals psoriasis en reumatoïde artritis en diverse geneesmiddelen, waarvan corticosteroiden en statines maar ook sulfonylureumderivaten en exogeen insuline de belangrijkste zijn.<sup>8</sup>

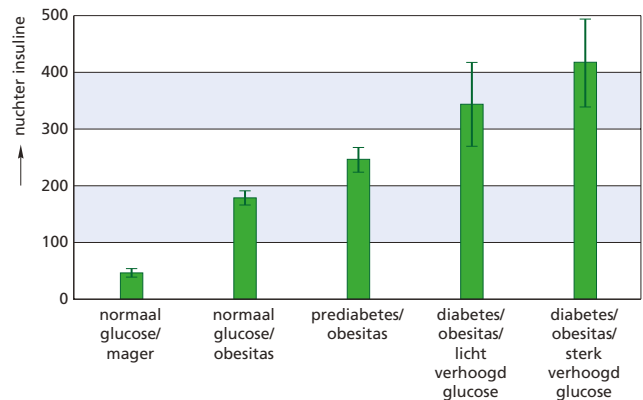
## Gevolgen

### Obesitas

Frequent gebruik van te grote hoeveelheden koolhydraten leidt tot hyperinsulinemie. Insuline stimuleert de vorming en remt de afbraak van vet. Adipocyten worden groter door opslag van tryglyceriden en als ze overvol zijn ontstaat inflammatie en ectopische vetopslag. Adipocyten produceren het verzadigingshormoon leptine, maar aanhoudend hoge spiegels leiden weer tot leptineresistentie, inflammatie en nog meer IR, een vicieuze cirkel. Sommige mensen worden zwaarder door hyperplasie van vetcellen zonder IR, maar bijvoorbeeld mensen met een afkomst uit (Zuid-)Azië worden snel IR bij viscerale obesitas en een relatief lage BMI.

### NAFLD

In de lever en in spieren ontstaat door hyperinsulinemie in een vroeg stadium IR. Koolhydraten uit de voeding en vrije vetzuren uit vetweefsel worden dan in de lever



**Figuur 3** Prominente rol van hyperinsulinemie in het ontstaan van obesitas en diabetes mellitus type 2.<sup>10</sup>

omgezet in triglyceriden door de novo lipogenese. Fructose uit bewerkte voeding en fruit heeft geen invloed op insuline, maar kan wel bijdragen aan *non-alcoholic-fatty liver disease* (NAFLD), dat vaak jaren subklinisch aanwezig is voordat de lever decompenseert door inflammatie. Dit staat bekend als *non-alcoholic-steatosis-hepatitis* (NASH) en kan zich ontwikkelen tot fibrose en cirrose van de lever.<sup>9</sup> Leversteatose gaat bij toenemende IR gepaard met de productie van grote hoeveelheden 'very low density'-lipoproteïne (VLDL), waardoor een atherogeen lipidenprofiel ontstaat, bestaande uit hypertriglyceridemie, laag HDL en kleine geoxideerde LDL-deeltjes.

### Diabetes mellitus

Diabetes mellitus type 2 wordt vaak pas jaren na het ontstaan van IR vastgesteld als 'topje van de ijsberg'. Suikergebruik en een licht verhoogd nuchter glucose en HbA1c zijn voorspellers voor diabetes. Hyperglykemie ontstaat echter pas als naast lever en spieren ook het vetweefsel IR wordt en glucose niet meer goed de cel in kan, ondanks een hoge insulinespiegel (figuur 3). Afname van de insulineproductie door de pancreas is als gevolg van glucosetoxiciteit pas een laat fenomeen dat verder bijdraagt aan hyperglykemie.

### Atherosclerotisch vaatlijden

Patiënten met IR hebben een drie keer verhoogde kans op een hartinfarct en twee keer zo grote kans om te overlijden aan hart- en vaatziekten (HVZ). Omgekeerd heeft minstens 66% van de patiënten met coronairlijden tekenen van IR.<sup>11</sup> Ook beroertes en perifeer vaatlijden zijn geassocieerd met IR. Naast dyslipidemie en hyperglykemie speelt hyperinsulinemie via proliferatie, inflammatie en LDL-oxidatie een belangrijke rol in het ontstaan van atherosclerose, meer een inflammatoire conditie dan een primair cholesterol-gemedieerde

ziekte.<sup>12</sup> In tegenstelling tot LDL-cholesterol zijn de totaalcholesterol/ HDL-cholesterolratio en vooral nuchter insuline sterke voorspellers voor HVZ.<sup>11</sup>

