

# Voedingsleer van de volwassene (2VX)

*Overgenomen uit de oude MediaWiki-examenwiki (archiefversie van 2020-02-25). 0% van deze tekst stond al in de nieuwe wiki.*

## Inhoud

- [1 Januari 2012](#)
- [2 Januari 2010](#)
- [3 Examenvragen voorbij jaren](#)
- [4 'Samenvatting'](#)

## Januari 2012

1) pathofysiologie van dyslipidemie bij insulineresistentie?

2) Maagbypass?

1) Leg uit: MUST (malnutrition universal screening tool) for adults

1) wat gebeurt er met de serumlipidenwaarden als de VV vervangen worden door KH of andere vetten (PUFA's , MUFA's)

2) geef de streefwaarden voor LDL

## Januari 2010

1) geef de defenitie van het metabool syndroom

2) waarom hoort het triglyceridegalte ook tot het metabool syndroom?

3) gamma-linoleenzuur

1) Isocalorische vervanging van verzadigde vetten

2) Thermogenese

# Examenvragen voorbije jaren

- vergelijk de voedingsgewoonten in België van '79-84 en 2004
- leg uit visvetzuren
- Geef de samenstelling van de lipoproteïnen
- Leg uit: bilio - pancreatische derivatie
- SOS studie
- stearinezuur
- Leg uit : pathofysiologie van dyslipidemie bij diabetes type 2
- Procamstudie
- Dyslipoproteïnemie bij insulineresistentie (wat is dyslipoproteïnemie, ontstaansmechanisme, behandeling farmacologisch en niet farmacologisch)
- Linolzuur
- Het metabolisme tijdens vasten
- Geef het effect van de isocalorische uitwisseling van de verschillende vetzuren en koolhydraten op de serumlipiden
- Leg uit MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)
- Dyslipoproteïnemie bij insulineresistentie (wat is dyslipoproteïnemie, IR, effect van de isocalorische uitwisselen van vv en kh op dyslipoproteïnemie bij IR (effect HDL, LDL, triglyceriden))

- Wat is DASH

- Bypass operatie, er wordt 1 van ze allemaal gevraagd en als bijvragen is dan welk effect en problemen er kunnen optreden.

- Leptine, leg uit

- Alfa linoleenzuur

- schema geven van ondervoeding

- Studie van het effect van koolhydraten op de triglyceriden in het bloed

# 'Samenvatting'

## Hoofdstuk 1: Atherosclerose

- Hart: coronaire hartziekten = ischemische hartziekte → te weinig O<sub>2</sub> naar de hartspier

- Hersenen: cerebrovasculaire insufficiëntie

- Onderste ledematen: perifere vasculaire insufficiëntie

### 1. Atherosclerose: kliniek

#### 1.1 Algemeen

Onvoldoende toevoer van O<sub>2</sub>-rijk arterieel bloed kan resulteren in:

- functieverlies en klinische verschijnselen van tijdelijke aard

- blijvend deficit door weefselbeschadiging

Hartspier:

Tijdelijke ischemie → angina pectoris of angor

Bij volledige afsluiting kroonslagader → myocardinfarct (MI) → ontstaat vrijwel altijd door een onderbreking van de bloedstroom door vorming van een bloedklonter

Hersenen:

Kan leiden tot een tijdelijke neurologische uitval: TIA (transient ischemic attack) en RIND (reversible ischemic neurological deficit) of tot een CVA (cerebrovasculair accident of beroerte) waarvan geen of slechts een gedeeltelijk herstel optreedt.

Onderste ledematen:

Ischemie veroorzaakt claudicatio intermittens, ischemische huidulceraties en gangreen

#### 1.2 Angina pectoris

= Een karakteristieke drukkende of samentrekkende retrosternale pijn, vaak uitstralend naar hals,

kaak of linkerarm, veroorzaakt door myocardischemie

→ Tijdens inspanning, emotie, na een maaltijd of overgang van warmte naar koude

→ Klachten verdwijnen binnen enkele minuten

Vaststellen:

Inspanningstest (fiets, looptapijt) + coronarografie om te kijken in welke arterie het probleem zich bevindt. Dit gebeurt doordat met een katheter vanuit lies of elleboogplooi naar het hart te brengen.

Oplossing Angor:

PTCA (percutane transluminele coronaire angioplast) = doorheen de huid via bijvoorbeeld de ader verbreden

Probleem:

- Symptomen zijn weg, maar levensstijl niet veranderen = hervallen! (→ diëtiste)
- Scheurtjes in aderwand + bloedklonters (→ medicamenten)

Andere oplossing:

- Stent/prothese om aderwand te ondersteunen + soms ingebouwd met medicamenten

De behandeling is gebaseerd op 4 principes:

- vorming van een thrombus beletten → acetylsalicylzuur (aspirine)
- dilatatie van de coronaire arteriën voor een maximale aanvoer van O<sub>2</sub> naar het myocard → nitraten
- verminderen van de O<sub>2</sub>-behoefte →  $\beta$ -blokkers
- beheersing van risicofactoren → rookstop, behandeling dyslipidemie, ...

### 1.3 Acut myocardinfarct (AMI)

= de klassieke evolutie van angor, maar kan ook plots optreden zonder voorafgaande symptomen

Klachten:

- meer pijn
  - houdt langer aan
  - over groter gebied
  - reageert niet of onvoldoende op nitraten
- Deze gaan vaak gepaard met één of meer vegetatieve verschijnselen: angst, misselijkheid, braken, ...

Soms veroorzaakt infarct helemaal geen pijn = silentieus infarct (→ bijvoorbeeld bij diabetici)

Vaststellen:

ECG (elektrocardiogram) toont afwijkingen + biologisch is er na een MI een verhoging in het bloed van intercellulaire enzymen (troponine, creatinefosfokinase en CPK) als gevolg van myocardnecrose (= hartspier afsterving).

Belangrijke verwickelingen van een acuut MI zijn:

- ritmestoornissen
- gedaalde pompwerking van het hart → hartfalen en cardiogene shock

- thrombo-embolie
- ruptuur van de hartspier

Behandeling:

- intensieve zorgen, continue toedienen O<sub>2</sub> en intraveneuze toediening heparine naast klassieke behandeling angor
- doorgankelijkheid herstellen door thrombolitische geneesmiddelen of onmiddellijke angioplastie

#### 1.4 Cerebrale ischemie

Komen vooral voor bij personen ouder dan 65 jaar, 50-80% door atherosclerose van de bloedvaten die hersenen van bloed voorzien.

TIA (transient ischemic attack)

- plots optredend neurologisch deficit
- van korte duur (meestal minder dan 1 uur)
- geen zware gevolgen
- hemiparese (zwakte of verlamming in één lichaamshelft), geen zicht, gevoelsstoornissen, plots neervallen (drop attacks) en spraakstoornissen

RIND (reversible ischemic neurological deficit)

- verdwijnen de neurologische afwijkingen binnen maximaal 3 weken volledig

CVA (cardiovasculair accident)

- geen of slechts een partieel herstel
- blijvend letsel

Afhankelijk waar het infarct zich voordoet zal een van deze 3 optreden.

#### 1.5 Perifeer vaatlijden

- doffe, soms stekende pijn in onder- of bovenbenen
- bij lopen, afhankelijk van tempo en afstand en bij stilstand weer verdwijnen
- na verloop van tijd kan ook pijn optreden tijdens rust (etalageziekte)

#### 1.6 Schema

Tijdelijk Definitief

Coronair Angor MI

Hersenen TIA en RIND CVA

Onderste ledematen Claudicatio (perifeer) Gangreen

### 2. Het voorkomen van de hart- en vaatziekten (epidemiologie)

#### 2.1 Vlaanderen – België

40-75 jaar 7000 fatale en niet fatale acute coronaire aanvallen

Belgian Stroke Council: jaarlijks 25 000 beroertes + 10 000 mensen sterven aan CVA

Sterfte – mortaliteit

Hart- en vaatziekte belangrijkste doodsoorzaak, 57 000 personen overleden in Vlaams Gewest.

Vanaf 65 jaar zijn de ischemische hartziekten de belangrijkste doodsoorzaak.

Klinische morbiditeit (ziekte)

Hart- en vaatziekte belangrijkste oorzaak van chronische invaliditeit in geïndustrialiseerde landen. Vanaf 45 jaar bij mannen en 65 jaar bij vrouwen zijn hart- en vaatziekten de belangrijkste reden van hospitalisatie.

→ Hetgeen ook betekent dat zij een erg belangrijke kostplaats uitmaken in de financiering van de gezondheidszorg

## 2.2 Internationaal

Europa

Prevalentie: voorkomen → momentopname

Incidentie: voorkomen/tijdseenheid → over bepaalde periode

N-Z: verschil verkleind door de aangepaste voeding en de overname van de mediterrane voedingsgewoonten

O-W: verschil vergroot door de ongezondere levensstijl, ze roken onder andere meer

België

Heeft een Z-N gradiënt: in Wallonië is er meer atherosclerose → meer roken, kwaliteit van de voeding, sociale druk, ...

Evolutie

- Tussen '50 en '72 steeg de voor de leeftijd gestandaardiseerde sterfte aan hartziekten met gemiddeld 2% per jaar in de Westerse landen
- Hoogtepunt in 1972 → vanaf dan daalde de sterfte aan ischemische hartziekten in bv. Nederland, België, de Verenigde Staten en Australië
- In Oost Europa daarentegen was er een sterke toename
- Wereldwijd wordt 60% van de sterfte veroorzaakt door kanker, hart- en vaatziekten, diabetes, obesitas, ...
- Hart- en vaatziekten alleen al zijn verantwoordelijk voor 1/3 van de sterfgevallen
- Rond 2020 zou dat  $\frac{3}{4}$  zijn en zullen deze sterfgevallen vooral gesitueerd zijn in de ontwikkelingslanden

## 3. Risicofactoren

### 3.1 Definitie – achtergrond – ‘klassieke’ risicofactoren

Een risicofactor wordt bij prospectief epidemiologisch onderzoek omschreven als een kenmerk dat een statistische correlatie vertoont met een nadien optredend ziektebeeld, zonder dat dit verband echt automatisch een causale (oorzakelijke) relatie inhoudt

Sommige risicofactoren zijn enkel ‘merker’ terwijl anderen wel rechtstreeks kunnen leiden tot ischemische ziekten.

Prospectief: vooruit kijken → betere kwaliteit

Retrospectief: terug kijken → geen goede kwaliteit

2 bevolkingsonderzoeken:

Framingham-studie:

Er werden 5000 mensen tussen 30 en 62 jaar geselecteerd bij wie nog geen manifestaties van coronaire hartziekten aanwezig waren. Er werden de tot dan toe bekende parameters met betrekking tot hart- en vaatziekten gemeten en later werden er nieuwe aan toegevoegd. Elke 2 jaar wordt sindsdien een tussentijdse evaluatie verricht. Deze studie heeft uitgewezen dat atherosclerose een multifactoriële aandoening is, waarbij genetische factoren een wisselwerking hebben met de omgeving.

Niet beïnvloedbare factoren:

- Geslacht (man > vrouw)
- Leeftijd (↑ = risico stijgt)
- Erfelijkheid

Beïnvloedbare factoren:

- Dyslipoproteïnemie (coronair vaatgebied)
- Nicotine (perifere vaatgebied)
- Hypertensie (hersenvaatgebied)
- Diabetes mellitus
- Abdominale vetopstapeling

Het 7-landen onderzoek van Ancel Keys:

Toonde aan dat de mortaliteit door hart- en vaatziekten hoger lag in het noordelijk halfrond (USA, Finland, Nederland) dan in landen van het zuiden. Die sterfte hield verband met een hoger cholesterolgehalte in het bloed bij noordelijke landen als gevolg van een groter gebruik van verzadigde vetten.

→ Basis relatie voeding en atherosclerose!

### 3.2 Prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren

Procam-studie:

= Prospective Cardiovascular Münster trial → prevalentie van risicofactoren in een West-Europees land einde jaren '80.

### 3.3 Cumulatief effect van risicofactoren

Uit Framingham studie blijkt dat gelijktijdig voorkomen van verschillende risicofactoren het risico voor hart- en vaatziekten op een exponentiële manier doet toenemen.

Bv: bloeddruk stijgt, roker, cholesterol stijgt → risico niet x 3 maar x 9

Verskillende risico's hebben dus samen een 'multiplicator' of cumulatief effect. Dit houdt dan ook in dat het risico van een persoon met één ernstig gestoorde risicofactor toch lager kan zijn dan dat van een andere persoon met meerdere, zij het matig verstoorde, risicofactoren.

Concept van 'totaal, absoluut cardiovasculair risico' → het is niet één risicofactor, maar het totaal klinisch beeld dat bepalend is voor cardiovasculair risico

→ Ligt aan de basis van de Europese Richtlijnen 2007 voor preventie ischemische hart- en

vaatziekten

### 3.4 Cardiovasculair risico

Wordt bepaald door de kans om binnen 10 jaar te overlijden ten gevolgen van een cardiovasculair accident (coronair, cerebrovasculair of perifeer). Het risico wordt als hoog beschouwd als het meer dan 5% op 10 jaar bedraagt.

Hoog cardiovasculair risico aanwezig bij:

1) Alle personen die de gevolgen van atherosclerose al hebben ondervonden (secundaire preventie) = 5-10% van de volwassen bevolking

2) Personen zonder symptomen (primaire preventie) met:

- Meerdere risicofactoren waardoor hun 10 jaar risico op cardiovasculaire sterfte 5% hoger is.
- Één, zeer sterk verstoorde risicofactor

Bv. totaal cholesterol > 300 mg/dl of bloeddruk > 180 mmHg

- Diabetes type 2 en diabetes type 1 met microalbuminurie (soort proteïnurie → verlies eiwitten in de urine) = 15% van de volwassen bevolking

Risico evalueren met SCORE-systeem

Houdt rekening met geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk en totaal cholesterol.

Totaal cardiovasculair risico kan hoger zijn dan wat de tabel aangeeft:

- als persoon hogere leeftijdscategorie nadert
- bij personen zonder symptomen met preklinische tekens van atherosclerose (echografie, CT-scan, ...)
- bij personen van wie familie op vroege leeftijd overleden is aan hart- en vaatziekten
- bij personen met glucose-intolerantie, een laag HDL-chol, hoge TG en vooral in geval van een metabool syndroom
- bij personen met hoog hs-CRP, fibrinogeen, homocysteïne of Lp(a)
- bij obesen en sedentaire personen

### 3.5 Streefcijfers

Lipiden:

Totaal chol < 190 mg/dl en LDL-chol < 115 mg/dl

MAAR: Totaal chol < 175 mg/dl (indien haalbaar < 155 mg/dl) en LDL-chol < 100 mg/dl bij:

- personen met ischemische hartziekten
- personen zonder symptomen met cardiovasculair sterfterisico > 5%/10 jaar
- diabetes type 2 en diabetes type 1 met microalbuminurie

HDL-chol en TG:

→ Geen specifieke streefwaarden

MAAR, merker van hoger risico als:

- HDL-chol < 40 mg/dl bij mannen en HDL-chol < 46 mg/dl bij vrouwen

→ vrouwen hogere waarde omdat oestrogeen sowieso voor een hoger HDL-gehalte zorgt

- TG nuchter > 150 mg/dl

Bloeddruk:

< 140/90 mmHg

MAAR: < 130/80 mmHg bij personen met diabetes

### 3.6 Nieuwe risicofactoren

#### 3.6.1 Homocysteïne

= S-houdend AZ gevormd bij omzetting van essentiële AZ methionine naar cysteïne:

Methionine → homocysteïne → cystathionine → cysteïne

- Vit B6 is hierbij co-factor bij omzetting van homocysteïne naar cystathionine

- Vit B12 en foliumzuur co-factor bij remethylering van homocysteïne naar methionine

- Tekort aan Vit B6, B12 en foliumzuur kan leiden tot een te hoog homocysteïne-gehalte in het bloed = hyperhomocysteinemie

→ Hogere kans op atherosclerose en thrombose

→ Homocysteïne is dus een risicofactor voor hart- en vaatziekten

Verlaging homocysteïne-gehalte door behandeling foliumzuur is op zich niet effectief als preventieve maatregel.

#### 3.6.2 Lipoproteïne (a) of Lp(a)

Bestaat uit een LDL partikel waaraan een eiwit, namelijk het apolipoproteïne (a), is gehecht.

→ Bloedspiegels vooral erfelijk bepaald

→ Ongeveer 20% van het blanke ras vertoont een hoge Lp(a) concentratie in het bloed

→ Verdubbelt kans op hart- en vaatziekten bij personen met een LDL-chol > 115 mg/dl

#### 3.6.3 Geoxideerde LDL, Ox-LDL

= LDL dat gereageerd heeft met O<sub>2</sub> in het bloed → risicofactor hart- en vaatziekten.

#### 3.6.4 C-reactive Proteïne, hs-CRP

Plasma CRP is een merker van ontsteking en zo dus een risicofactor. Het is nog niet bekend of reductie van een initieel verhoogd CRP effectief het risico doet dalen.

#### 3.6.5 Stolling

Aan thrombusvorming gaat meestal een acuut coronair accident vooraf. Diverse merkers zoals fibrinogeen en leucocytose zijn dan ook predictoren van ischemie.

#### 3.6.6 Metabool syndroom

= is een klinisch concept voor insulineresistentie

→ Risico op type 2 diabetes en ischemische hart- en vaatziekten verhoogd

→ Vaak ook ox-LDL, hs-CRP en stollingsfactoren verstoord

IDF (International Diabetes Federation) definitie 2005 van metabool syndroom:

Middelomtrek: bij mannen > 94 cm en bij vrouwen > 80 cm

+ minstens 2 van de vier andere risicofactoren:

- nuchter glycemie > 100 mg/dl of gekende diabetes type 2
- nuchter TG > 150 mg/dl
- HDL < 40 mg/dl bij mannen en < 46 mg/dl bij vrouwen
- Bloeddruk > 130/85 mmHg

#### 4. Fysiopathologie: Hoe ontstaat atherosclerose?

##### 4.1 Definitie

De term atherosclerose wijst op een plaatselijke verdikking van de intima in de grote tot middelgrote slagaders (arteriën).

##### Vetstrepen (Fatty Streaks):

- Reversiebele, atherosclerotische letsels
- In de intima
- Bestaan uit schuimcellen (Foam cells) → gladde spiercellen en macrofagen die met lipiden zijn gevuld

##### Atherosclerotische plaque:

- Kapsel: collageen vezels, elastische vezels en gladde spiercellen
- Lipidenkern: bestaat uit schuimcellen, T-lymfocyten en lipiden

Deze letsels kunnen verkalken en leiden zo tot:

- Elasticiteitsverlies van de (arterie)wand
- Vernauwing van het arterieel lumen → daling O<sub>2</sub> voorziening → ischemie
- Ulceratie of bloeding intramuraal met thrombusvorming

##### 4.2 Het endotheel, het aangrijpingspunt van vaatwandbeschadiging

###### 4.2.1 Functies van een intact endotheel

1) Barrière: tussen bloedstroom en onderliggende vaatstructuren: ontbreken van de deklaag = geen scheiding tussen stollingsfactoren, bloedplaatsjes enerzijds en onliggende vaatstructuren anderzijds → samenklonteren van bloedplaatjes → thrombusvorming

2) Filtratie: endotheelcellen verwijderen diverse stoffen uit de bloedstroom → belangrijke metabole functies

- Capillairen aan oppervlak van vetweefsel en spieren: LPL hydrolyseert TG van CM en VLDL
- In de longen gebeurt de omzetting van AI tot AII door ACE
- Opname vasoactieve stoffen

###### 3) Synthese

- Componenten van de intima (collageen, elastine, glycoproteïnen)
- Stollingsfactoren
- Prostacycline: aggregatieremmende en vaatverwijderende werking

Een intact endotheel beschermt tegen atherosclerose omdat het thrombose en inflammatie tegengaat en fibrinolyse bevordert.

#### 4.2.2 Relatie risicofactoren en beschadiging van het endotheel

Atherosclerotisch proces begint met herhaalde beschadiging van het endotheel door:

- mechanische factoren: hoge bloeddruk, turbulentie van de bloedstroom, ...
- humorale factoren: All, stresshormonen (NA, A), CO (roken) en LDL-chol

Er bestaat dus een verband tussen de epidemiologisch vastgestelde risicofactoren en hun invloed op het epitheel.

#### 4.3 Pathogenese van atherosclerose

Herhaalde endotheelletsels leiden tot blootstelling van intima en verandering in functie en permeabiliteit van het endotheel, zodat bloedplaatjes zich aan het subendotheel hechten en lipiden (cholesterol) de intima infiltreren.

##### 4.3.1 Lipideninfiltratie

Opstapeling van schuimcellen in de intima wordt dus beschouwd als de initiële stap in de ontwikkeling van atherosclerotische letsels. Deze schuimcellen zijn zowel macrofagen als gladde spiercellen die talrijke vetdruppels in hun cytoplasma bevatten.

Cel: cholesterol zelf maken en cholesterol uit het bloed opnemen (cholesterol is dus zeer belangrijk voor de cel).

LDL bij de geboorte:

- 30-40 mg/dl
- Max. zelf cholesterol maken omdat er weinig LDL in bloed zit
- Max. aantal LDL-receptoren openzetten om tekorten LDL in het bloed op te vangen

LDL na 2 weken:

- 75-80 mg/dl
- Meerdere LDL-receptoren sluiten omdat er meer LDL in bloed zit → afremmen

LDL student:

- 115-125 mg/dl

Probleem: macrofagen in intima hebben geen LDL-receptoren!

→ Wel alternatieven = Scavenger receptor

LDL kan hierop niet binden → ox-LDL wel = oxidatie van Apo B-100 op LDL

Deze Scavenger receptor wordt niet zo strikt geregeld omdat deze niet reageert op hoge concentratie LDL in de cel → gevolg = opstapeling LDL in intima

##### 4.3.2 Bloedplaatjes

Als bloedplaatjes aan endotheel gaan kleven scheiden deze stoffen uit die langskomende bloedplaatjes doen samenklonteren. Deze stoffen zijn ondermeer adenosine-difosfaat (ADP) en tromboxaan (TXA<sub>2</sub>).

→ Ontstaan murale thrombus!

Geactiveerde bloedplaatjes = ↑ afscheiding groeifactoren (platelet derived growth factor) → zet gladde spiercellen aan tot proliferatie + stimuleert migratie van deze stoffen tot in de thrombus.

Ox-LDL stimuleert adhesie bloedplaatjes → lipideninfiltratie en bloedplaatjesadhesie zijn complementaire processen → een gevorderd letsel ontstaat.

#### 4.3.3 Langzame en snelle componenten van bloedvatobstructie

Plaquevorming kent telkens fasen van schade en herstel waarbij endotheel weer glad over de knobbel heengroeit = traag proces (vergt jaren).

Scheuren in fibreuze kap van plaque → bloedingen in lipidenkern en thrombusvorming bovenop plaque = snel proces (in enkele uren of dagen).

→ Leiden tot een plotse en vaak volledige vernauwing van het bloedvat en daardoor tot hartinfarct door myocardischemie.

## Hoofdstuk 2: Arteriële hypertensie

### 1. Algemene begrippen

#### 1.1 Definitie en prevalentie

Bloeddruk (BD) = de kracht die door het bloed wordt uitgeoefend per eenheid van vaatwandoppervlakte. Een druk van 100 mmHg betekent dat die kracht volstaat om een kwikkolom 100 mm hoog omhoog te stuwen

De hoogte van de bloeddruk wordt in onderlinge samenhang bepaald door:

- Het hartdebiet: slagvolume x hartfrequentie
- De perifere vaatweerstand

$$\text{Bloeddruk} = \text{hartdebiet} \times \text{perifere vaatweerstand}$$

Hypertensie = verandering hartdebiet en/of verandering perifere vaatweerstand

Stijging perifere vaatweerstand is belangrijkste afwijking bij hypertensie. Deze wordt beïnvloedt door de straal van het bloedvat.

→ Als de straal met de helft afneemt, neemt de weerstand toe met een factor 16.

Regeling van hartdebiet en perifere vaatweerstand staan oiv veel factoren zoals natrium in voeding, nierwerking, sympatisch ZS, hormonen, erfelijkheid, ...

→ Hypertensie kan gevolg zijn van dysfunctie van elk van die factoren!

De systolische BD stijgt tot 80 jaar en diastolische BD tot 50 jaar om daarna te stabiliseren of licht te dalen (te wijten aan afname van elasticiteit van de grote slagaders).

Bij volwassenen bestaan 2 soorten hypertensie:

- systolo-diastolische hypertensie:  $BD \geq 140/90$  mmHg
- geïsoleerde systolische hypertensie: systolische  $BD \geq 140$  mmHg + diastolische  $BD < 90$  mmHg

Richtlijnen BD bij volwassenen:

Systolische BD Diastolische BD

Normotensie

optimaal

normaal

hoog-normaal

$< 120$

$< 130$

130-139

en

en

of

$< 80$

$< 85$

85-89

Hypertensie

stadium 1

stadium 2

stadium 3

140-159

160-179

$\geq 180$

of

of

of

90-99

100-109

$\geq 110$

De epidemiologie van hypertensie kan zo worden samengevat:

- Arteriële hypertensie: 25-35% van de volwassen bevolking
- Prevalentie stijgt met de leeftijd: 60-70% personen ouder dan 70 jaar hebben hypertensie
- Hypertensie miskend bij 18-25% van de patiënten
- Hypertensie niet behandeld bij 20% van de patiënten
- Slechts 45% van de hypertensieve patiënten worden correct behandeld
- Arteriële hypertensie is 1 van de 5 componenten van metabool syndroom

## 1.2 Bloeddrukregulatie

Bloeddruk varieert in de loop van de dag, vnl bij fysieke activiteit, maar wordt binnen nauwe grenzen gehouden door ZS, RAAS, ...

Sympatische zenuwstelsel (acuut)

Noradrenaline (NA) → vasoconstrictie (BD ↑)

Renine-Angiotensine-Aldosterone systeem

Renine (enzyme) splits angiotensinogeen tot angiotensine I. Dit wordt op zijn beurt omgezet in actief angiotensine II oiv angiotensine convertering enzym ACE. AII is sterke vasoconstrictor waardoor BD ↑ en wordt via AIII gedegradeerd tot inactieve producten. Zowel AII als AIII stimuleren vrijzetting aldosterone in bijnier. Aldosterone bevordert de Na-retentie en K-secretie. Na-retentie zorgt voor verhoging perifere weerstand. Dit systeem zorgt voor een verhoging van de BD.

Verschillende factoren beïnvloeden de bloeddruk via ondermeer hun effect op de vrijzetting van renine. De secretie van renine wordt bevorderd door: het sympatisch ZS, NaCl-depletie, BD-daling, ... en de secretie van renine wordt onderdrukt door: BD-stijging, AII, NaCl-overlading, Ca en K uit de voeding, ...

Prostaglandines

Prostacycline (in endotheel) = vasodilatator → bloeddruk ↓

Tromboxaan (in bloedplaatjes) = vasoconstrictor → bloeddruk ↑

## 2. Gezondheidsrisico

### 2.1 Symptomen en tekens

= meestal is hypertensie een asymptomatische aandoening die toevallig wordt ontdekt.

Meeste voorkomende klachten zijn:

- Occipitale pulserende hoofdpijn
- Vertigo (draaierigheid)
- Oorsuizen

Deze komen voort uit de complicaties van hypertensie: angina pectoris (angor), CVA, infarct, inspanningsdyspnoe of orthopnoe (hartfalen), scotomen (oculaire bloedingen of exsudaten in het netvlies) en nierfalen.

Terecht noemt men arteriële hypertensie vaak 'de stille doder'.

### 2.2 Verwikkelingen

Classificatie van hypertensie in functie van de aantasting van doelorganen:

- Stadium 1: geen objectieve orgaanaantasting
- Stadium 2: (en/of)
  - Linkerventrikelhypertrofie
  - Proteïnurie
  - Creatinine 1,2-2 mg/dl
  - Echografisch of radiologisch bewijs van atherosclerotische plaques
- Stadium 3: symptomatische orgaanbeschadiging
  - Hart: angor, MI, hartfalen
  - Hersenen: TIA, RIND, CVA, HT-encefalopathie
  - Ogen: retinopathie, bloedingen en exsudaten
  - Nieren: S creatinine > 2 mg/dl

□ Bloedvaten: claudicatio intermittens, dessecerend aneurysme (= insijpelen bloed in bloedvatwand)

Linkerventrikelhypertrofie: toename massa van het linker ventrikel, kan aangetoond worden met echocardiografie bij 50% van de niet behandelde hypertensiepatiënten.

Renale dysfunctie: gevolg van sclerose van kleine slagaders en intrarenale arteriolen.

Microalbuminurie: gevolg van intraglomerulaire hypertensie, gaat proteïnurie vooraf (→ vooral bij diabetici).

### 3. Etiologie (= oorzaak)

Talrijke factoren kunnen aan de basis liggen van een stijging van de bloeddruk: de omstandigheden van de bloeddrukmeting, erfelijkheid, levenswijze, voedingsgewoonten, ziekten, bepaalde GM, ...

#### 3.1 Wittejashypertensie

Bloeddruk die verhoogd is als hij wordt gemeten door arts in praktijk of ziekenhuis, terwijl hij normaal is bij ambulante meting of bij een meting thuis uitgevoerd. Dit treft men aan bij ongeveer 20% van de lichte gevallen van hypertensie.

#### 3.2 Secundaire hypertensie

Als een ziekte of organische aandoeningen aan de basis ligt van de arteriële hypertensie. Het gaat om zeldzame etiologieën die men slechts bij < 5% van de patiënten met een te hoge BD kan aantonen.

##### 3.2.1 Nieren

Oorzaken renovasculaire hypertensie: 1 of meerdere atherosclerotische vernauwingen van de renale arteriën (→ stenose vermindert renale perfusie → nier probeert bloeddruk op te drijven door RAAS) of fibromusculaire dysplasie.

##### 3.2.2 Bijniere

Sommige tumoren van de bijnier kunnen vrijstelling bevorderen van hormonen die de bloeddruk opdrijven.

Primair hyperaldosteronisme door goedaardig adenoom van Conn of corticale hyperplasie: aldosterone stijgt → Na en water-retentie + K-secretie.

Het feochromocytoom is een meestal goedaardige tumor van het bijniermerg die een stijging van de circulerende catecholamines veroorzaakt (NA en A = stresshormonen).

Bij het syndroom van Cushing is er overproductie van corticoïden door stoornissen in bijnierschors zelf, in de hypothalamus of in de hypofyse of zelfden door tumoren.

##### 3.2.3 Andere vormen

Er bestaan nog talrijke andere oorzaken van secundaire hypertensie.

- GM

- Laurierdrop (snoephout)

- Glycerisinezuur (Stimerol)
- Orale contraceptiva (verhogen BD licht, maar leiden niet tot hypertensie)
- Erfelijke afwijkingen

### 3.3 Essentiële/primaire hypertensie

Wanneer er geen specifieke oorzaak kan worden gevonden. Het is deels genetisch bepaald en deels het gevolg van milieu-invloeden.

Bepaalde aspecten van levenswijze bevorderen verhoging van de bloeddruk:

- een sedentair leven
- centrale obesitas
- hoge zoutinname
- een overconsumptie van alcohol

### 4. Is de behandeling van hypertensie effectief voor preventie van hart- en vaatziekten?

Behandeling van hypertensie zorgt voor een lager aantal cardiale en cerebrovasculaire incidenten en een daling van de incidentie van chronisch hartfalen.

Meta-analyse van 17 prospectieve, gerandomiseerde studies met placebocontrole, waarin 48 000 patiënten opgenomen waren, toonde aan dat een daling van de diastolische BD met 5-6 mmHg gedurende 5 jaar lang, gepaard gaat met een reductie van 38% van het aantal cerebrovasculaire accidenten en 16% van de fatale of niet fatale coronaire accidenten.

### 5. De niet farmacologische behandeling van essentiële hypertensie

De interesse voor een niet-medicamenteuze behandeling van hypertensie resulteert gedeeltelijk uit problemen met de farmacologische behandeling:

- nevenwerkingen
- kostprijs
- slechte therapietrouw: 50% van de patiënten nemen na 1 jaar behandeling nog regelmatig hun medicatie in

Bovendien passen de voorgestelde maatregelen perfect in de globale multifactoriële preventiestrategie van ischemische hart- en vaatziekten.

### 5.1 Vermagering

#### 5.1.1 Lichaamsvet

Systolische en diastolische bloeddruk stijgt als BMI stijgt. Een hoge energie-inname en een sedentaire levensstijl stimuleren ook het sympatische ZS, een verhoogde activiteit van het sympatisch ZS leidt tot wandhypertrofie van de perifere bloedvaten en zo via toename van perifere vaatweerstand tot hypertensie.

#### 5.1.2 Vetverdeling

Centrale vetopstapeling gaat gepaard met glucose-tolerantie en hyperinsulinemie.

- Insulineresistentie bevordert Na-retainie: BD ↑ = hypertensie
- 1 kg vermageren = daling syst BD met 1,6 mmHg en diast BD met 1,3 mmHg

- Bij hypertensieve patiënten laat vermagering toe de dosis van medicatie te verminderen
- Bij patiënten met hoog-normale BD beperkt gewichtreductie de evolutie naar hypertensie, behoud van vermagering van > 4,5 kg na 3 jaar: daling incidentie van hypertensie met 65%

## 5.2 Gezonde voeding

### 5.2.1 Vegetarische voeding

Vegetariërs hebben een lagere gemiddelde bloeddruk en minder vaak hypertensie. Welke voedingsbestanddelen voor het gunstig effect verantwoordelijk zijn is vooralsnog onduidelijk.

Mogelijke kandidaten zijn:

- Vezels
- Plantaardige eiwitten
- Complexe KH
- PUFA's (meervoudige onverzadigde vetzuren)
- Antioxidantia
- K
- Mg

Vegetariërs hebben daarnaast ook een lager lichaamsgewicht, alcoholgebruik en een hogere fysieke activiteit dan algemene bevolking.

### 5.2.2 DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

DASH-onderzoek in USA: gerandomiseerde, gecontroleerde multicenter onderzoek met 459 personen met normale of hoog-normale BD of met stadium 1 hypertensie.

→ 3 weken controle dieet: weinig groenten, fruit en zuivelgehalte, vetgehalte typisch voor USA

Daarna 8 weken 1 van de 3 studieschema's:

- verder met controle dieet
- een dieet met extra groenten en fruit
- een dieet met extra groenten en fruit, vis, noten, vetarme zuivel en globaal verlaagd gehalte aan totaal en verzadigd vet

Nutriënten Controle Groenten + fruit Combinatie  
dieet dieet DASH-dieet

Vetten (EN%) 37 37 27

VV 16 16 6

MUFA 13 13 13

PUFA 8 8 8

KH (EN%) 48 48 55

Ew (EN%) 15 15 18

Chol (mg/dag) 300 300 150

Vezels (g/dag) 9 31 31

K (mg/dag) 1700 4700 4700

Mg (mg/dag) 165 500 500

Ca (mg/dag) 450 450 1240  
Na (mg/dag) 3000 3000 3000

Na was identiek bij elk dieet + alle diëten waren isocalorisch + in een centrale keuken bereid.