## Hypertensie

De relatie tussen IR en hypertensie is goed aangetoond. Zowel een hoog nuchter insuline als IR voorspelt het ontstaan van hypertensie.<sup>13</sup> In de setting van IR leidt hyperinsulinemie tot zowel sympathicusactivatie als zoutretentie. Onafhankelijk van jicht is hyperurikemie sterk geassocieerd met hypertensie en albuminurie. Dit geldt ook voor het obstructiefslaapapneusyndroom (OSAS), dat ook gepaard gaat met IR. Zowel hypertensie als hyperinsulinemie is een belangrijke factor voor het ontstaan van diabetische cardiomyopathie.<sup>14</sup>

## Dementie

Vanwege de sterke relatie tussen diabetes mellitus type 2 en dementie is het waarschijnlijk dat IR ook een grote rol speelt in de pathofysiologie van het dementieel syndroom. IR in de hersenen zou een bepalende factor kunnen zijn in de vorming van de karakteristieke amyloidplaques en het verlies aan neuronen. Minstens zo belangrijk lijkt het ontbreken van gezond vet in de hedendaagse voeding. De hersenen bestaan voor een groot deel uit cholesterol en zowel een verminderd transport als beschikbaarheid van gezonde vetten kan bijdragen aan neurodegeneratieve schade.<sup>15</sup>

## Maligniteit

Door frequente inname van koolhydraten gaat in het bloed behalve insuline de groeifactor *insulin-like growth factor I* (IGF-I) omhoog.<sup>16</sup> Hierdoor worden mutatie en proliferatie van cellen bevorderd, wat kan bijdragen aan het ontstaan van mamma-, prostaat-, colon- en endometriumcarcinoom. Daarnaast zijn kwaadaardige cellen voor hun energiemetabolisme afhankelijk van glycolyse. Obesitas en diabetes zijn bekende risicofactoren voor die vormen van kanker waaraan IR mede ten grondslag ligt.

## Diagnostiek

IR kan zich in verschillende gedaanten uiten. Meestal neemt het gewicht bij het ouder worden geleidelijk toe en wordt het steeds moeilijker om af te vallen. Soms ontstaat obesitas al op jonge leeftijd en neemt het gewicht snel toe met weldra manifeste diabetes. Ook is het mogelijk dat viscerale obesitas aanwezig is zonder overgewicht, ook wel *thin outside fat inside* (TOFI) genoemd. Vaak is er een positieve familieanamnese voor diabetes, hypertensie en HVZ en speelt nicotine-

en alcoholgebruik. Andere symptomen van IR zijn vermoeidheid en slaperigheid vooral na de maaltijd als gevolg van reactieve hypoglykemie, hongergevoelens met snaaigedrag, acne, dysmenorroe en infertiliteit. Hypertensie komt veel voor en als de buikomvang meer is dan de helft van de lichaamslengte, is IR waarschijnlijk. Ook vetmassa kent een goede correlatie met IR. Verder komen skintags, eczeem, hirsutisme en zwarte vlekken (*acanthosis nigricans*) vaker voor. Een grote steatotische lever op een echo gaat altijd gepaard met IR. Bij deze klachten en symptomen is het verstandig een simpele dieetaanamnese af te nemen waarmee de aard en mate van koolhydraatname snel duidelijk wordt. Nuchter glucose kan iets verhoogd zijn, maar een hoge insuline- of C-peptidespiegel of een langzaam stijgend HbA<sub>1c</sub>-gehalte correleert beter met vetmassa en IR. De HOMA- (HOMEostasis Model Assessment) IR, wordt bepaald uit het product van nuchter glucose en insuline en is de gouden standaard voor IR. Deze wordt veel in wetenschappelijk onderzoek gebruikt. Postprandiale hyperinsulinemie is deels een functie van de basale waarde en kent verschillende patronen. Een licht verhoogd ALAT, GGT, alkalische fosfatase, ferritine of urinezuur wijst op NAFLD en in het lipidenprofiel correleert IR het beste met een hoge triglyceriden/HDL-ratio. Verhoogde inflammatiemarkers, zoals leukocyten, CRP en fibrinogeen, en een toegenomen albumine/creatinineratio in de urine zijn ook aanwijzingen voor hyperinsulinemie. Vanwege de sterke relatie met atherosclerose past een bovengemiddelde coronaire calciumscore ook goed bij IR.