Effecten op bloeddruk

Groenten en fruit Combinatie

Systolische BD - 2,8 mmHg - 5,5 mmHg

Diastolische BD - 1,1 mmHg - 3,0 mmHg

Bovendien gaf het combinatie DASH-dieet een 9% LDL-cholesterol daling.

### 5.2.3 Natrium

Onderzoeken hebben aangetoond dat er een verband bestaat tussen de Na-inname en BD.

Zo zal een lagere inneming van Na resulteren in een lagere systolische BD:

- Bij normotensieve personen: - 1 tot 2 mmHg
- Bij hypertensieve personen: - 3 tot 6 mmHg

Hiervoor zijn wel grote veranderingen nodig in de Na-inname: - 2 tot 4 g/dag (x 2,5 voor hoeveelheid keukenzout in g).

Per g vermindering van Na-inname betekent dit:

- Bij normotensieve personen: max. - 1 mmHg
- Bij hypertensieve personen: max. - 2,5 mmHg

Bij de diastolische BD vermindering Na-inname:

- Bij normotensieve personen: niet met zekerheid aan te geven of er een daling is
- Bij hypertensieve personen: - 1,8 mmHg

De geschatte Na-inname in België is 3,4-3,6 g/dag, in Nederlands 3,7 g/dag

Uitscheiding van Na in urine is 95% van de inname → geschatte inname: 24-uurs urinaire Na excretie/0,95.

Bevolking

Nederlandse Gezondheidsraad: vermindering Na-inname van 3,7 naar 3 g (- 20%) = daling systolische BD met max. - 0,9 mmHg, diastolische BD met max. - 0,6 mmHg.

Daling systolische BD met 1 mmHg = daling sterfte 1,5 à 3% (= niet echt veel).

Vlaanderen: over 5 jaar met voorlichtingscampagnes en vermindering van het zoutgehalte in brood → daling Na-inname van 8% gerealiseerd (= zelfs met grove middelen niet echt veel).

Individu

Na-inname reduceren met 25-40%:

- 20% Na van nature aanwezig
- 30-40% huishoudelijk toegevoegd
- 40-50% bedrijfsmatig toegevoegd

- 80% komt in aanmerking voor verlaging (niet de van nature aanwezig)
- huishoudelijk en bedrijfsmatig toegevoegd zout verminderen zonder gevolgen van acceptatie, houdbaarheid en productiewijze van de voedingsmiddelen.

Bij zoutgevoelig personen kan een vermindering van keukenzoutgebruik een zinvolle bijdrage leveren.

Als vervolg op DASH-onderzoek is het DASH-Natrium onderzoek uitgevoerd: 412 personen gerandomiseerd naar controledieet en gecombineerd DASH-dieet.

Voor beide voedingen werd het bloeddrukeffect van 3 niveaus van Na-inname gedurende 30 dagen bestudeerd (3,3 of 2,5 of 1,5 g Na → mmol Na = mg/23). Voor elk niveau waren systolische en diastolische BD lager bij het gecombineerd DASH-dieet.

Met natriumbeperking waren bij zowel controle als gecombineerd DASH-dieet de systolische en diastolische BD verlaagd. Nochtans was er bij het DASH-dieet een kleinere bloeddrukdaling tijdens de Na-beperking.

→ Zoutbeperking lijkt dus van minder belang voor de BD bij personen die reeds een gezond voedingspatroon hebben. Bloeddrukverschil was het grootst wanneer men een laag natrium- DASH dieet vergeleek met een hoog natrium controle dieet.

## 5.2.4 Kalium, Calcium, Magnesium

### 5.2.4.1 K

Een hogere K-inname verlaagt de bloeddruk. In meta-analyse van 33 studies was er een gemiddelde daling van:

- Systolische BD: - 4,5 mmHg
- Diastolische BD: - 2,5 mmHg

Het effect is het grootst bij personen van het zwarte ras, bij hypertensieven en bij een hoge Na-inname.

Waarschijnlijk kan het bloeddrukverlagend effect van 'groenten en fruit dieet' aan deze hogere K-inname worden toegeschreven.

Aanwijzingen dat Na niet zozeer van belang is voor bloeddruk, maar wel de verhouding Na/K.

Na/K balans kan gewijzigd worden door keukenzout te vervangen door mineraalzout met een laag Na gehalte en hoog K en Mg gehalte.

→ Bij zoutgevoelige onderzoekspopulatie resulteert dit in bloeddrukdaling.

Opgelet: bij personen met verhoogd risico op hyperkaliëmie moet men opletten met deze mineraalzouten of met kaliumchloride supplementen.

### 5.2.4.2 Ca en Mg

In observationele studies: hogere inname Ca en Mg = lagere BD

In interventiestudies: effecten klein en niet consistent

=> geen Ca/Mg supplementen geven met het doel BD te verlagen.

#### 5.2.5 Andere nutriënten

Voedingsvezels, complexe KH, OVZ en eiwitten → bloeddrukverlagend effect

Cafeïne heeft een acuut pressoreffect en een individueel en sterk variërend chronisch bloeddrukverhogend effect.

#### 5.2.6 Ethanol

Consumptie van > 3 eenheden alcohol/dag verhoogt de bloeddruk.

Bij reductie van 1 eenheid/dag = daling systolische en diastolische BD:  $\pm 1$  mmHg.

→ Zonder contra-indicaties zijn bij vrouwen 1 eenheid en bij mannen 2 eenheden toegelaten.

#### 5.2.7 Fysieke activiteit

Aerobe fysieke activiteit, waarbij hart- en ademfrequentie stijgen, doet de bloeddruk dalen.

Bij hypertensieven:

- Systolische BD: - 7 mmHg
- Diastolische BD: - 5 mmHg

Aanbevolen: > 3-5 x /week 20-60 minuten aan 60-90% van max. hartfrequentie

Medische begeleiding aanbevolen bij:

- ouderen
- personen met hoog risico voor ischemische hart- en vaat ziekten
- patiënten met secundaire preventie

Nu ook: krachtsport = bloeddrukverlagend effect.

#### 5.2.8 Samenvatting

Maatregel Aanbeveling Systolische BD-daling

Vermagering - 5 à 10% gewicht op 6 maanden 5-20 mmHg/10 kg

Gezonde voeding

DASH

Natrium

extra groenten, fruit, vis, noten, vetarme zuivel, beperking totaal en VV

< 2,4 g Na/dag

< 6 g keukenzout/dag

8-14 mmHg

2-8 mmHg

Fysieke activiteit aerobe activiteit

> 30 min/dag 4-9 mmHg

Alcohol man  $\leq$  2 eenheden/dag

vrouw  $\leq$  1 eenheid/dag 2-4 mmHg

## Hoofdstuk 3: Dyslipoproteïnemie

### 1. Lipoproteïnen

#### 1.1 Definities

Lipiden en vetten = stoffen die onoplosbaar zijn in water, oplosbaar in organische oplosmiddelen + die esters van vetzuren kunnen vormen.

Lipiden bestaan ondermeer uit triglyceriden, fasfatiden en sterolen.

In het lichaam zijn lipiden van belang omdat zij:

- Essentiële onderdelen zijn van celmembranen (fosfolipiden en cholesterol)
- Energiereserve (TG in vetweefsel)
- Bouwstenen van stoffen met belangrijke biologische activiteit zoals hormonen (steroïden), prostaglandines en vitaminen (D)

Vetten = eetbare componenten in de voeding met als functie:

- Levering van energie
- Drager van de vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K)
- Drager van essentiële vetzuren

Transport doorheen bloedbaan met lipoproteïnen: macromoleculaire complexen van eiwitten en lipiden.

Een lipoproteïnedeeftje bestaat uit:

- Een kern: triglyceriden (TG) en veresterd cholesterol (CE)
- Een schil (monolaag): vrij cholesterol (VC) en fosfolipiden (FL)

Apo's, receptoren, enzymen → hier gaan de problemen zich bevinden!

Lipoproteïnen worden samengehouden door gespecialiseerde eiwitten: apoproteïnen (apo's).

Apoproteïnen → zorgen voor structuur + geven richting aan het transport door zich te binden aan specifieke receptoren op de wand van de cellen en door enzymen te activeren. Die dan op hun beurt in de bloedbaan het lipoproteïnen metabolisme beïnvloeden.

#### 1.2 Indeling lipoproteïnen

Al naargelang de hoeveelheid lipiden en apoproteïnen die ze bevatten kan de soortelijke massa (densiteit) van de lipoproteïnen variëren van  $< 0,94$  tot  $1,21$  g/ml.

Indeling van de lipoproteïnen gebeurt op grond van hun densiteit:

- Chylomicronen: voedingsvet van de darm → vetweefsel, spier en lever
- VLDL (Very Low Density Lipoproteins): TG vanuit de lever → vet- en spierweefsel
- LDL (Low Density Lipoproteins): VLDL uit lever afkomstig chol → perifere weefsels
- HDL (High Density Lipoproteins): chol van perifere weefsels → lever

Samenstelling van de lipoproteïnen

Chylomicronen VLDL LDL HDL

Densiteit < 0,94 0,94-1,006 1,006-1,063 1,063-1,210

Electroforese oorsprong pre-beta beta alfa

Diameter 80-1000 30-80 19-25 6-11

Gewicht%

TG 90-95 50-65 6-12 3-8

Chol ester 2-4 8-14 35-45 10-20

Chol vrij 1 5-8 6-10 1-6

FS 2-6 12-18 22-26 25-40

Apo's 1-2 5-10 22-26 36-55

waarvan:

A-I 33 / / 62-65

A-II / / / 10-23

B-48 5-8 / / /

B-100 / 30-40 > 95 /

C's 32 40-50 / 5-15

E 10 15 / 1-3

## 2. Normale lipoproteïnen stofwisseling

Het vrachtvervoer van lipiden in het bloed is zeer effectief en dynamisch. Het verloopt volgens verschillende kringlopen:

### 2.1 Exogeen vettransport

Chylomicronen (CM) vervoeren voedingvetten van de darm naar de lever. Tijdens dit proces worden een deel van de TG opgenomen in vet- en spierweefsel. Hiervoor moeten de TG wel gesplitst worden, dit gebeurt door LPL, dat aanwezig is in de capillairen. De activiteit van LPL wordt bevorderd door insuline. De vrijgekomen vetzuren worden gebruikt voor opslag of verbranding van energie.

Zodra de CM in het bloed terecht komen worden Apo C's en E vanuit HDL overgedragen op de CM. Dit zorgt voor activatie van LPL. Na lipolyse worden Apo C's en E terug overgedragen op HDL samen met de vrijgekomen oppervlakte componenten zoals vrij cholesterol (VC) en fosfolipiden (FL).

Na deze lipolyse blijven er CM-remnants over. Deze worden door de lever uit de circulatie gehaald via interactie van de remnant met een voor Apo E specifieke receptor, de Apo E-receptor, op de hepatocyten.

De Apo E-receptor is nauwelijks geregeld, dit wil zeggen dat op een overaanbod van voedingsvetten geen rem staat op de aanvoer naar de lever.

De halfwaardetijd van CM is ongeveer 15 minuten, er zijn in nuchtere toestand geen CM in de bloedbaan (BB) aanwezig.

## 2.2 Endogeenvettransport: VLDL-IDL-LDL cascade

TG en cholesterol worden vanuit de lever naar de perifere weefsel gebracht. De lipiden in VLDL, dat in de lever wordt aangemaakt, komen enerzijds van CM-remnants en anderzijds van vetzuren van endogene oorsprong (vetweefsel en lever).

VLDL katabolisme: overdracht van Apo C's en E vanuit HDL. VLDL ondergaat lipolyse door LPL zodat TG worden afgesplitst en oppervlaktescomponenten (VC, FL) terug naar HDL worden overgedragen. De oppervlakte componenten dienen als bouwstenen voor HDL. VLDL heeft halfwaardetijd van 6-12 u. In nuchter plasma is er minder VLDL dan postprandiaal.

Uit VLDL ontstaat een kleiner deeltje IDL, dit wordt gedeeltelijk in de lever opgenomen (50%) via de Apo E receptor en gedeeltelijk in LDL omgezet. LDL is rijk aan cholesterol en FL.

LDL heeft halfwaardetijd van enkele dagen. Twee mechanismen staan in voor het katabolisme van LDL: 75% van LDL-deeltjes worden via Apo B-100, Apo E-receptor op de meeste cellen geklaard. De rest wordt opgenomen in de verschillende weefsel via de Scavenger-pathway (= niet Apo B-100, Apo E klaring, wel langs macrofagen en histiocyten).

Wat gebeurt er verder met de LDL in de cellen.

LDL bevat Apo B-100 dat wordt herkend door LDL receptor en wordt zo in de cel opgenomen. In de cel wordt Apo B-100 door lysosomale enzymen afgebroken tot AZ. De cholesterolster (CE) uit LDL wordt door cholesterolsterase gesplitst in vrij cholesterol (VC) en vetzuren (VZ).

Toename van VC in de cel heeft 3 gevolgen:

- Intracellulaire cholesterol aanmaak wordt onderdrukt omdat enzyme HMG-CoA reductase wordt onderdrukt
- VC wordt als veresterd cholesterol in reserve opgeslagen oiv het enzyme acyl-CoA: ACAT cholesterol acyltransferase
- Activiteit LDL-receptoren worden via 'feedback' verminderd

De LDL receptor wordt dus streng geregeld:

- Bij te laag gehalte intracellulair cholesterol → LDL opengezet → stijging opname cholesterol vanuit circulatie = plasmacholesterol ↓
- Bij te hoog gehalte aan intracellulair cholesterol → LDL receptoren sluiten = plasmacholesterol ↑

Bij dit alles primeert dus het constant houden van het cholesterolgehalte in de cel. Dit gebeurt ten koste van een hoge plasmacholesterol en zal dus zorgen voor een hoger risico op atherosclerose.

## 2.3 Het HDL-systeem

### 2.3.1 Metabolisme HDL

HDL precursoren: schijfvormige deeltjes, samengesteld uit VC, FL en Apo's. Zij ontstaan:

- door het vrijgekomen van oppervlakte componenten bij hydrolyse van VLDL en CM
- uit complexen van vrije apoproteïnen en FL
- door hepatische of intestinale secretie

Na opname van VC uit weefsel en uit andere lipoproteïnen → oiv LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) veresterd VC → CE worden opgeslagen in de kern → sferische HDL3.

Verdere inbouw VC, FL, Apo A, C en E, die vrijgekomen bij hydrolyse TG-rijke lipoproteïnen en verestering van VC door LCAT → grotere minder dense HDL2.

Diverse processen dragen bij tot het katabolisme van HDL

- 1) transfert van CE naar lipoproteïnen (VLDL, LDL) oiv CETP (cholesterol ester transfer protein)
- 2) rechtstreekse verwijdering door lever van FL, VC en deel van de apoproteïnen uit HDL2 oiv van HEL (hepatisch endotheliaal lipase). Hierbij wordt HDL 2 gerecycleerd tot HDL 3 waarbij de activiteit van HEL wordt beïnvloed door hormonen (oestrogeen, insuline, TSH)
- 3) opname in perifere weefsel (met name de endocriene organen en de nieren)

### 2.3.2 Functies HDL

- Omgekeerd cholesteroltransport: bij vorming van HDL wordt uit de perifere weefsels VC gehaald en wordt dit rechtstreeks of onrechtstreeks afgevoerd naar de lever. Daar dient cholesterol als bouwsteen voor galzuren, zodat cholesterol via stoelgang kan worden uitgescheiden
- Acceptorfunctie: HDL is ontvanger van oppervlakte componenten die vrijkomen bij klaring van TG-rijke lipoproteïnen

Opm: bij hypertriglyceridemie is klaring VLDL lager waardoor het aanbod oppervlakte componenten beperkt is = HDL ↓

- Donorfunctie: donor van apoproteïnen C's en E

Opm: parentale (in de bloedbaan ingespoten) voeding toegediende lipidenemulsies bevatten geen apo's, maar door de transfer van Apo C en E verloopt de klaring uit het bloed bijna even snel als van endogene TG-rijke partikels

- Bescherming LDL partikels tegen oxidatie: enzymen, gehecht aan HDL, beschermen LDL tegen oxidatie → bescherming atherosclerose
- Steroïdogeenese (aanmaak hormonen met als bouwsteen cholesterol): HDL moduleert de productie van hormonen in de ovaria, testes en bijniere

### 2.4 Een centrale rol voor de lever

De lever staat centraal in het lipoproteïnen metabolisme:

- Via de chylomicron-remnants ontvangt de lever voedingsbestanddelen en intestinaal geabsorbeerde cholesterol
- Door de lever worden exogene en endogene vetzuren ingebouwd in TG, die in VLDL naar de perifere weefsels worden gebracht
- Hepatisch cholesterol, van voeding of endogeen aangemaakt oiv HMG CoA-reductase, kan verschillende metabole wegen uitgaan:

- opslag in lever als reserve in de vorm van ester
- transport naar perifere weefsels via VLDL, IDL, LDL cascade

□ inbouw in galzuren of secretie samen met gal

- De lever is de uiteindelijke bestemming van het omgekeerd cholesterol transport via het HDL-systeem (het maakt galzuren aan waardoor de lever een bijdrage levert tot afvoer van cholesterol uit het lichaam).

### 3. Het gestoord lipoproteïnen metabolisme

Hyperlipoproteïnemie: wanneer door overmatige productie en/of vertraagde klaring uit de bloedbaan een ophoping van lipoproteïnen ontstaat.

Soms betreft de stoornis in het metabolisme eerder een kwalitatieve afwijking (aantal deeltjes is hetzelfde maar de kwaliteit verschilt) of zelfs een te laag bloedgehalte. Daarom wordt vaak de ruimere term dyslipoproteïnemie gebruikt.

Ontstaan:

- Erfelijk = primaire vorm
- Andere aandoeningen (GM, voeding) = secundaire vormen

→ Meestal het gevolg van interactie tussen genetische en omgevingsfactoren.

Het lipidenprofiel van een persoon is het resultaat van enerzijds de leef- en voedingsomstandigheden van dat ogenblik en anderzijds van het genetisch bepaald potentieel van het individu om (via enzymen, transfert eiwitten, receptoren, ...) met die wisselende omstandigheden om te gaan.

#### 3.1 Historiek. Indeling van Fredrickson volgens fenotype

In 1967: Fredrickson → indeling patiënten met hyperproteïnemie ovb totaal cholesterol, TG en semi-kwantitatieve schatting van de lipoproteïnenklassen door elektroforese.

→ Er werden 5 fenotypes onderscheiden (I, II, III, IV, V)

Indeling: louter descriptief → geen aanduiding over pathogenetische mechanismen.

| Type | Totaal cholesterol | TG      | Verhoogd lipoproteïne | Electroforese  |
|------|--------------------|---------|-----------------------|----------------|
| I    | normaal            | +++     | CM                    | CM             |
| IIA  | +++                | normaal | LDL                   | beta band      |
| IIB  | +++                | ++      | LDL en VLDL           | prebeta, beta  |
| III  | +++                | ++      | IDL                   | brede beta     |
| IV   | normaal            | ++      | VLDL                  | prebeta        |
| V    | +                  | +++     | VLDL en CM            | prebeta, chylo |

Types uitgelegd:

- Type I: geïsoleerde hypertriglyceridemie met een normaal cholesterol + ↑ TG
- Type IIA: zuivere hypercholesterolemie met als probleem een te hoog LDL
- Type IIB: gemengde hyperlipidemie met ↑ cholesterol + ↑ TG
- Type III: gemengde hyperlipidemie net zoals type IIB
- Type IV: zuiver hypertriglyceridemie met te hoog VLDL
- Type V: geïsoleerde hypertriglyceridemie met een licht gestegen cholesterol + ↑ TG

→ Het is een tijdelijke weergave en geeft niet weer wat de oorzaak ervan is.

### 3.2 Indeling volgens ziekte-type en pathogenetische mechanismen

#### 3.2.1 Primaire (erfelijke) vormen

Zuiver genetische dyslipoproteïnemie zijn eerder zeldzaam: 1 tot 2% van de bevolking.

##### 3.2.1.1 Familiale hypercholesterolemie (= type II)

Deze autosomaal dominante ziekte komt voor in heterozygote vorm bij 1/500 personen.

2 soorten problemen door mutatie:

- ½ van de LDL receptoren geproduceerd → vertraagde klaring LDL
- Samenstelling Apo B-100 gewijzigd

LDL is geïsoleerd > 200 mg/dl (totaal cholesterol > 300 mg/dl)

- Is al voor/bij de geboorte aantoonbaar
- Deze patiënten kunnen peesxanthomen ontwikkelen = LDL opstapeling in de pezen zodat er onderhuids knobbels ontstaan
- Hebben 50% kans om voor 60 jaar MI te krijgen

Homozygote patiënten hebben 2 mutaties. Extreem hoge cholesterolwaarden (700-1200 mg/dl) leiden al op kinderleeftijd tot uitgebreide xanthomen + MI op 6 jaar.

Behandeling van deze kinderen: transplantatie van de lever (want lever heeft centrale rol). Er is geen probleem met concentratie van het LDL in het bloed, het probleem zit hem in de LDL-R.

##### 3.2.1.2 Familiale dysbetalipoproteïnemie (= type III)

Apo E mutatie veroorzaakt ophoping van CM en van IDL in het plasma. Er zijn 3 hoofdvormen van Apo E bekend: Apo E-2, -3, -4.

Er zijn 6 genotypen mogelijk:

- E2/E2: dysbetalipoproteïnemie patiënten zijn homozygoot voor Apo E2 (1%)

Geen goede opname door receptoren → opstapeling VLDL.

Ontstaan van VLDL overproductie door voeding, alcohol, DMII, abdominale obesitas en oestrogenen.

- E2/E3

- E3/E3: komt vaakst voor (62%)

- E3/E4 + E4/E4 + E4/E2: 1 of 2 allelen voor Apo E4 → hoger LDL + ↑ kans op Alzheimer (20-25% van de bevolking)

→ Apo E is van belang voor de werking van zenuwcellen

##### 3.2.1.3 Familiale gecombineerde hyperlipidemie

= vaakst voorkomende erfelijke stoornis (1/100), komt pas na 20e-30e levensjaar tot uiting.

Binnen 1 familie:

1/3 ↑ LDL (IIA); 1/3 ↑ VLDL (type IV) en 1/3 ↑ LDL + VLDL (type IIB)

→ Verschillende fenotypes kunnen bij dezelfde patiënt voorkomen

Oorzaak: overproductie van VLDL door de lever.

#### 3.2.1.4 Familiale hypertriglyceridemie (= type IV, V)

= ↑ VLDL en/of (in ernstige gevallen) van CM.

- Komt tot uiting na 30ste levensjaar
- Geen ↑ atherosclerose
- Wel acute pancreatitis TG-gehalte > 600-800 mg/dl door ↑ VLDL secretie oiv alcohol, diabetes, centrale vetopstapeling, hypothyroïdie en GM (orale contraceptie en diuretica)

Oorzaak: overproductie van TG-rijke VLDL partikels die snel worden geklaard uit het bloed + ↓ productie van LDL.

#### 3.2.1.5 Familiale LPL op Apo C-II deficiëntie

= Zeldzaam: ophoping van CM en grote VLDL partikels (= type I)

- Door ontbreken van de lipolyse hebben deze patiënten een melkwit serum, eruptieve xanthomen, lever- en miltvergroting, buikklachten en aanvallen van pancreatitis
- Geen ↑ atherosclerose

#### 3.2.1.6 Samenvatting

Type Oorzaak Risico Voorkomen

Atherosclerose Pancreatitis

Familiale hyperchol

Homozygoot

Heterozygoot IIA Defect LDL-R of Apo B100

++++

+++

0

0

1:1 miljoen

1:500

Familiale dysbetalipo-proteïnemie III Defect Apo E + VLDL overproductie ++ 0 1:5000

Familiale gecombineerde hyperlipidemie IIA

IIB

IV Overproductie VLDL-ApoB ++ 0 1:100

Familiale hypertriglyceridemie IV

V Overproductie VLDL-TG + gestoorde klaring van VLDL ? + 1:500

Familiale LPL of apo C-II deficiëntie I LDL of apo CII ontbreekt ? ++ 1:1 miljoen

#### 3.2.2 Secundaire dyslipoproteïnemie

Hypercholesterolemie:

- Hypothyroïdie (LDL-R heeft T4/3 nodig)
- Galwegenobstructie
- Anorexia nervosa

Hypertriglyceridemie

- DM II
- Centrale vetopstapeling

## Gemengde dyslipidemie

- Nierziekten (nefrotisch syndroom/ nierfalen)

## GM

- Orale anticonceptiva
- Thiazide diuretica
- $\beta$ -blokkers
- HIV proteaseremmers
- Retinoïnezuurderivaten

## Voeding

- Alcohol =  $\uparrow$  VLDL productie  $\rightarrow$  genetische aanleg voor dyslipidemie  $\uparrow$

Slechts bij een minderheid kan een duidelijk primaire of secundaire etiologie aangetoond worden. 1/6 heeft polygenetische aanleg + voeding met overmaat aan VVZ. Door hoge aanbod van VVZ en cholesterol wordt de hepatocyt overspoeld met vetten en cholesterol: de Apo E receptor staat niet onder strikte feedback controle: IC vrij cholesterol  $\uparrow$  + LDL-R  $\downarrow$  = hypercholesterolemie  $\uparrow$ . Westerse voeding leidt tot een 'ondergebruik' van beschikbare LDL-receptoren. (LDL-R).

## 4. Epidemiologie

### 4.1 België

1979 tot 1984: BIRNH-studie  $\rightarrow$  verband tussen voedingsgewoonten en cardiovasculaire risicofactoren voor 25-74 jarigen.

Totaal cholesterol (mg/dl) België Wallonië Vlaanderen

Man 323 239 228

Vrouw 235 234 238

Nu liggen deze waarden in Vlaanderen een stuk lager.

### 4.2 Lipiden en ischemische hart- en vaatziekten

Epidemiologische onderzoeken sedert Framingham onderzoek dat er voor wat betreft ischemische hart- en vaatziekten:

- een positief verband is tussen totaal cholesterol en LDL-cholesterol
- een negatief verband is met HDL-cholesterol

Er kan gesteld worden dat deze lipoproteïnen fracties atherogeen zijn:

- LDL
- Lp(a)
- Ox-LDL
- HDL (negatieve correlatie)
- TG-rijke LPL (lipoproteïnen)
- ☐ Bij insuline resistentie
- ☐ In associatie met klein, dens LDL en/of laag HDL
- ☐ Postprandiaal

Hoe kan groot LDL (goed LDL) worden omgezet naar klein LDL (slecht LDL) bij hoge TG waarden? Lipoproteïnen wisselen constant lipiden uit (= normaal). Stel TG ↑ boven drempel = meer uitwisseling lipiden = samenstelling LDL wijzigt (kwaliteitsverandering: TG ↑, CE ↓).

Probleem: TG in LDL worden aangevallen door HEL/LPL + afgebroken = TG ↓ in LDL maar CE blijft constant = kleinere dense LDL gevormd.

Besluit: kwaliteit van LDL ↓ bij een hoge TG = kwaliteit HDL ↓ = vorming klein dense HDL → wordt makkelijk afgebroken in de nieren → HDL kan zijn functie niet meer uitvoeren. Dit gebeurt vooral bij insulineresistentie, centrale obesitas en diabetes.

## 5. Behandeling van dyslipoproteïnemie

### 5.1 Voeding

#### 5.1.1 Inleiding: vetzuren

Vetzuur = koolwaterstofketens met aan de kop methyl en aan de staart een zure carboxylgroep.

Het aantal C's kan variëren van 2 tot 24. Verzadigde vetzuren: alle C's zijn bezet met H-atomen

Mono- en polyonverzadigde vetzuren: met dubbele binding waarbij telken 2 H-atomen ontbreken → dubbele binding kan in de cis of de trans-vorm zijn.

VVZ en MUFA's kunnen door lichaam worden gemaakt. PUFA's linolzuur en α-linoleenzuur zijn essentieel omdat de enzymen ontbreken om tussen de methylgroep (aan de kop) en de 1e dubbele binding verder C-atomen in te bouwen → worden verder gemetaboliseerd door desaturatie (+ dubbele binding) en elongatie (+ 2 C-atomen aan carboxylzijde) oiv van desaturases en elongases.

PUFA's met meerdere dubbele bindingen zijn bouwstenen voor eicosanoïden (leukotriënen, prostaglandinen en thromboxanen).

Archidonzuur (AA) -eicosanoïden = pro-inflammatoir en pro-aggregerend. Eicosapentaeenzuur (EPA, timnodonzuur) en docosahexaeenzuur (DHA, cervonzuur) -eicosanoïden = anti-inflammatoir en anti-aggregerend.

#### 5.1.2 Overzicht

Zie apart blad

#### 5.1.3 Energie

Eerst streven naar juist lichaamsgewicht. Bij een gestabiliseerde vermagering van 10%:

- TG ↓ 30%

- LDL ↓ 15%

- HDL ↑ 8%

#### 5.1.4 Totaal vet en voedingscholesterol

Hoeveelheid energieprocent van vetten in België: 40%

Isocalorische substitutie van vetten tot KH: vetbeperking tot 30 EN% + minder VVZ + minder transvetzuren + meer KH = TG ↑, HDL ↓ + LDL ↓ + totaal cholesterol ↓.

Cholesterol beperking van belang? Efficiëntie van cholesterolabsorptie = 50%

Endogene cholesterol synthese past zich aan aan de wijzigingen in de aanvoer van cholesterol via de voeding → effect van voedingschol eerder beperkt: reductie van voedingschol met 200 mg/dag = totaal cholesterol - 5 mg/dl en LDL - 4 mg/dl.

30% van de bevolking is gevoeliger voor verschil in voedingscholesterol door minder adequate feedbackmechanismen → consumptie tot 1 ei/dag lijkt geen invloed te hebben op risico op cardiovasculair risico van gezonde personen (JAMA).

Besluit: voedingschol is een beperkte oorzaak van HVZ omdat ze zo'n aanpassingssysteem in het lichaam bestaan zodat de hoeveelheid cholesterol niet echt uitmaakt.

Dieet waarbij verzadigde vetzuren ↓ = beperking van cholesterol.

### 5.1.5 Onverzadigde vetzuren

#### 5.1.5.1 n-6

Linolzuur komt vooral voor in vegetale oliën (zonnebloemolie, maïsolie, sojaolie) en noten.

Isocalorische vervanging van VVZ door n-6 vetzuren = totaal cholesterol ↓ + LDL ↓.

Hogere ratio van PUFA's/VVZ = ↓ risico op ischemische HVZ omdat die de insulinegevoeligheid zou kunnen verhogen.

Aanbeveling: 4-8%

Waarom geen 20 EN% als ze dan toch zo goed zijn? → een teveel ervan kan leiden tot kanker of kan de ontwikkeling van kanker bevorderen.

#### 5.1.5.2 n-3

Inuit Eskimos in Groenland: 400 g zeevoedsel/dag met veel n-3 vetzuren → tov Denen hebben ze minder coronaire hartziekten maar wel meer hersenbloedingen.

Zutphen studie in Nederland: > 30 g vis/dag over 20 jaar → 2,5 x minder coronaire hartziekten

→ Beschermend effect toe te schrijven aan gebruik van vette vis.

1-2 x/week vis = al beschermend effect:

- TG ↓
- aggregatie plaatjes ↓
- verbeterde endotheelfunctie
- anti-arritmische effecten (minder hartritmestoornissen)

Waarom bevatten vis n-3 vetzuren?

Als ze verzadigde vetzuren zouden bevatten zouden ze verstijven in de koude zee.

Meer hersenbloedingen bij inuits?

Door het eten van n-3 vetzuren gaat de aggregatie van de plaatjes worden verminderd = stolling ↓ + bloedingneiging ↑ + hersenarteriën zijn hier gevoeliger voor.

Tegenargumenten: dioxines, zware metalen, ... in vissen → zou kunnen leiden tot toxicologische problemen => niet waar!

Lijnzaadolie, raapzaadolie, sojaolie en noten bron van n-3 vetzuren → rijk aan essentiële vetzuren  $\alpha$ -linoleenzuur dat wordt gemetaboliseerd tot EPA en DHA.

Aanbeveling: 2 g/dag  $\alpha$ -linoleenzuur en 200 mg/dag EPA + DHA.

#### 5.1.5.3 MUFA's

Werd lang als neutraal beschouwd = niet juist: isocalorische vervanging van verzadigde vetzuren door MUFA's → totaal cholesterol ↓ + LDL ↓

In landen rond Middellandse zee minder HVZ, terwijl voedingspatroon vetrijke is maar de majeure bron is oliezuur. Olijfolie (naast archideolie, amandelolie, noten en avocados) belangrijkste bron van MUFA's. Westers voedingspatroon: vleesproducten en vlees belangrijkste bron. MUFA's zijn relatief resistent tegen oxidatieve modificatie.

Bij personen met matige hypertriglyceridemie (TG nuchter 150-400 mg/dl) en laag HDL zoals bij patiënten met DMII en/of metabool syndroom kan een gerichte verhoging van MUFA's (tot 15 EN%) en reductie van EN% KH leiden tot correctie van de dyslipidemie.

→ Kan ook bij personen zonder dyslipidemie!

40 EN% vet: 16 EN% VV, 14 EN% MUFA (worden meegesleurd met VV) en 7-8 EN% PUFA.

Als VV ↓ = MUFA ↓ (daarom werken met olijfolie, arachideolie, ...).

#### 5.1.6 Verzadigde vetzuren en transvetzuren

Verzadigde vetzuren: in boter, volle melk en volle melkproducten, vet vlees en vette vleeswaren.

Effect op serum lipiden:

- korte ketenvetzuren (tot C10:0) zijn niet atherogeen
- 12 tot 16 C-atomen: ↑ totaal cholesterol, ↑ LDL en ↑ HDL
- stearinezuur (C18:0): ↑ cholesterol in diverse fracties niet maar doet wel Lp(a) ↑ + verstoord fibrinolyse

Transvetzuren zijn isomeren van MUFA's en PUFA's waarvan structuur werd gemodificeerd door industriële hydrogenatie of biohydrogenatie in pensmaag van herkauwers.

Bronnen: zuivel, vlees en vleeswaren, olie en vetten, koeken en gebak, chips en frieten.

Gehalte aan transvetzuren in plantaardige margarines en frituurvetten is laatste jaren gedaald. In Nederland daalde de inneming van transvetzuren met 4 EN% in 1985 tot 2 EN% in 1995.

Verhogen cardiovasculair risico:

- ↑ LDL + ↓ HDL (in vgl met cis)
- Totaal cholesterol/HDL ratio 2x zo hard ↑ als verzadigde vetzuren
- ↑ Lp(a)

- ↑ TG
- Inhibitie enzyme  $\Delta$ -6-desaturatie (geen vorming van onverzadigde vetzuren)
- Toename van insulineresistentie

#### 5.1.7 KH en vezels

##### 5.1.7.1 KH

Substitutie van verzadigde vetzuren door KH = ↓ HDL, ↓ LDL en ↓ totaal cholesterol, geen verandering van tot cholesterol/HDL ratio + ↑ TG.

##### 5.1.7.2 Oplosbare vezels

2-10 g/dag

- ↓ totaal cholesterol (- 1,7 mg/dl)
- ↓ LDL (- 2,2 mg/dl)
- geen effect op HDL of TG

Klinisch is dit een beperkt effect: 3 g oplosbare vezels in havervlokken = 3 x 28 g vlokken = - 5 mg/dl totaal cholesterol en LDL.