## Behandeling

### Voeding

De chronische ziekten als gevolg van IR kunnen het best voorkomen en behandeld worden door duurzame aanpassingen in het dagelijkse voedingspatroon. Hiervoor bestaat een aantal uitgangspunten die ingezet kunnen worden afhankelijk van de mate van koolhydraatintolerantie en de voorkeuren van de (toekomstige) patiënt. Voor de meeste mensen is de hedendaagse voeding het startpunt. Deze bestaat uit gemiddeld 45% koolhydraten (ca. 240 g, 21% suiker en 24% zetmeel), 35% vet en 15% eiwit. Een patiënt met langdurig bestaande obesitas en insulineafhankelijke diabetes mellitus type 2 heeft meer maatregelen en begeleiding nodig dan iemand met asymptomatische IR. Het primaire doel is behandeling van IR met koolhydraatbeperkt voedsel ('real food') van nature gevolgd door vasten, lagere calorie-inname, meer beweging en daarmee vetverlies en spieropbouw.

### **Koolhydraatbeperking**

Koolhydraten zijn niet essentieel voor ons functioneren en een goede levensverwachting. In de setting van IR bestaat de eerste stap uit de eliminatie van geraffineerde koolhydraten in frisdranken en bewerkte producten. Bij forse IR, onder andere vastgesteld aan de hand van postprandiale glucosespiegels, is het ook nodig om graanproducten, rijst, pasta, aardappelen en sommige fruitsoorten af te raden. Hiermee komt het percentage koolhydraten op circa 5, wat overeenkomt met maximaal 50 g koolhydraten per dag, een drastische reductie. Het populaire mediterrane dieet bevat ter vergelijking circa 30% vooral complexe koolhydraten, geschikt voor primaire preventie, maar vaak te veel voor een effectieve behandeling van IR. Ook een vetarm of vegetarisch dieet met vezelrijke volkorenproducten, zetmeelachtige groenten en seizoensfruit zonder geraffineerde koolhydraten hoeft niet tot IR en diabetes te leiden.<sup>17</sup>

In de transitiefase naar strikte koolhydraatbeperking daalt de insulinespiegel, waardoor de neiging tot zoutretentie minder wordt en zelfs extra zoutinname nodig kan zijn. Via zuivel, groente, zaden en noten komt er voldoende calcium, kalium en magnesium binnen. Met goede begeleiding en voorlichting kan medicatie vaak afgebouwd en zelfs gestaakt worden.<sup>18</sup> In een twee jaar durend onderzoek in het *New England Journal of Medicine* (NEJM) uit 2008 werden 322 mensen met obesitas gerandomiseerd in een laag-vet, mediterraan en laag-koolhydraatdieet, de laatste groep zonder calorierestrictie.<sup>19</sup> Bij de 272 patiënten die het onderzoek voltooiden was het gemiddelde gewichtsverlies respectievelijk 3,3, 4,6 en 5,5 kg, met de sterkste afname van de cholesterol/HDL-ratio in de laag-koolhydraatengroep.

Het DIETFITS-onderzoek (2018) vond gedurende een jaar plaats onder 609 patiënten met obesitas zonder diabetes, die werden gerandomiseerd in een laag-vet en een laag-koolhydraatdieet.<sup>20</sup> De gemiddelde macronutriënten bedroegen respectievelijk 48% en 30% koolhydraten en 29% en 45% vet. Ondanks de relatief geringe koolhydraatbeperking (ca. 130 g/dag) werd na een jaar een vergelijkbaar gewichtsverlies gezien van 5,3 kg in de laag-vetgroep en 6 kg in de laag-koolhydraatgroep met een duidelijke verbetering van de triglyceriden/HDL-ratio in de laatste groep.

In een onderzoek van het *British Medical Journal* (BMJ) uit 2018 werden 164 mensen met overgewicht gerandomiseerd in drie testdiëten gedurende 20 weken, bestaand uit 60, 40 en 20% koolhydraten.<sup>21</sup> Vooral bij de personen met een hoge insulinesecretie ging het 20%-koolhydraatdieet gepaard met een toename van

het energieverbruik, een daling van het hongerhormoon ghreline en een slechts geringe toename van leptine. Alleen in de laag-koolhydraatgroep steeg het HDL-cholesterol en daalde het tryglyceridegehalte. Deze gegevens zijn consistent met het koolhydraten-insulinemodel voor obesitas.