##### 5.1.8 Eiwitten

Vervanging van dierlijke eiwitten door soja-eiwitten (25-50 g/dag) = ↓ LDL 13% bij personen met hypercholesterolemie.

400 ml sojamelk + 100 g tofu = 30 g soja-eiwitten (grote inspanning voor klein effect).

##### 5.1.9 Alcohol

Alcohol = ↑ HDL

1 eenheid/dag → risico op myocardinfarct ↓ 35%

> 1-2 eenheden = nadelig!

##### 5.1.10 Besluit

Isocalorische omstandigheden is onderlinge uitwisseling van KH, verzadigde vetzuren, MUFA's en PUFA's = meest ingrijpende manier om serum lipiden te beïnvloeden. Vervanging van verzadigde vetzuren door KH niet zelfde effect als vervanging door PUFA's en MUFA's.

2 meta-analyses besluiten:

- 395 'metabolic ward' experiment: vervanging 5 EN% verzadigde vetzuren door complexe KH, PUFA's of MUFA's heeft volgende effect:

Totaal chol LDL HDL

VVZ → KH - 10 - 7 - 6,6

VVZ → MUFA's - 9,3 - 8,5 - 1,6

VVZ → PUFA's - 15,1 - 11,2 - 1,6

- 60 publicaties: vervanging van 5 EN% KH door verzadigde vetzuren, transvz, MUFA's of PUFA's heeft volgend effect:

Ratio tot chol/HDL Totaal chol LDL HDL TG

KH → VVZ + 0,01 + 7,0 + 6,2 + 1,9 - 9,3

KH → transvz + 0,11 + 6,0 + 7,7 = =

KH → MUFA - 0,13 - 1,2 - 1,7 + 1,5 - 8,4

KH → PUFA - 0,16 - 1,4 - 3,7 + 1,2 - 11,5

## 5.2 Fysieke activiteit

Aerobe fysieke activiteit heeft bij stabiel gewichtsgunstig effect:

- ↓ TG-rijke lipoproteïnen + ↓ klein dens LDL + ↑ HDL

Voor de effecten op LDL en HDL is een hoge intensiteit van fysieke activiteit nodig.

## 5.3 Geneesmiddelen

### 5.3.1 Cholesterolsynthese remmers: statines

Statines inhiberen HMG-CoA (sleutelenzyme bij cholesterolsynthese).

= ↓ IC vrij cholesterolgehalte = ↑ LDL-R op celwand levercellen = ↑ klaring LDL

→ LDL verlagend effect van -20 à 60%

Nevenwerking: stijging CK en spieraantasting (rhabdomyolyse)

→ De tolerantie is zeer goed

### 5.3.2 Beperking v intestinale cholesterolabsorptie

#### 5.3.2.1 Galzuurbindende harsen

Vormen complex met galzouten in de darm → entero-hepatische cyclus wordt onderbroken

→ galzuursynthese ↑ = ↓ IC VC gehalte = ↑ LDL-R = ↑ LDL klaring.

Daling LDL gehalte in serum niet zo groot als met statines omdat de endogene cholesterolsynthese zal toenemen ter compensatie.

Nevenwerkingen: gastro-intestinale klachten

#### 5.3.2.2 Ezitimibe

Een inhibitor van de intestinale cholesterolabsorptie (25% wordt geabsorbeerd).

= ↓ VC + ↑ LDL-R = ↑ klaring LDL (LDL ↓ 20%)

→ De tolerantie is goed

→ Worden samen gebruikt met statines: ↓ absorptie + ↓ cholesterolsynthese in lever = ↑ LDL-R = ↓ LDL 70%

#### 5.3.2.3 Sterolen/stanolen

= inhibitor intestinale cholesterolabsorptie door structurele gelijkenis met cholesterol treden ze in competitie met cholesterol.

Plantensterolen worden verwerkt in margarines, melk of yoghurt zonder effect op smaak en textuur

→ 2-3 g/dag = ↓ LDL 10-15%.

Zonder nevenwerkingen? Er is nog niet veel onderzoek gedaan naar de veiligheid van plantensterolen + risico op atherosclerose. Er is discussie!

### 5.3.3 Fibraten

↓ hepatische synthese van cholesterol + ↑ activiteit van LPL = ↓ TG + ↑ HDL.

### 5.3.4 Nicotinezuur

↓ TG + LDL en ↑ HDL.

Nevenwerkingen: vasodilatatie (rode wangen).

Effecten op serum lipiden van GM

Fibraten Statines Harsen

LDL - 15-20% - 25-60% - 15%

HDL + 10-20% + 5-10% + 3%

TG - 25-40% - 15-30% + 10%

Combinatie van statines is mogelijk met andere klassen van GM, zij het onder bepaalde voorwaarden voor wat betreft fibraten.

## 6. Preventie van ischemische HVZ: preventie effectief?

Weten dat een variabele een risicofactor is, is één zaak. Aantonen dat het mogelijk is om met voeding, fysieke activiteit en/of GM de risicofactoren te beheersen is een andere. Uitdaging = bewijzen dat die beheersing van risicofactoren met behandelingsstrategie ook effectief de morbiditeit en mortaliteit voorkomt zonder toename van ander pathologie.

Cruciale vragen zijn dus:

- wat gebeurt er met de incidentie van ischemische hart- en vaatziekten?
- wat gebeurt er met cardiovasculaire sterfte?
- wat gebeurt er met de totale sterfte?
- is dit veilig op lange termijn

### 7.1 Voeding

'Dieet-hart' hypothese: verzadigde vetzuren en cholesterol en primordiale rol spelen in ontstaan HVZ → voedingaanbevelingen < 30 EN% vetten.

Nu heel wat argumenten dat deze hypothese te simplistisch is. Effecten van voeding op HVZ kan door heel wat meer mechanismen gemodificeert worden dan enkel via serum lipiden.

Nu 35 EN% (omdat ongeveer 40 EN% is) → minder zwaar om naar 35 EN% te geraken.

Omdat er zoveel gekende mechanismen zijn is het nodig om de wetenschappelijke evidentie, waarbij naar harde klinische eindpunten (4 vragen) werd gekeken, te evalueren → zo kan men tot goed voedingsadvies komen.

#### 7.1.1 Observationeel onderzoek

Vb. Nurse Health studie USA bij vrouwen

- 80 000 vrouwen
- 14 jaar lang
- extreem grondige voedingsinformatie

Relatieve risico (RR): 1,00 = standaard

95% BI betrouwbaarheidsinterval BI < 1,00

P > 0,005 = niet significant

Variabelen RR 95% BI P waarde

Cholesterol (elke ↑ met 200 g/1000 kcal) 1,12 0,91-1,40 0,29

Totaal vet (elke ↑ met 5 EN%) 1,02 0,97-1,07 0,55

VV (elke ↑ met 5 EN%) 1,17 0,97-1,41 0,10

Trans OVZ (elke ↑ met 2 EN%) 1,93 1,43-2,61 < 0,001

MUFA (elke ↑ met 5 EN%) 0,81 0,65-1,00 0,05

PUFA (elke ↑ met 5 EN%) 0,62 0,46-0,85 0,003

Bespreking tabel:

- Cholesterol ≠ risico HVZ: 12% extra kans maar P > 0,05 = niet significant
- Totaal vet ≠ risico: 2% extra kans maar P > 0,05 = niet significant
- VV ≠ risico: 17% extra kans maar P > 0,05 = niet significant
- TOVZ = risico ↑: 93% extra kans + P < 0,05 = significant
- MUFA = risico ↓: 19% minder kans + P = 0,05 = significant
- PUFA = risico ↓: 38% minder kans + P < 0,05 = significant

Vaststellingen:

RR op niet fatale + fatale ischemische coronaire ziekte niet significant gecorreleerd met totaal van VV of cholesterol, maar wel met trans OVZ. Er is een omgekeerd verband met MUFA's en PUFA's.

Besluit:

In Nurses Health studie per 5 EN% vervanging van VV door KH = ↓ coronaire hartziekten 17%.  
Analoge vervanging door OVZ = ↓ 42%.

### 7.1.2 Interventieonderzoek

Interventie toevoegen: zeggen wat er moeten doen/eten/...

Interventieonderzoek in secundaire preventie met vetarme voeding → geen significante ↓ coronaire hartziekten

Alternatieven:

- Hoge ratio PUFA/VV: > 35 EN% en P:S ratio > 2 (of P:S ratio > 1,5 met reductie TOVZ): 4-8 jaar tijd ↓ 12-43% incidentie coronaire hartziekten  
(Toch een hoog vetgehalte maar goede kwaliteit van vet = ↓ HVZ)
- Hogere inneming n-3 PUFA's uit visolie (1,4 g DHA en EPA/dag): stabiliseren plaques
- Verhoogde inname n-6 VZ = geen effect. In secundaire preventie ↓ supplement n-3 PUFA's over 1-2 jaar de incidentie van coronaire hartziekten (Laag gehalte aan n-3 PUFA's over een korte periode in secundaire preventie = ↓ HVZ)
- Totale aanpak (DASH): hogere inname noten, groenten en fruit, volkorenproducten = ↓ coronaire

hartziekten. Gezonde voeding (noten, groenten, fruit, volk producten) = onafhankelijke, negatieve predictor van HVZ (risicoverlagend effect). Componenten zoals vlees, boter, frieten, ... zijn positieve predictoren (hebben risicoverhogend effect)

Griekse cohort studie (20 000 gezonde volwassenen opvolging 3,5 jaar): Mediterrane voeding = beschermend effect.

Lyon heart study:

- Klassieke vetarme voeding (< 30 EN% vetten)
- Midditerraanse voeding (meer brood, fruit, groenten, vis gevogelte, minder vlees en boter) + supplement  $\alpha$ -linoleenzuur

Indo-Mediterranean Diet Heart Study: gerandomiseerde single blind studie bij hoog risicopatiënten vetarme voeding > 30 EN% vetten vergeleken met vetarme voeding waarin extra fruit, groenten, noten, volkoren granen en mosterdolie als bronnen van  $\alpha$ -linoleenzuur worden gebruikt = coronaire eindpunt lager dan de gewone vetarme voeding (volgens auteur).

→ Bleek uiteindelijk fraude te zijn!

Besluit:

Vervanging van VV en trans onverzadigde vetzuren door cis onverzadigde vetzuren is efficiënter voor HVZ dan klassieke vetarme, koolhydraatrijke voeding. In aanbevelingen dus minder nadruk leggen op totaal vetgehalte maar meer aandacht besteden aan type VZ. Voor klinische voeding moet meer gebruikt gemaakt worden van de totale aanpak.

## 7.2 Geneesmiddelen

Grootschalige gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbel-blind studies:

→ behandeling met statines LDL ↓ 25-40% (nu 50-60%) gedurende 3-5 jaar + ↓ 25-35% RR op HVZ in zowel primaire als secundaire preventie (zowel ↓ niet fatale/fatale) coronaire eindpunten als beroerte.

↓ RR onafhankelijk van leeftijd, geslacht, andere risicofactoren of startwaarden LDL.

Effectieve preventie van statines deels te wijten aan effecten op serum lipiden (nu weet men dat het veel met LDL te maken heeft) maar ook omdat ze het atherosclerotische proces zelf beïnvloeden: pleiotrope effecten → stabiliseren plaques = kans op ruptuur ↓: thrombose met onderbreking van de bloeddorstroming ↓.

## Hoofdstuk 4: Overgewicht en obesitas

### 1. Algemene begrippen

#### 1.1 Definitie

##### 1.1.1 Body Mass Index (BMI)

Obesitas = toestand van overtollige vetopstapeling. Bepalen van hoeveelheid vet met nauwkeurige methoden zoals onderwaterweging = duur, moeilijk uit te voeren, tijdrovend en niet beschikbaar in klinische praktijk.

BMI = inschatten hoeveelheid lichaamsvet. Rekening houdend met: lengte → nauwkeurigere maat totaal lichaamsvet dan met het gewicht op zich.

Beperkingen:

- Eenzelfde BMI niet bij elk individu eenzelfde vetpercentage
- Vetpercentage overschatten bij gespierde mensen
- Vetpercentage onderschatten bij niet gespierde mensen (bejaarden)
- Houd geen rekening met geslacht, leeftijd of etnische origine

Berekening:  $BMI (kg/m^2) = \text{lichaamsgewicht (in kg)} / \text{lengte in kwadraat (in meter)}$

- Overgewicht =  $BMI > 25 kg/m^2$
- Obesitas =  $BMI \geq 30 kg/m^2$
- Zwaarlijvigheid: slaat zowel op overgewicht als obesitas

Classificatie overgewicht en obesitas (WHO: World Health Organisation):

- Tabel relateert BMI aan gezondheidsrisico
- Toch gezondheidsrisico sterk individueel bepaald + verschil tussen verschillende populaties
- Personen met beperkte zwaarlijvigheid kunnen toch meerder RF hebben, terwijl personen met ernstige vorm van obesitas slechts weinig RF kunnen hebben

Classificatie van overgewicht en obesitas op basis van (obv) BMI, middelomtrek en geassocieerd gezondheidsrisico (GR).

BMI ( $kg/m^2$ ) Type obesitas Gezondheidsrisico\*

Middelomtrek

Mannen < 102 cm

Vrouwen < 88 cm ≥ 102 cm

≥ 88 cm

Ondergewicht < 18,5 - -

Normaal 18,5-24,9 - Verhoogd\*\*

Overgewicht 25,0-29,9 Verhoogd Hoog

Obesitas 30,0-34,9

35,0-39,9 I

II Hoog

Zeer hoog Zeer hoog

Zeer hoog

Morbide obesitas ≥ 40,0 III Extreem hoog Extreem hoog

- Risico voor DMII, hypertensie en HVZ in verhouding tot normaal gewicht en normale middelomtrek

\*\* Een grotere middelomtrek kan ook bij personen met en normaal gewicht een toename van het GR meebrengen

### 1.1.2 Lichaamsvetverdeling

Verdeling van het vet over heel het lichaam → belangrijke factor voor bepalen van morbiditeits- en mortaliteitsrisico: abdominaal (appel/androïd) > perifeer (peer/gynoid).

Eenvoudige praktische methode: meten middelomtrek

Nauwkeurige methoden zoals CT scan, MRI, ... = wetenschappelijke doeleinden

Metten van de middelomtrek:

De middelomtrek wordt gemeten mbv een lintmeter op het middelpunt tussen de onderste rib en de crista iliaca (heupkam). Huid niet samendrukken + lintmeter evenwijdig met grond. Meting gebeurt op het einde van normale uitademing.

→ Onafhankelijke voorspellende factor: geassocieerd met ↑ risico DMII en verschillende cardiovasculaire RF zoals dyslipidemie en hypertensie.

Risico op met obesitas geassocieerde stofwisselingsproblemen en cardiovasculaire RF

Verhoogd risico Sterk verhoogd risico

≥ 94 cm ♂ ≥ 102 cm ♂

≥ 80 cm ♀ ≥ 88 cm ♀

### 1.2 Prevalentie

Frequentie van obesitas neemt wereldwijd toe + gaat gepaard met diverse gezondheidsproblemen die minder ernstig maar ook dodelijk kunnen zijn.

→ Ook in België toenemende 'verzwaring'.

Wereldwijd kunnen we epidemiologisch 3 belangrijke tendensen vaststellen:

- Progressieve toename zwaarlijvigheid
- Ook meer kinderen en adolescenten overgewicht. In USA ligt toename overgewicht aan de basis van een hoge prevalentie van DMII op jonge leeftijd
- Evolutie van W → O: frequent voorkomen van overgewicht in W-Europa en USA verschuift nu ook naar O-Europa en over het Midden-Oosten tot in China en andere Aziatische landen.

1988-'94 prevalentie overgewicht en obesitas:

USA: ♂ 60% (40% overgewicht, 20% obees) en ♀ 50% (25% overgewicht, 25% obees)

België: onderzoek BIRNH: ♂ 12% en ♀ 20%

Opvallend was ook de toename van obesitas met de leeftijd, vooral in vrouwelijke populatie tussen 65-74 jaar 31% obees

Voorkomen van overgewicht en obesitas in België geëvalueerd in 6 studies de voorbije 20 jaar:

- FFS (fysieke fitheid studie) 1977-'78: tewerkgestelde mannen van middelbare leeftijd bestudeerd
- Monica project 1986-'92: in Gent en Charleroi in kader van groot Europees project
- ORCA onderzoek naar risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen 1991-93: tewerkgestelde populatie in Vlaanderen geëvalueerd
- BELL-STRESS project 1996-'97: grootschalig onderzoek in 24 Belgische ondernemingen → obesitas

einde jaren '70: 8% + midden jaren '90: 15%

- BELL-STRESS (recenter): > 16 000 ♂ en > 5 000 ♀ 35-39 jaar onderzocht

□ zwaarlijvigheid: ♂ 50% en ♀ 30%

□ obesitas: ♂ 14% en ♀ 13%

□ ¼ verhoogde middelomtrek = abdominale vetopstapeling

□ ook socio-economische, gedrags- en omgevingsfactoren determinanten van zwaarlijvigheid (lager geschoolden vaker obees)

- Euroaspire II studie (1999-2000): 15 Europese landen prevalentie en behandeling cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten in secundaire preventie onderzocht.

□ Belgische patiënten obesitas + overgewicht 80% (overgewicht 53%, obees 30%)

□ 80% had verhoogde middelomtrek

### 1.3 Klinische aanpak (≠ behandeling)

Verloopt in 2 stappen:

- Evaluatie: classificatie volgens graad obesitas + bepalen risicostatus

- Therapie: initiële gewichtsreductie + behoud lager G om geassocieerde RF te beheersen

Obesitas = chronische ziekte: behandeling moet met lange termijn perspectief zijn + geïndividualiseerd en flexibel

→ Geen jojo-effect: stapsgewijs werken

→ Gewicht is niet belangrijk, maar de gezondheidsstatus wel

Intensiteit van klinische interventie bepalen:

- Bepalen risicostatus dmv middelomtrek te meten

- Evalueren bijkomende RF en met obesitas geassocieerde aandoeningen

- Sommige aandoeningen of RF = ↑ vroegtijdige sterfte: agressieve aanpak van de RF + de zwaarlijvigheid

Symptomen obesitas:

Niet levensbedreigend:

- gyneacologische aandoeningen

- galstenen: zowel bij obesitas als bij een te snelle gewichtsreductie

- stress-incontinentie

- slaap-apnoe: luid snurken of ademhalingsstop gevolgd door luide diepe ademhaling en kortstondig ontwaken → patiënten zijn vermoeid overdag

Vermageren/C-PAP = continue positieve luchtdruk (gaat afsluiten bovenste luchtwegen tegen)

Levensbedreigend:

- kanker: ovarium- en borstkanker ↑ bij vrouw en prostaatkanker ↑ bij man

## 2. Oorzaken van Obesitas

Rationele behandeling vereist inzicht in de etiologie en de pathogenese van de te behandelen aandoening.

### 2.1 Secundaire vormen

Genetische afwijkingen:

- Laurence-Moon-Biedl syndroom: obesitas, hypogonadisme (minder snel volwassen), retinitis pigmentosa (minder goed zien) en polydactylie
  - Prader-willi syndroom: jong volwassen met morbide obesitas → verwikkelingen zoals DM, hartproblemen → lager rustmetabolisme = lager energieverbruik: gaan sneller in gewicht toenemen. Ouders inlichten op vroege leeftijd, zodat ze zeer jong gezond eetgedrag aanleren (is veel moeilijker op jong volwassen leeftijd).
  - Leptine deficiëntie: vetcellen produceren geen leptine meer
  - Lipotrofie: 1/10 miljoen geboorten
  - Geen metabool actieve vetcellen
  - Geen vetcellen = geen leptine = geen regeling van de hongercentra
  - Hebben constant honger dus eten veel
- Gevolg: hypertriglyceridemie: omdat ze geen vetweefsel hebben worden de TG niet opgenomen in het vetweefsel → VZ gaan overal zitten waar ze niet moeten zitten!
- Ze doen ook geen ketoacidose en zijn insulineresistent
- Symptomen:
- ☐ mager
  - ☐ honger
  - ☐ hoge TG

Endocriene stoornissen:

- Syndroom van Cushing
- Hypothyreoidie
- Insulinoma

Letsels van de ventromediale hypothalamus:

Craniofaryngioom = een gezwel dat ondermeer kan leiden tot verworven obesitas, hoofdpijn, groeiachterstand en endocriene dysfunctie. Deze personen hebben geen verzadigingsgevoel meer. Bij wegnemen van het gezwel → vaak beschadiging van de eetcentra = zeer snel G ↑ ↑.

## 2.2 Erfelijke versus omgevingsfactoren

Oorzaken adipositas (zwaarlijvigheid) = multifactorieel, zowel erfelijke als omgevingsfactoren spelen een rol

‘Obesity runs in families’:

- 2 ouders obees = 80% kans
- 1 van de ouders obees = 40% kans
- Beide ouders mager = 10% kans

Kinderen van obese ouders hebben ook dikkere tricepshuidplooi dan kinderen van magere ouders. MAAR kinderen kunnen ook dik worden door de eetgewoonten van de ouders en niet noodzakelijk erfelijk aangelegd zijn om obesitas te creëren.

### 2.2.1 Erfelijke factoren

#### 2.2.1.1 Onderzoek bij proefdieren

Ob/ob muizen zijn genetisch bepaald om obesitas te krijgen.

Onderzoek voor 2 redenen van belang:

Cafetaria type dieet: muizen worden van nature normaal niet dik, enkel wanneer ze eten krijgen dat ze heel lekker vinden gaan ze blijven eten en verdikken. Er blijkt toch een verschil te zijn in de graad van verdikking. Sommige worden dikker dan andere. Dit kan toegeschreven worden aan de thermogenese.

Leptine secretie ↓ = afbraak V ↓: leptine ingespoten → vetweefsel ↓ + spiermassa bleef constant + worden extreem fertiel → na enkele weken: energieverbruik ↑ = dit kwam door de ↓ productie van NPY.

#### 2.2.1.2 Onderzoek bij de mens

Tweelingenonderzoek:

- 1-eiige tweeling: kans dat ze beide obesitas hebben is groter
  - 2-eiige tweeling: kans dat ze beide obesitas hebben is kleiner
- Als men kenmerken terugvindt bij twee-eiige tweelingen die ze beide hebben, kan men zeker zijn dat die kenmerken erfelijk bepaald zijn (concordantie bepalingen)

Adoptiekinderen: sterke samenhang tussen BMI van de kinderen en de biologisch ouders maar geen samenhang met de pleegouders.

Besluit:

- De erfelijke factoren zijn niet onbelangrijk
- Obesitas wordt voor 1/3 erfelijk bepaald

#### 2.2.2 Omgevingfactoren

##### 2.2.2.1 Dierproeven

Ratten kunnen gewicht goed op peil houden met standaardvoeding, maar wanneer ze 'cafetaria type voeding' krijgen worden ze obees. Cafetaria type voeding = Westerse voeding met hoog vetgehalte en voor de rat smakelijke producten met een hoge energiedichtheid.

##### 2.2.2.2 Epidemiologische studies

- In geïndustrialiseerde landen: verband tussen socio-economische klasse en prevalentie van overgewicht/obesitas (lage klasse = hoge prevalentie)
- In ontwikkelingslanden: is het omgekeerd: hoge klasse = hoge prevalentie
- Uit studies naar lichaamssamenstelling van emigranten van 'niet W' naar 'W'-landen = ↑ lichaamsgewicht

#### 2.3 Adipositas is steeds het gevolg van een positieve energiebalans

Het feit dat iemand te veel lichaamsvet heeft bewijst slechts dat in het verleden zijn energiebalans positief is geweest (meer energie genomen dan dat noodzakelijk was). Dit overschot aan energie heeft zich dan in de vorm van vet opgestapeld.

De energievergelijking heeft 2 zijden:  $E\text{-inname} = E\text{-verbruik} + E\text{-opslag}$ . Een positieve energiebalans kan dus zowel gevolg zijn van:

- te grote energie-inname
- te laag energieverbruik

Wat is het belangrijkste: E-verbruik of E-inname? → Onderzoek naar verricht.

24-uurs energieverdeling kan worden opgesplitst in 3 componenten: ruststofwisseling, thermogenese en activiteitsstofwisseling.

### 2.3.1 Ruststofwisseling

= de min of meer constante hoeveelheid energie nodig voor functioneren van het lichaam in rust in basale omstandigheden. Dit wil zeggen in een thermoneutrale omgeving, 8-12 u na de maaltijd of fysieke inspanning.

De ruststofwisseling omvat energie voor ondermeer de werking van de bloedsomloop, de ademhaling en voor normale in nuchtere toestand verlopende stofwisselingsprocessen.

→ Vertegenwoordigt 60-65% van totaal energieverbruik

Majeure determinanten zijn: FFM, eiwit-turnover en schildklierhormonen.

→ Rustmetabolisme  $\times 1,5$  = totale stofwisseling

### 2.3.2 Thermogenese

= E-verbruik in rust dat niet tot de stofwisseling kan worden gerekend. Thermogenese staat voor de energie die nodig is voor vertering, absorptie, metabolisme en opslag van voedsel (= diet induced thermogenesis) en voor de energie die nodig is voor effecten van blootstelling aan koude, thermogene agentia, psychologische invloeden en stress.

→ Vertegenwoordigt 15% totaal energieverbruik

DIT: belangrijkste component + kan worden opgesplitst in 2 delen:

Verplicht deel 60-70%: het verplicht thermogeen effect van een gemiddelde maaltijd is 8-10% van de energie-inhoud.

De energiekost van de vertering en opslag van:

- Voedingsvet als TG: 3%
- Glucose als glycogeen: 7%
- Glucose als vet: 23%

Facultatief deel (vooral bij knaagdieren): om surplus aan energie in warmte om te zetten.

→ Een te hoge energie-inname wordt niet volledig omgezet in lichaamsreserves, maar wordt in warmte omgezet via de futiele stofwisselingscycli via bruin vetweefsel (knaagdieren + baby's).

= Futiele stofwisselingscycli brown adipose tissue (bruin vetweefsel)

ATP wordt verbruikt en de energie die vrijkomt is warmte. Futiele stofwisselingsroutes leveren uiteindelijk hetzelfde product als de uitgangsstof. → Gebeurt ook bij mens maar in mindere maten dan bij knaagdieren.

Koude geïnduceerde thermogenese (bij de mens een ondergeschikte rol): pasgeborenen → bruin vetweefsel productie van warmte = afweer tegen koude omgevingstemperatuur.

Thermogene agentia zoals nicotine en in mindere mate cafeïne wel van belang: 24 sigaretten/dag → stijging E-verbruik van 200 kcal/dag + onderdrukt eetlust.

Stoppen = gewichtstoename door  $\uparrow$  E-inname +  $\downarrow$  E-verbruik.

Psychologische invloeden en stress: ondermeer via  $\uparrow$  hartritme =  $\uparrow$  E-verbruik.

### 2.3.3 Activiteitsstofwisseling

= extra energieverbruik tijdens en na fysieke activiteit (15-20% totale energieverbruik, maar afhankelijk van duur en intensiteit spierarbeid) en de extra energie nodig voor groei, herstel, zwangerschap en lactatie.

Is het energieverbruik verlaagd bij adipositas?

Ruststofwisseling

In absolute termen = hoger bij obesen:  $\uparrow$  lichaamsvet +  $\uparrow$  FFM

In relatieve termen = kost BMR voor FFM bij obesen = hetzelfde als bij niet obesen

Thermogeen effect van voedsel

Lager bij obesen als obees sinds kindertijd = compenseert hogere BMR niet  $\rightarrow$  24 u energieverbruik (BMR + DIT) hoger bij obesen dan bij magere personen.

Spierarbeid

Geen belangrijke verschillen  $\rightarrow$  totaal E-verbruik verhoogd bij obesen: 1 kg extra = ♀: + 20 kcal/dag en ♂: + 25 kcal/dag. Om de energiebalans bij obesen te handhaven ligt dus de E-inname hoger bij obesen.

Praktische gevolg: na een periode van vermagering een aangehouden beperkingen van E-inname noodzakelijk is om lichaamsgewicht op een lager niveau te behouden. Vb. een postobese persoon na vermagering van 20 kg, zal om gewicht te stabiliseren de E-inname 400 kcal/dag lager dienen te houden dan voor de vermagering

## 2.4 Synopsis

Invloed van erfelijke vs omgevingsfactoren en rol van te hoge E-inname van te lage inname kunnen als volgt worden samengevat:

- Adipositas is een familiale aandoening, gedeeltelijk erfelijk bepaald. Bij erfelijk voorbeschikte personen bestaat vóór de ontwikkelingen een verlaagd E-verbruik. Redenen hiervoor zijn multipel en niet precies omschreven:  $\downarrow$  DIT,  $\downarrow$  FA, ... Dit lager E-verbruik zou bij pre-obese 40% van latere toename in gewicht kunnen verklaren.
- Tijdens ontwikkeling van adipositas spelen omgevingsfactoren een belangrijke rol, zodat tijdens deze fase de E-inname te hoog ligt in functie van het E-verbruik.
- Obesen hebben bij gestabiliseerd gewicht een hogere E-inname en hoger E-verbruik dan niet obesen.
- Postobesen hebben een lagere E-behoefte dan voor de gewichtsreductie (-20 kcal/kg/dag) = moeilijk lagere gewicht handhaven  $\rightarrow$  jojo-effect.

## 3. Metabole gevolgen van abdominaal vet

### 3.1 Waarom is een 'buikje' een gezondheidsrisico

Metabole verschillen tussen gluteale en abdominale vetopstapeling:

Hormonen: insuline, NA/A, progesterone, testosterone beïnvloeden vetstofwisseling. Hun invloed bepaalt of er in de vetcel vetopslag (lipogenese) of vetafbraak (lipolyse) plaatsvindt.

Vetopbouw: door LPL in endotheel bv. van spier/vetweefsel → splitst TG uit CM en VLDL = VZ in cel opgenomen. Bij ♀: LPL in gluteale regio sterk gestimuleerd door progesterone + geremd door testosterone. Bij ♂: LPL geremd in gluteale regio door testosterone → LPL betere werking in abdominale regio.

→ Vetopbouw (glucose-opname) wordt gestimuleerd door insuline en geremd door NA.

Vetafbraak: lipolyse → insuline heeft een remmende werking, NA en testosterone heeft een stimulerende werking. NA en testosterone vooral actief in abdominale vetcel → verklaart waarom abdominale vetweefsel beter mobiliseerbaar is dan gluteale vetweefsel.

$G \uparrow$  = abdominaal  $\uparrow \uparrow$  + perifeer  $\uparrow$  en  $G \downarrow$  = abdominaal  $\downarrow \downarrow$  + perifeer  $\downarrow$

Als TG  $\uparrow$  in bloed = I  $\uparrow$  = opname VZ  $\uparrow$  en vrijzetten VZ  $\downarrow$

Zwangerschap en lactatie: vetopbouw en afbraak in gluteale zone bij vrouw vervult functie bij opbouw E-reserve tijdens de 1e helft van de zwangerschap en bij mobilisatie van energie tijdens de 2e helft van de zwangerschap en de lactatie.

1e helft zwangerschap: hoge bloedspiegels vrouwelijk hormoon =  $\uparrow$  gluteale vetopstapeling

Einde zwangerschap: Prolactine en Lactogeen → remmen LPL in gluteale regio = minder opslag in gluteale regio + stimuleren lipolyse → meer VZ in het bloed voor  $\uparrow$  E-behoefte foetus. Prolactine en Lactogeen stimuleren ook LPL-activiteit in mammae = synthese melkvet.

Abdominaal vetweefsel en gezondheidsrisico: abdominaal vet zal bij langdurige positieve E-balans meer vet opslaan = hypertrofie van vetcel → insuline resistentie. Bij lipolyse van vetten uit abdominale vetcellen, normaal geremd door I en gestimuleerd door (nor)adrenaline en testosterone, ontstaan vrije VZ → worden via vena porta naar lever gebracht. De lever vangt deze stroom op → leversteatose = omzetten VZ + TG en in VLDL steken → hypertriglyceridemie. Hoge concentratie vrije VZ in lever remt afbraak van insuline → hyperinsulinemie → Na-retentie  $\uparrow$  = hypertensie + kan ook leiden tot glucose-intolerantie en DMII.

## 4. Behandeling

### 4.1 Doelstellingen

- Bevolkingsniveau: stabilisatie van het gewicht
- Individueel: ideaal = terug naar een stabiel, normaal gewicht

Voor de meeste patiënten is een gewichtsdeling van 10% na 6-12 maanden een juist en realistisch streefdoel → hierdoor wordt toch ook een reductie van de gezondheidsrisico's bekomen. Een gewichtsdeling van  $< 5\%$  na 6-12 maanden wordt als onvoldoende beschouwd.

Een gewichtsreductie van 10% heeft al majeure effecten op gezondheidsrisico:

- Symptomen:  $\downarrow$  vermoeidheid, rug en gewrichtspijnen

- Longfunctie: verbetering klachten slaapapnoe
- Psychosociaal functioneren: levenskwaliteit verbetert door reductie angst en depressieneiging en door betere sociale contacten
- Hypertensie: ↓ SBD 10 mmHg en ↓ DBD 20 mmHg
- DMII: betere glycemiecontrole + insulinegevoeligheid
- Lipiden: ↓ tot cholesterol 10%, ↓ LDL 15%, ↓ TG 30% en ↑ HDL 8%
- Ovariële functie: verbetering insulinegevoeligheid, herstel normale mensen
- Mortaliteit: ↓ totale sterfte bij personen met DMII of ischemische HVZ

#### 4.2 Strategieën voor gewichtscontrole

Principes:

- Actief vermageren + behoud gewicht = combinatie dieet, FA en gedragsverandering
- Farmacotherapie en heelkunde kunnen soms toegevoegd worden (= weloverwogen)
- Dieet + FA ook effect op cardiovasculaire risicofactoren en co-morbiditeiten
- Strategie individueel + aangepast
- Langetermijnperspectief
- Preventie G ↑ bij personen met BMI > 25, zelfs zonder co-morbiditeiten
- Vermagering is niet strikt aangewezen bij personen met BMI 25-29,9 tenzij 2 of meer risicofactoren

Selectie behandelingsstrategieën:

BMI (kg/m<sup>2</sup>) categorie

25-26,9 27-29,9 30-34,9 35-39,9 ≥ 40

Dieet

FA

Gedragstherapie met co-morbiditeiten met co-morbiditeiten + + +

Farmacologie met co-morbiditeiten + + +

Chirurgie met co-morbiditeiten +

De + geeft aan dat een bepaalde strategie geïndiceerd is ook zonder de aanwezigheid van andere co-morbiditeiten of risicofactoren.

#### 4.3 Dieet

Gebaseerd op reductie van calorieën: E-inname < E-verbruik, maar wel voorzien in alle essentiële nutriënten.

Graad van restrictie kan variëren van persoon tot persoon → 2 vormen:

- Matige energiebeperking: 500-1000 kcal onder behoefte = LCD (Low Calorie Diet)
- Strengere energiebeperking: < 800 kcal/dag = VLCD (Very Low Calorie Diet)

##### 4.3.1 Matige energiebeperking

Energiedeficit van 7000 kcal = gewichtsverlies van 1 kg

Matige E-restrictie van 500-1000 kcal/24u → 0,5-1 kg/dag → 10% over 6 maanden.