### **Vetrijk**

Vetten worden traditioneel ingedeeld in verzadigde en enkel- en meervoudig onverzadigde vetzuren. Op basis van onnatuurlijke experimenten en publicaties met epidemiologische associaties in het verleden is het idee ontstaan dat verzadigd vet slecht is, omdat het obesitas en (via verhoging van LDL-cholesterol) atherosclerose veroorzaakt.<sup>2</sup> Zo is een grote markt gecreëerd voor zogenaamd gezonde magere (light) producten. Deze bevatten echter vaak grote hoeveelheden suiker of fructose en pro-inflammatoire bewerkte (on)verzadigde plantaardige oliën, waardoor IR en daarmee HVZ in de populatie juist verder zijn toegenomen. Alle vetten bestaan in feite uit een combinatie van verzadigde en onverzadigde vetzuren. Verzadigd vet zit in vlees, vis, eieren en zuivel, maar ook in noten en olijfolie. Vette vis, zoals zalm, makreel of sardientjes leveren goede omega 3-vetzuren. Gemeten aan het ontstaan en de progressie van coronaire calcificaties ontbreekt een verschil tussen plantaardig en dierlijk vet in voeding met weinig koolhydraten.<sup>22</sup> Een maaltijd met verzadigd vet is letterlijk verzadigend door het vrijkomen van het hormoon cholecystokinine. Ten opzichte van mager voedsel neemt het calorieverbruik hierdoor juist af. Na gebruik van natuurlijke vetten zonder koolhydraten blijft de insulineconcentratie in bloed laag en daalt de spiegel aan verzadigde vetzuren in het bloed, vanwege preferentieel gebruik tijdens vetverbranding.<sup>2</sup>

De 'Prospective Urban and Rural Epidemiological' (PURE-)cohortstudie omvat meer dan 135.000 deelnemers van middelbare leeftijd (35-70 jaar) zonder HVZ uit achttien landen. Zij werden tussen 2003 en 2013 geïncludeerd, waarbij aan de hand van vragenlijsten de samenstelling van voeding werd vastgelegd. Gemiddeld werden zij 7,4 jaar gevolgd met HVZ en mortaliteit als eindpunten. Hogere inname van koolhydraten ging gepaard met een hogere mortaliteit, maar niet met HVZ of cardiovasculaire mortaliteit. Bij de mensen met voorkeur voor koolhydraten was het LDL-cholesterol lager, maar was de triglyceriden/HDL-cholesterolratio hoger.<sup>23</sup> Gebruik van meer verzadigd vet was geassocieerd met zowel een lagere mortaliteit als het minder voorkomen van beroertes.<sup>24</sup> LDL-cholesterol was hoger, maar de triglyceriden/HDL-cholesterolratio was lager bij elk type vetgebruik.<sup>24</sup> Vervolgstudies in grote secun-

daire preventieonderzoeken, waarbij deze associaties werden gevalideerd, lieten zien dat voeding van hoge kwaliteit, inclusief fruit, groente, zuivel, vis en onbewerkt vlees, geassocieerd is met een lagere mortaliteit en in de secundaire preventieonderzoeken ook met minder HVZ.

## Eiwit

Eiwitten zijn een wat constantere fractie van onze voeding (ongeveer 1 g/kg) en komen voor zowel in dierlijk als plantaardig voedsel. In combinatie met koolhydraatbeperking blijft de glucose- en insuline-spiegel na eiwitinname meestal laag. Voldoende inname van eiwitten is belangrijk voor de spiermassa en, net als vet, voor een goed verzadigingsgevoel. Vlees en zuivel afkomstig van met gras gevoerde dieren is een goede bron van eiwit, vitaminen en mineralen. Voor vegetariërs en zeker veganisten is het moeilijker om voldoende vet en eiwit binnen te krijgen en zij hebben vaak supplementen nodig. Ondanks gebruik van koolhydraten kunnen zij met caloriebeperking en beweging wel degelijk IR voorkomen.