In klinische praktijk totaal E-verbruik berekenen met formules. Uitgangspunt = gezonde en gevarieerde voeding die samengesteld is volgens principes van de voedingsdriehoek.

Samenstelling LCD (= idem DASH)

Energie - 500 tot 1000 kcal/dag

Totaal vet

VVZ

MUFA

PUFA 25-35 EN%

< 10 EN%

< 20 EN%

< 10 EN%

Cholesterol < 300 mg/dag

Eiwitten 15 EN%

KH 50-60 EN%

Vezels 20-30 g/dag

Na < 6 g NaCl/dag

Ca 1000-1500 mg/dag

Opmerkingen:

1. Ook reductie van de inname van alcohol
2. Lightproducten → vet arm + laag calorisch + consumptie niet compenseren door andere voedingsmiddelen
3. Geïsoleerde hypercholesterolemie: zuivere LDL ↑ = VV reduceren tot max. 7 EN% + cholesterol < 200 mg/dag (= automatisch als ↓ VV)
4. Matige hypertriglyceridemie en laag HDL zoals bij DMII: ↑ MUFA's + reductie KH → correctie dyslipidemie
5. Eiwitten zijn bij voorkeur van plantaardige bronnen en van magere dierlijke oorsprong
6. Snelle KH beperken → complexe KH = verzadiginggevoel
7. Tijdens vermagering aandacht voor correcte voorziening van vitaminen en mineralen

Voedingsinformatie voor de patiënt omvat ongeveer volgende aspecten:

- Etikettering van voedingsmiddelen
- Vetarm koken
- Beperking consumptie alcohol
- Energiegehalte en samenstelling van voedingsmiddelen

#### 4.3.2 Strengere energiebeperking

= vervangingsmaaltijden 450-800 kcal/dag, > 50 g biologisch hoogwaardige eiwitten, volledige behoefte mineralen, oligo-elementen en vitaminen, 30-100 g KH, < 10 g vet: 3 g linolzuur en 0,5 g α-linoleenzuur, geen vezels (voedingssupplement nemen).

Wanneer aangewezen?

- Ernstige gevallen obesitas in geval van falen matige energiebeperking
- Snelle vermagering bij chirurgie

Wanneer niet aangewezen:

- Kinderen en adolescenten
- Lever/nierfalen
- HVZ

- DMI
- Kanker
- Psychiatrische stoornissen
- Alcoholisme
- Toxicamania

VLCD vereisen medisch toezicht.

→ Gewichtsverlies 2-4 kg 1e week en na 6 weken gemiddeld 1-1,5 kg/week.

#### 4.4 Gedragstherapie

Voedingsgedrag = alle handelingen en gedachten rond eten en drinken.

Aangeleerd gedrag kan afgeleerd worden, maar niet van de ene dag op de andere. De mensen moeten bewust gemaakt worden van hun huidige gedrag en door oefeningen wordt geprobeerd dit stap voor stap te veranderen. De personen moeten hier actief bij betrokken worden.

##### 4.4.1 Bewust worden van het te veranderen voedingsgedrag

Eetverslag: systematische bijhouden wat er gegeten en gedronken wordt, waar en in welke situatie en in welke stemming.

→ Onderkennen van factoren die voedingsgewoonten bepalen (Bv. 7-dagennotitie).

##### 4.4.2 Beïnvloeden van het voedingsgedrag

- Veranderen of beheersen van prikkels die tot eten aanzetten = stimuluscontrole

- aankopen van voedsel: met boodschappenlijst, met volle maag
- plaats en tijd: vaste etenstijd en eetplaats
- voedselopslag in huis: alle voedsel wegbergen en restjes weggooien
- feesten en vakanties: alcohol beperken, beleefd voedsel afwijzen

- Aanleren van technieken om voedingsgedrag zelf te beïnvloeden

- 'Hoe ga ik om met mijn emoties'

- Inschakelen van mensen uit de omgeving

- Voedingsinformatie

- kennis voedingswaarde
- inzicht in hoeveelheden
- kennis variatiemogelijkheden
- vaardigheden in energiebewuste wijze van koken

- Fysieke activiteit = positieve bijdrage: verhoogt energieverbruik → verbeteren psychologische variabelen zoals eigenwaarde + LBM worden beter behouden

##### 4.4.3 Bevestigen van het nieuwe voedingsgedrag

Bewustwording van negatieve gevolgen van teveel eten en positieve gevolgen op een rijtje zetten.

Er moet gewezen worden op de fouten, maar tevens moet er ook aangegeven worden hoe het goed kan en dit gedrag dan stimuleren. Zelfbeloning kan helpen in het volgend van de stappen.

Speciale gevallen

Vreetbuistoornissen of binge eating disorder:

- eten van grote hoeveelheden voedsel

- in een beperkte tijd
- gevoel van controleverlies
- zonder compensatorische gedragingen (braken)

Nachtelijk eten of night eating syndrome:

- apatische eetstoornis
- ochtendlijke anorexie
- doorgedreven voedselrestrictie overdag
- vreetbuien gedurende de nacht
- slapeloosheid

Een patiënt met een eetstoornis eerst helpen een gezond eetpatroon te ontwikkelen en pas in de 2e fase een vermagering toepassen.

#### 4.5 Fysieke activiteit

= Is een essentieel onderdeel van de behandeling van obesitas. Obesitas heeft negatieve invloed op inspanningscapaciteit en tolerantie: grotere inspanning om niveau van fysieke activiteit (FA) te verhogen.

##### 4.5.1 Invloed van fysieke activiteit op gewicht en complicaties

Dagelijkse FA = spontane fysieke activiteit + bijkomende regelmatige fysieke training.

Gunstige effecten op obesitas en co-morbiditeiten:

- Lichaamsgewicht: 1 kg vet verliezen = 7000 kcal verbruiken. → Iemand van 100 kg zou 25 uur moeten wandelen aan 5 km/u of 17 u fietsen aan 20 km/u. Ook na gewichtsreductie blijven sporten om minder in gewicht toe te nemen
- Lichaamssamenstelling
  - ☐ Verlies vetmassa
  - ☐ FFM en BMR blijft behouden
  - ☐ Grote afnamen visceraal vet
- Capaciteit voor mobilisatie en verbranding van vet
  - ☐ Uithoudingsactiviteit: verbruik TG ↑ + verbranding bloedglucose en spierglycogeen ↓
- Voedselinname
  - ☐ Drang eten stimuleren? Niet waar: komt door omgevingsfactoren en veel minder door metabole effecten van fysieke activiteit
- Cardiovasculaire risicofactoren
  - ☐ Gunstige invloed op lipidenprofiel, insulinegevoeligheid en bloeddruk
- Gemoedstoestand
  - ☐ Endorfines na/tijdens inspanning = gevoel van euforie
  - ☐ Regelmatig beweging geeft verbetering van spanning, angst, depressie, zelfbeeld, zelfvertrouwen, slaapstoornissen, ...
  - ☐ Dieet wordt beter volgehouden

##### 4.5.2 Invloed van obesitas op inspanningstolerantie

Obesitas zelf geeft geen aanleiding tot fysieke deconditionering. Maar deze kan wel primair ontstaan door stoornissen in de natuurlijke lichaamsfuncties als gevolg van overgewicht zoals:

- cardiale en pulmonale dysfunctie
- excessief zweten
- huidmaceratie
- urinaire stressincontinentie
- gastro-oesofagale reflux
- veneuze stase in onderste ledematen

Inspanningscapaciteit  $VO_2/kg$  is lager bij obesen en meer uitgesproken indien graad overgewicht toeneemt. Vb: obesen die wandelen: sneller uitgeput, musculoskeletale klachten, verbruiken meer zuurstof → door extra gewicht moet grote spiermassa geactiveerd worden waardoor cardiovasculair systeem en bewegingsstelsel meer wordt belast + gewicht FM op thoraxwand en viscerale vetophoping zorgen voor grote ademhalingsweerstand.

Het bloedlactaatgehalte kan snel oplopen = relatief lichte inspanningen worden moeilijk verdragen.

Secundair kan de fysieke fitheid weerlegd worden door verwikkelingen zoals gonartrose, lumbartrose, overbelasting van de enkels, DM, angor pectoris en hypertensie. Bovendien hebben obesen vaak een schaamtegevoel.

#### 4.5.3 Aanbevelingen voor lichaamsbeweging

Vooraf een grondige evaluatie van cardiovasculaire, metabole, musculoskeletale, urologische en psychosociale toestand. Nadruk niet leggen op gewichtsverlies, maar wel op één van de 3 pijlers in de behandeling naast dieet en gedragstherapie.

Belangrijk: realistisch activiteitenprogramma opstellen:

- aanpassen aan graad overgewicht
- verschillen in fysieke conditie
- orthopedische en cardiovasculaire problemen
- motivatie

1ste spontane lichamelijke activiteit bevorderen en daarna past sportactiviteiten. Voorkeur: 3 maal per week aan matige intensiteit: 'talk-test'.

Beste = fysieke activiteit zoals zwemmen, fietsen en wandelen.

Fietsen: gewicht gedragen door fiets → geen impact op gewrichten

Wandelen: vaak minder goed verdragen door gewrichtsproblemen

Zwemmen: is goed, gewicht wordt door water gecompenseerd → echter wel rekening houden met schaamtegevoel van obesen

Ook kunnen dansen, aerobics, gymnastiek beoefend worden → wel meer overbelasting mogelijk. Aansluiten bij sportclubs: goed voor sociale contact, maar tempo ligt vaak te hoog. Voor obesen best een persoonlijke trainingprogramma zodat ze niet zo snel afhaken!

Tips:

- stevige sportschoenen
- gepaste t-shirts die zweet absorberen
- huidplooien behandelen met poeder: tegengaan infecties door zweten

- niet tijdens warme uren van de dag gaan sporten
- regelmatig water drinken
- bekkenbodembreëducatie bij vrouwen met stressincontinentie

#### 4.6 Farmacotherapie (= optioneel!)

Als ondersteunende behandeling bij patiënten met BMI > 30 of met BMI van 27-29,5 met bijkomende co-morbiditeiten

Kan enkel gebruikt worden als onderdeel van dieet, fysieke activiteit en gedragstherapie.

Geneesmiddelen voor gewichtscontrole

Geneesmiddel Dosis Werking Ongewenste effecten

Sibutramine:

(Reductil®) 10 mg per os, kan verhoogd worden tot 15 mg Inhibitor van de heropname van de noradrenaline en serotonine Toename van bloeddruk en hartfrequentie

Orlistat:

(Xenical®) 3 x 120 mg per os bij elke maaltijd Inhibitor van intestinale lipases, waardoor reductie vetabsorptie Eventueel daling absorptie vetoplosbare vitaminen; intestinale nevenwerkingen

Sibutramine:

- Energieverbruik ↑
- BD ↑ = opletten bij hypertensie + antidepressiva
- Werking: inhibitor heropname NA en serotonine
- Ongewenst effect: BD ↑ + HF ↑
- SCOUT: onderzoek naar GM bij mensen met ↑ CV-risico's

Orlistat:

- 1/3 ↓ vetabsorptie (in stoelgang = G ↓)
- < 30 EN% vet innemen
- Werking: inhibitor intestinale lipasen, waardoor reductie vetabsorptie
- Ongewenst effect: ↓ absorptie vetoplosbare vitaminen + intestinale nevenwerkingen

Belangrijk:

Obesitas is chronische ziekte, daarom moet farmacologische behandeling mogelijk zijn op lange termijn en dus het gewichtsverlies op lange termijn helpen behouden.

Daarvoor dienen deze geneesmiddelen over een uitstekende tolerantie te beschikken!

Obesitas gaat vaak gepaard met ernstige risicofactoren, het is daarom belangrijk de effecten van anti-obesitas GM op deze cardiovasculaire risicofactoren in overweging te nemen.

#### 4.6.1 Farmacologische klassen

- Regeling eetlust door een wijziging van het eetgedrag (anorexigenen)
- Sympathicomimetisch effect, stimuleren energieverbruik
- Inhiberen intestinale vetabsorptie

Enkel Orlistat en Sibutramine geregistreerd, niet magistrale bereidingen → geen doeltreffendheid bewezen + soms ernstige en ongewenste neveneffecten.

## 4.7 Heelkunde

= uitzonderlijke maatregel: niet altijd doeltreffend en veilig.

→ Swedisch Obese Subjects (SOS) studie

### 4.7.1 Heelkundige methoden

#### 4.7.1.1 Maagverkleiningen

Gastroplastie (Mason)

→ Enkel een verkleining van het maagvolume (er is nog normale absorptie)

Maagring

→ Geen grote maaltijden

- Voordeel: maag zelf niet opereren, maagring kan verwijderd worden, opblazen/aflaten (diameter veranderen)

- Nadeel: duur, misbruik van aanpassen, ring kan zich verplaatsen

Gastro-Jejuno-bypass (Roux en Y-lis)

→ Maag verbinden met jejunum (geen duodenum meer + maag wordt verkleind)

→ Deel duodenum planten aan deel jejunum voor verteringsenzymen = geen malabsorptie

#### 4.7.1.2 Malabsorptie

Jejuno-ileale bypass → mag niet meer worden toegepast!

→ Contact beperken met verteringsslijmvliezen: malabsorptie = enorm gewichtsverlies.

Nadelen: problemen absorptie van vitaminen, mineralen en oligo-elementen + gastro-intestinale problemen (diarree) + 'dode lis' (bacteriën stapelen zich op en maken het erger).

Boliopancreatische bypass = scopinario

→ Geen 'dode lis' meer, maar nog steeds malabsorptie: gewichtsdeling

Nadeel: 10 jaar na ingreep = ondervoeding

### 4.7.2 Doeltreffendheid

Gewichtsverlies max. na 6 maanden → 30 kg na 12 maanden. Gewichtsverlies maagderivatie > gastroplastie. Minder snel gewichtsverlies met maagring.

SOS studie: groot aantal patiënten onderworpen aan bariatrische heelkunde vergeleken met een niet-geopereerde controlegroep → nauwkeurige evaluatie van mortaliteit en morbiditeit.

Na 8 jaar opvolging: blijvend verschil van 20 kg tussen geopereerde groep en controle groep + daling van co-morbiditeiten en vasculaire risicofactoren.

### 4.7.3 Veiligheid

Peri-operatief (korte termijn): mortaliteit < 1% bij jonge personen zonder co-morbiditeiten en een BMI < 50, terwijl dit 2-4% is bij personen met BMI > 60 met co-morbiditeiten.

Verwikkelingen op korte termijn:

- losloten suturen
- adseccen
- milttrauma

- longembolie
- wandinfecties
- inflammatoire stenose van openingen

Verwikkelingen op lange termijn:

- massale vermagering: plastische problemen
- wandhernia
- maagrestrictie: reflux, braken, obstructie van de opening
- malnutritie/malabsorptie: tekorten aan mineralenzouten vooral Fe en vitaminen
- neurologische stoornissen bij vitamine B tekorten
- opnieuw bijkomen door loslaten van hechtingen, verandert eetgedrag, reëxpansie bovenste maagzak

#### 4.7.4 Praktische aanbevelingen

- Enkel na 1 jaar intensieve behandeling, als blijkt dat deze niet werkt.
- Enkel bij personen met extreme BMI > 40 en ernstige obesitas BMI > 35

Wat moet er allemaal gebeuren/aanwezig zijn:

- Team dat ervaring heeft
- Peri-operatief toezicht van personen met massieve obesitas
- Preoperatieve evaluatie van psychologische of organische contra-indicaties
- Voor/nadelen verschillende operaties duidelijk maken + gevolgen ervan
- Duidelijk maken dat een operatie ene verandering van eetgewoonten met zich meebrengt (+ sommige dingen niet meer mogen eten)
- Na ingreep multidisciplinaire opvolging noodzakelijk om slaagpercentage op lange termijn te verhogen en ongewenste effecten op te sporen

Bariatrische heelkunde kan voor bepaalde patiënt met morbide, refractaire obesitas de enige oplossing betekenen!

Multidisciplinaire behandeling heeft volgende kenmerken:

- Zelfregistratie van voedingsinname, eetgedrag en fysieke activiteit
- Controle van stimuli die voorafgaan aan eten
- Oefenen van technieken om eetgedrag te beheersen
- Versterken van gewenste gedragswijziging
- Voedingsvoorlichting
- Verhogen fysieke activiteit
- Cognitieve herstructurering

## Hoofdstuk 5: Diabetes mellitus

### 1. Definitie

#### 1.1 Diabetes Mellitus

Een metabole aandoeningen, gekenmerkt door een verhoogde glycemie, die het koolhydraten-, vet- en proteïnemetabolisme verstoort. De aandoening is te wijten aan een defect in de

insulinesecretie, de werking insuline of beide.

## 1.2 Type I

Een auto-immune aandoening, gekenmerkt door destructie van de  $\beta$ -cellen van de pancreas.

→ Geen aanmaak insuline. Meestal op jongere leeftijd.

## 1.3 Type II

Door dubbel probleem: weerstand perifere cellen tegen insuline (insulineresistentie) +  $\beta$ -cellen zullen er uiteindelijk niet in slagen de resistentie tegen insuline te compenseren.

## 1.4 Secundaire diabetes

Er ligt een andere ziekte aan de basis zoals pancreatitis, neoplasie, metabole aandoeningen, endocriene aandoeningen, gebruik van diabetogene medicatie.

## 1.5 MODY

= Maturity-Onset Diabetes of the Young

Bijzondere vorm van diabetes mellitus type II op jonge leeftijd → erfelijk → gendefecten.

## 1.6 LADA

= Latent Auto-immune Diabetes of Adults

Bijzondere vorm van diabetes mellitus type I die traag evolueert. Diagnose wanneer orale antidiabetica weinig effectief zijn en er een hyperglycemie blijft vertonen.