## Vasten

Maximaal drie keer per dag eten zonder tussendoortjes en regelmatige vastenperiodes van 12 tot 24 uur is, naast koolhydraatbeperking, een belangrijke succesfactor voor gewichtsverlies en metabole verbetering.<sup>25,26</sup> Vasten is beter haalbaar bij goede maaltijden zonder koolhydraten met voldoende verzadigende vetten en eiwitten. Hongergevoelens zijn het meest beperkt in de ochtend, komen in golven en verdwijnen bij drinken en meer beweging. Tijdens vasten is de insulinespiegel laag en verbetert de insulinegevoeligheid. In eerste instantie wordt glycogeen verbruikt en komt mede door toename van glucagon na circa twaalf uur de vetverbranding op gang. Vrije vetzuren uit vetverbranding zijn een prima brandstof voor (sport)activiteiten. Vettransport verhoogt het totale en HDL-cholesterolgehalte. Tijdens verlengd vasten wordt débris opgeruimd (autofagie) en wordt door stijging van testosteron en groeihormoon en afname van IGF-I endogene regeneratie van gezond weefsel bevorderd. Eiwitkatabolie blijft laag en voorkomt verlies van spiermassa. Zeker bij mensen met diabetes mellitus type 2 is goede begeleiding nodig om hypoglykemie of ketoacidose te voorkomen door reductie of staken van insuline, SU-derivaten en SGLT2-remmers.

## Ketose

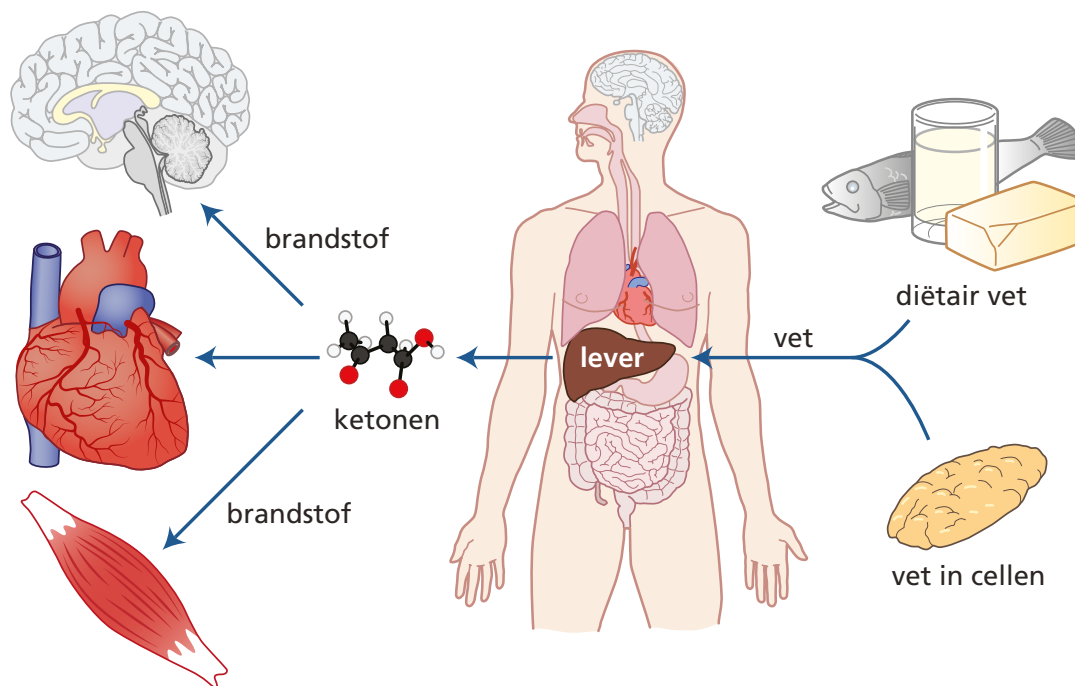
Bij een goede beperking van koolhydraten (< 25 g/dag) gaat het lichaam binnen een aantal dagen tot weken



**Figuur 4** Gevarieerde voeding met natuurlijke vetten, eiwitten en een beperkte hoeveelheid complexe koolhydraten.

geleidelijk over op vetverbranding, waarbij in de lever vetzuren worden omgezet in ketonen (bètahydroxyboterzuur, acetoacetaat en aceton). Dit gebeurt alleen bij lage insulinespiegels. Ketonen zijn te meten in uitademingslucht, urine en capillair bloed. Een concentratie bètahydroxyboterzuur boven de 0,5 mmol/l past bij voedingsketose. Dit wordt versterkt door langere vastenperiodes, van bijvoorbeeld 16 uur of 24 uur, door het overslaan van ontbijt en/of lunch en het sporten op een nuchtere maag, zonder risico op ketoacidose. Hongergevoelens raken steeds meer op de achtergrond en de maaltijden moeten zelfs voldoende calorieën bevatten om niet ongewenst af te vallen. In tegenstelling tot langdurige calorierestrictie neemt mede via catecholaminen en activatie van bruin vet het basaalmetabolisme toe en ervaren mensen meer energie, doordat ketonen heel goed de bloed-hersensbarrière passeren. Door afname van leptineafgifte uit lege adipocyten ontstaat uiteindelijk toch behoefte aan voeding. Bijvoorbeeld 'bulletproof' koffie met geklaarde boter (ghee), kokosolie of *medium chain triglyceriden* (MCT-)olie of ketonesters zijn exogene bronnen voor vetverbranding, waarmee ook met een lage glycogeenvoorraad goede duursportprestaties mogelijk zijn. Bètahydroxyboterzuur is ook een prima brandstof voor hart en hersenen, remt inflammatie en veroudering en beschermt tegen hypoglykemie (figuur 5).<sup>2</sup> Langdurige voedingsketose heeft naast het tegengaan van IR mogelijk een meerwaarde om niet alleen epilepsie, maar ook inflammatoire aandoeningen en cognitieve disfunctie te voorkomen.<sup>27</sup>

Al in 2013 verscheen een meta-analyse van onderzoeken waarin sterke koolhydraatbeperking (< 50 g per dag) werd vergeleken met een vetbeperkt (< 30%) dieet gedurende minstens twaalf maanden. Patiënten met een koolhydraatbeperking vertoonden een sterkere



**Figuur 5** In een sterk koolhydraatbeperkt dieet wordt diëtair en endogeen vet door de lever omgezet in ketonen, een goede brandstof voor hersenen, hart en spieren.

daling in gewicht, diastolische bloeddruk en triglyceriden en een stijging van HDL-cholesterol. Het onderzoek rapporteerde ook een geringe stijging van LDL-cholesterol, weliswaar minder schadelijke grotere deeltjes, als gevolg van een toegenomen vetzuurmetabolisme.<sup>28</sup>

In 2018 verscheen het rapport van een groot klinisch onderzoek naar ketose bij 349 patiënten met type 2-diabetes.<sup>18</sup> Aan hen werd volgens gezamenlijke besluitvorming de keuze voorgelegd mee te doen aan een intensief coachingsprogramma (n = 262) of door te gaan met de gebruikelijke zorg (n = 83). De interventie bestond uit strikte koolhydraatbeperking (< 30 g/dag) gericht op ketonemie, gemeten aan een verhoogde plasmaspiegel van bètahydroxyboterzuur. Na een jaar was de compliance hoog en het HbA<sub>1c</sub> gedaald van 60 naar 45 mmol/mol, het gewicht met 12% afgenomen en konden bij de meeste patiënten sulfonylureumderivaten en insuline gestopt worden. Markers voor dyslipidemie, leversteatose en inflammatie lieten een duidelijke verbetering zien. In de 'usual care' groep werden geen veranderingen vastgesteld.

Uit een goed overzicht van alle beschikbare onderzoeken kan opgemaakt worden dat een koolhydraatbeperking van minder dan 50 g per dag zonder calorierestrictie gepaard gaat met een sterke gewichtsvermindering door afname van hongergevoelens.<sup>29</sup> Bij diabetespatiënten verbetert de glucoseregulatie, terwijl het gebruik van antidiabetica drastisch

- Vermijd geraffineerde koolhydraten (suiker, fructose, tarwebloem)
- Vermijd geraffineerde omega 6-bevattende plantaardige oliën
- Vermijd bewerkt voedsel met zowel suiker als vet
- Gebruik complexe koolhydraten (volkorenproducten, fruit) met mate
- Gebruik plantaardige en/of dierlijke eiwitbronnen, meer bij veel lichamelijke activiteit
- Gebruik natuurlijk plantaardig en/of dierlijk vet tot verzadiging
- Eet maximaal twee tot drie maaltijden per dag
- Neem geen tussendoortjes en las regelmatig een vastenperiode in
- Verbeter emotiebeheer, ontspanning, slaap en zonlichtexpositie, stop met roken
- Doe regelmatig aan lichaamsbeweging, inclusief krachttraining

**Tabel 1** Instructies voor preventie en behandeling van insulineresistentie.

verminderd kan worden. Opvallend is het feit dat de verbeteringen op lange termijn gehandhaafd blijven zonder schadelijke gevolgen.

### Overig

Beweging heeft een positief effect op IR en kan al bereikt worden met kortdurende intensieve trainingen thuis meerdere keren per week. Meer slaap en stressreductie dragen via verlaging van cortisol bij aan afname van IR. Stoppen met roken en expositie aan ultraviolet B-stralen en koudere omgevingstemperatuur hebben ook een positief effect op de insulinegevoeligheid. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 kan



staken van sulfonyleureumderivaten en insuline paradoxaal genoeg de IR verbeteren, maar dat moet hand in hand gaan met koolhydraatbeperking om hyperglykemie te voorkomen.<sup>18</sup>

## Conclusie

Het koolhydraat-hyperinsulinemiemodel geeft een logische verklaring voor de forse toename van cardio-metabole ziekten. IR komt overeen met intolerantie voor koolhydraten, waarvan de mate en progressie per individu verschilt. Deze pathofysiologie biedt perspectief voor leefstijlgeneskunde en gezamenlijke besluitvorming, waarin individuele aanpassing van het voedingspatroon essentieel is. Mensen zijn omnivoren. Door beperking van vooral geraffineerde koolhydraten en variatie in het gebruik van natuurlijke vetten en eiwitten wordt honger onderdrukt en neemt het energiemetabolisme toe. Samen met beweging en vastenperiodes komt vetverbranding met de productie van ketonen centraal te staan in de brandstofvoorziening. Het voorkomen en op tijd herkennen en aanpakken van IR lijken de beste voorwaarden te zijn om met minder medicatie en meer kwaliteit van leven gezond oud te worden.

### Leerpunten

- Een overmaat aan vooral geraffineerde koolhydraten in de dagelijkse voeding ligt ten grondslag aan hyperinsulinemie en het IR-syndroom.
- IR is de belangrijkste oorzaak van obesitas, diabetes mellitus type 2, hypertensie, atherosclerotisch vaatlijden en mogelijk ook sommige maligniteiten en dementie.
- IR is vaak langdurig subklinisch aanwezig en kan voorspeld worden door een positieve familieanamnese, toename van gewicht, buikomvang en vetmassa, daling van HDL, stijging van glucose, HbA1c, C-peptide, insuline, ALAT, gamma-GT, ferritine, urinezuur en triglyceriden en een bovengemiddelde coronaire calciumscore.
- IR kan behandeld worden door herwaardering van natuurlijke vetten en eiwitten in combinatie met beperkt gebruik van complexe vezelrijke koolhydraten, intermitterend of verlengd vasten en meer beweging.
- Voedingsketose door vetverbranding gaat gepaard met meer energie en alertheid en heeft mogelijk een meerwaarde in de aanpak van ernstige IR, inflammatoire aandoeningen en dementie.

## Dank

De auteurs willen Emilie Rijnink, Mariëtte Boon en Hanno Pijl bedanken voor het kritisch doornemen van dit nascholingsartikel.

## Literatuur

2. Ludwig DS, Willett WC, Volek JS, Neuhouser ML. Dietary fat: From foe to friend? *Science* 2018 Nov 16;362(6416):764-70.
3. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity. *JAMA Intern Med.* 2018;178(8):1098-103.
6. Crofts C, Schofield G, Zinn C, Wheldon M, Kraft J. Identifying hyperinsulinaemia in the absence of impaired glucose tolerance: An examination of the Kraft database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Aug;118:50-7.
7. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015 Jan;31(1):1-13.
11. Malhotra A, Redberg RF, Meier P. Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions. *Br J Sports Med.* 2017 Aug;51(15):1111-2.
18. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):583-612.
19. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008 Jul 17;359(3):229-41.
21. Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, et al. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ.* 2018 Nov 14;363:k4583.
26. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG 3rd, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018 Feb;26(2):254-68.
29. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy WS Jr. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018 Sep;13(5):263-72.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar [www.focusvasculair.nl](http://www.focusvasculair.nl).

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.