## 1.7 Zwangerschapsdiabetes

Gestoorde glucosetolerantie die ontstaat tijdens de zwangerschap. Verdwijnt in vele gevallen na de zwangerschap.

→ Ongunstige effecten op foetus + voorbode DMII voor moeder.

## 1.8 GGT/GNG

GGT = gestoorde glucosetolerantie

GNG = gestoorde nuchtere glycemie

→ Glycemie is verhoogd, maar voldoen nog niet aan criteria van diabetes

Deze verhogen het cardiovasculair risico + het risico om diabetes te ontwikkelen.

Nuchter (mg/dl)

< 100

≥ 100 en < 126

≥ 126 Normaal

GNG

DM

Niet nuchter (mg/dl)

≥ 126 en < 200

≥ 200 Nuchter herhalen

DM

2 u na belasting met 75 g glucose = OGTT (orale glucose tolerantie test)  
≥ 140 en < 200  
≥ 200 GGT  
DM

### 1.9 Onderscheid tussen DM type I en DM type II

Het is niet eenvoudig op grond van leeftijd, symptomen en glucosewaarden onderscheid te maken tussen I en II en secundaire diabetes.

Om diabetes mellitus type I van diabetes mellitus type II te onderscheiden, wordt gebruik gemaakt van een aantal klinische parameters:

Kenmerken van DMI:

- Jonge leeftijd
- Plots begin
- Uitgesproken polyurie
- Belangrijk gewichtsverlies
- Geen overgewicht
- Ketonurie

Aanwezig Afwezig

Waarschijnlijk DMI Andere oorzaak van diabetes?

Afwezig Aanwezig

Waarschijnlijk DMII Waarschijnlijk secundaire diabetes

## 2. Epidemiologie

- Komt voor in de hele wereld
- IDF (International Diabetes Federation) schat 177 miljoen mensen
- WHO maakt een voorspelling voor het jaar 2030 van 366 miljoen diabeten

Europa:

4% totale bevolking → DMII 90%

Meer dan 10% van de bevolking ouder dan 65 jaar heeft DM

DMII nu ook vaak op jongere leeftijd door toenemend overgewicht bij kinderen

België:

Jaarlijkse 2070 nieuwe DMI-patiënten en 23500 DMII-patiënten. De prevalentie van diabetes I en II in België wordt geschat op 5,2% en GTT 7,4% van de bevolking. DMII kan verschillen al naargelang de etnische samenstelling van de populatie, met een 2- tot 6-voudige stijging bij allochtonen ten opzichte van de autochtone bevolking.

Oorzaken:

Belangrijkste diabetesgerelateerde oorzaken = macro- en microvasculaire ziekten.

DM belangrijkste oorzaak van blindheid, amputatie ledematen, nierfalen.

## 3. Preventie

GNG/GGT = pre-diabetes → verandering eet- en leefgewoonten.

Diabetes Prevention Study: 522 obese patiënten van middelbare leeftijd 55 jaar met GGT gerandomiseerd. Interventiegroep kreeg geïndividualiseerde counseling: gewichtsverlies, daling totale vetinname, verminderde inname van verzadigde vetzuren en meer vezels.

Na 4 jaar: incidentie diabetes 11% bij interventiegroep en 23% bij controle groep. Ontstaan diabetes wordt gereduceerd tijdens studie met 58% → door levensstijlverandering.

Ook het gebruik van metformine blijkt effectief, maar minder dan leefstijlinterventies.

## 4. Behandelingsdoelen

- Symptomen hyperglycemie vermijden
- Acute complicaties (hypo/hyper) voorkomen
- Chronische complicaties voorkomen
- Mortaliteit ↓
- Zelfredzaamheid van de patiënt behouden/bevorderen
- Sociale discriminatie tegengaan

Actiepunten:

- Overgewicht reduceren en beweging stimuleren
- Roken ontmoedigen en hypertensie behandelen
- Een statine starten
- Opstart van een lage dosis aspirine evalueren

Werken met 'moving target' = de lat naar het einde toe telkens lager leggen om doelstellingen te bereiken.

Knelpunt = haalbaarheid van de doelstellingen. Het blijft belangrijk het algemeen welbevinden en levenskwaliteit van de patiënt te behouden daarom volgende klinisch haalbare doelstellingen:

- Rookstop
- Gewichtsdeling bij obesitas: 5-10% op 1 jaar
- HbA1c: < 7% (bij te hoog glucose gehalte bindt glucose zich aan Hb)
- Nuchtere glycemie:  $\leq 125$  mg/dl
- BD < 130/80 mmHg
- LDL < 100 of < 80 mg/dl als risico patiënt in secundaire preventie

## 5. Verwikkelingen

### 5.1 Acute verwikkelingen

#### 5.1.1 Hypoglycemie

Ontstaat door een teveel aan insuline in het bloed met als gevolg aan lage glycemie < 70 mg/dl.

Adrenerge symptomen:

- Zweeten
- Beven
- Palpaties

Neurglycopene symptomen:

- Concentratie stoornissen
- Gedragsstoornissen
- Bewustzijnsveranderingen

Aanpak:

Eerst een bloedglucosebepaling om de diagnose te bevestigen.

Een patiënt die nog bewust is: snelresorbeerbare KH zoals 2-3 klontjes suiker, 3-5 druivensuiker 10-15 mg, ½ glas frisdranken/fruitsap (geen light) → daarna boterham, stuk fruit of ...

Patiënt met een verminderd bewustzijn: 1 ampul hypertone glucose intraveneus toedienen of 1 mg Glucagon (Glucagen®) subcutaan, intramusculair of intraveneus.

#### 5.1.2 Hyperglycemie of dreigend keto-acidose

Als patiënt ziek is kan de glycemie snel ontregeld raken → daarom belangrijk regelmatig glycemie controleren.

### 5.2 Chronische verwikkelingen

#### 5.2.1 Retinopathie

Leidt to blindheid (vooral bij 25-75 jaar) → strikte regeling van glycemie en de bloeddruk.

Kenmerken:

- Bloedingen
- Exsudaten (uitlekken van vocht)
- Micro-aneurysmata (broosheid kleine bloedvaten)
- Retinale verdikking

Een vroegtijdige behandeling bij oogarts met laser kan de evolutie remmen of stabiliseren.

### 5.2.2 Nefropathie

Vooraf bij DMI, maar vermits prevalentie van DMII stijgt, zal ook de helft van de DMII patiënten dit ontwikkelen. 20-30% DMII microalbuminurie → van deze groep 30-40% tot nierlijden met macroalbuminurie → van deze groep 20% nierinsufficiëntie.

1e teken nefropathie is aanwezigheid van lage naar abnormale hoeveelheden albumine in de urine (albumine-excretie > 30 mg/g creatinine).

### 5.2.3 Neuropathie

Ongeveer ½ van de DM patiënten vertoont na 25 jaar neuropathie = aantasting sensibele zenuwen met trillen, pijn en uiteindelijk verminderde gewaarwording. Ook motorische zenuwen (parese) en autonoom ZS (impotentie, gastroparese, ...). Sensibele neuropathie in onderste ledematen geeft vaak aanleiding tot het vormen van voetwondjes.

### 5.2.4 Voetproblemen

Zijn heel frequent aanwezig door de neuropathie voelen de patiënten het niet meer → meer risico op infecties of zelfs gangreen. Het risico op amputatie ligt 15-45 maal hoger dan bij personen zonder diabetes → preventief werken!

## 6. Aanpak

= Is erg complex en omvat:

- educatie
- opstellen behandelingsdoelen
- behandeling glycemie
- opvolging van cardiovasculaire risicofactoren
- opsporen en behandelen van chronische verwikkelingen

Zelfzorgeducatie = Empowerment → patiënt zelfstandig leren omgaan met de ziekte + zelf beslissingen laten nemen. Op korte termijn een positief effect op de HbA1c waarde + op de parameters die effect hebben op de kwaliteit van het leven. Voor effecten op lange termijn is van belang dat de educatie een continu proces is en niet een eenmalige interventie. Educatie + ondersteuning leefstijlaanpassing(en) → geleidelijk en stapsgewijs.

Volgende punten moeten aan bod komen:

- Psychosociale gevolgen van diagnose van DM
- Geïndividualiseerde behandelingsnoden
- Persoonlijke voedingsvereisten
- Rol fysieke activiteit
- Verbetering leefstijl: roken, alcohol, medicatie
- Interactie tussen voedingsinname, fysieke activiteit en orale antidiabetica/insuline

- Toediening en toepassing insuline indien nodig
- Juiste reacties bij ontregeling/ziekte: hypo of hyper
- Voorkoming en vroegtijdige detectie chronische complicaties met speciale aandacht voor voetverzorging
- Gebruik van diabetespas
- Optimaal gebruik van bestaande gezondheidsvoorzieningen
- Aanpassingen aan het rijbewijs

## 7. Medicamenteuze behandeling van hyperglycemie

### 7.1 Orale antidiabetica

5 klassen van orale antidiabetica:

- Biguanide: metformine → Glucophage®: insulinewerking bevorderen door onder meer de glucoseproductie in de lever te verlagen
- Hypoglycemiërende sulfamiden (sulfonurea): stimuleren insulineafgifte
  - Kortwerkend: gliclazide → Diamicon®
  - Langwerkend: glibenclamide → Bevoren®, Daonil®
- Gliniden zoals sulfonurea: repaglinide → Novonorm®
- Glitazones: pioglitazone → Aactos®: verminderen insulineresistentie
- Afaglucosidaseremmers: acarbose → Glucobay®: remmer intestinale opname glucose

Biguaniden Sulfonurea Gliniden Glitazones Acarbose

Werkings-mechanisme Insuline-resistentie ↓

hepatische glucoseproductie ↓ Insuline-secretie ↑ Insuline-secretie ↑ Insuline-resistentie ↓

Vertraging intestinale KH-resorptie

HbA1c ↓ met monotherapie 1,5-2 % 1,5-2% 1,5-2% 0,7-2% 0,5-1%

Extra effecten gunstig effect op cardiovasculaire factoren - - gunstig effect op cardiovasculaire factoren (blijkt niet waar te zijn) ↓ TG

Risico hypo - + ± - -

Gewicht ↓ of = ↑ ↑ ↑ =

Gunstig effect complicaties bewezen bewezen nog geen studies nog een studies nog geen studies

Nevenwerkingen - maagdarmlast

- lactaatacidose (zeldzaam) - hypo
- gewichts-toename - gewichts-toename
- oedeem
- hartfalen - Maag-darmlast

Contra-indicaties situaties met ↑ risico op lactaatacidose:

- nierinsuff
- leverinsuff
- ernstige harts-decompensatie
- ernstige COPD - nierinsuff - leverinsuff
- harts-decompensatie
- combinatie insuline - nierinsuff

Kostprijs € € € €€€ €€

Terugbetaling België OK OK OK enkel in combinatie met SU of metformine Niet terugbetaald

## 7.2 Insuline

Insuline moet als eerste keuze worden gebruikt in de volgende situaties:

- DMI
- Zeer hoge nuchtere glycemie > 300 mg/dl, die niet daalt met dieetmaatregelen (→ men kan proberen orale antidiabetica op te starten)
- Zwangerschap
- Contra-indicaties voor orale antidiabetica

Inschakelen van insuline wanneer het niet lukt met orale antidiabetica de glycemie onder controle te houden.

Insuline Merknaam Starwerking Piek Duurwerking

Ultrasnel lispro insuline Humalog®

Novorapid® 5-15 min

1 u

3-5 u

Snel regular insuline Actrapid®

Humuline

Regular® 20-30 min 2 u 6-8 u

Intermediair NHP-suspensie Insulatard®

Humuline

NPH® 1-2 u 4-6 u 10-18 u

Traag Zn suspensie Monotard®

Ultratard® 1-2 u

4 u 4-6 u

6-8 u 10-18 u

20-24 u

Ultratraag glargine detimir Lantus®

Levemir® 2 u Geen

3-4 u 24 u

18-24 u

Mengsel regular + NPH

aspart + aspart-protamine NPL Humuline®

Mixtard®

Novomix®

## 8. Voeding

= Komt overeen met een normale, gezonde voeding.

### 8.1 Doelstellingen

- Volwaardige, gezonde voeding
- Energetische samenstelling: handhaven G? → meeste DMII-patiënten zijn zwaarlijvig = energiebeperking!
- Normaliseren van de metabole stoornissen: schommelingen glycemie worden voorkomen,

glycemie verlaagd en bijdrage tot preventie van acute en chronische verwickelingen

- In evenwicht brengen van de voeding, lichamelijke inspanning en medicatie

### 8.3 Samenstelling

#### 8.3.1 Eiwitten

Zonder nefropathie : 10-20 EN%. DMI + nefropathie 0,8 g/kg lichaamsgewicht/dag.

Onvoldoende bewijzen naar type eiwit (plantaardig vs dierlijk).

#### 8.3.2 Vetten

Aandacht naar vervanging verzadigde vetzuren en transonverzadigde vetzuren.

Bij geïsoleerde verhoogde LDL < 30 EN%. Bij matige triglyceridemie (150-400 mg/dl) en laag HDL: verhoging MUFA's tot 15 EN% met < 30 EN% totaal vet + reductie EN% KH.

#### 8.3.3 Koolhydraten

Afhankelijk van limieten vetten en eiwitten 50-60 EN% → geen bewijzen dat er KH-arme voeding moet zijn.

Factoren die de glycemie beïnvloeden:

- Totale hoeveelheid KH
- Type suiker
- Soort zetmeel
- Industriële productieproces en de bereiding thuis
- Vorm van toediening
- Kauwproces
- Interactie andere voedingscomponenten

Het concept van glycemische index (GI): maat voor de snelheid waarmee een koolhydraat-bevattend voedingsmiddel wordt verteerd en geabsorbeerd en de glycemie postprandiaal doet stijgen. GI =

→ inter-individuele verschillen in glycemie respons zijn erg groot

Meta-analyse van 14 studies: gebruik laag GI vs hoog GI voeding: HbA1c 0,43% lager is.

KHRW-systeem: inzicht totaal aantal KH = belangrijker dan type KH. Gebruik suikers < 10 EN%.

Dosis medicatie/insuline aanpassen aan KH-inhoud en -bron van de maaltijd. Spreiding KH over de ganse dag van belang voor fysieke activiteit en medicatie.

Nu hoeven geen tussenmaaltijden als men werkt met 1 ultratrage injectie en multiële injecties met ultrasnelwerkende → educatie is zeer belangrijk!

ADA en EASD stellen dat de voorkeur gaat naar KH uit volkoren producten, fruit, groenten, ...

EASD > 40g vezels/dag.

Zoetmiddelen kunnen worden gebruikt.

### 8.3.4 Alcohol = Matig!

Vrouwen 1 glas/dag en mannen 2 glazen → risico op hypo voorkomen = alcohol bij maaltijd. Alcohol beperken bij overgewicht, hypertensie en/of hypertriglyceridemie, zwangerschap, ernstige neuropathie, erectiele dysfunctie of pancreatitis.

### 8.3.5 Micronutriënten

Onvoldoende bewijzen dat suppletie gunstig effect zou hebben op gezondheid van de patiënt.

## Hoofdstuk 6: Voedingsgewoonten in België

1979-1984: epidemiologische onderzoeken over verband tussen voedingsgewoonten en gezondheid. Gegevens over huidige gewoonten van Belgische bevolking tussen 25-75 jaar. 170 toevalswijze gekozen gemeenten, verdeeld over 43 arrondissementen. In totaal namen 5640 mannen en 5070 vrouwen aan het onderzoek deel = BIRNH-studie (Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health).

### 1. Energieverbruik

Hoger in mannelijke populatie. In beide geslachten daalt de inname met de stijgende leeftijd.

### 2. Energieaanbrengende stoffen

Mannen meer eiwitten, vetten, KH en alcohol. Alcohol bij de man 22 g = 4 x hoger dan bij de vrouw (5 g). Alcoholverbruik daalt licht met de leeftijd bij mannen. Overige voedingsstoffen weinig verschil tussen de geslachten. Als we de energie aangebracht door alcohol niet meetellen dan is de verdeling: 14% eiwitten, 15% vet en 41% KH voor beide geslachten.

### 3. Vetten en cholesterol

De opgenomen hoeveelheid bedraagt ruim 40%. Geen verschillen tussen geslachten, maar wat betreft de regio's: Wallonië meer VVZ en minder PUFA's dan in Vlaanderen.

#### Vlaanderen Wallonië

VVZ  $\pm 17$  EN%  $\pm 19$  EN%

PUFA's  $\pm 8,5$  EN%  $\pm 6,5$  EN%

P/S 0,60 0,4

Cholesterolinname voor beide geslachten en alle leeftijdsgroepen ligt boven 280 mg, is groter bij mannen dan bij vrouwen en is groter in Wallonië dan in Vlaanderen. De cholesterolinname daalt met leeftijd.

### 4. Vezels

- Vrouwen 19,7 g/dag

- Mannen 22,7 g/dag

### 5. Besluit

Dit onderzoek illustreert foutieve voedingsgedrag van onze bevolking. Afwijkingen situeren zich vooral op vlak van hoog vetgebruik, in het bijzonder een te hoog gebruik van verzadigd vet. Deze doen zich voor bij beide geslachten en in alle leeftijdsgroepen, maar variëren wel naargelang van de regio.

## Hoofdstuk 7: Malnutritie. Enterale en parenterale voeding

## 1. Prevalentie ondervoeding

Komt voor bij gehospitaliseerde patiënten:

- 50% op acute interne of chirurgische afdelingen → matig tot slechte toestand
- 15-25% op minder acute verpleegeenheden
- 45% oncologische patiënten hebben gewichtsverlies van 10% van het ideale gewicht
- 20% van vorige zelfs 20% gewichtsverlies
- 8-12% thuiswonende bejaarden > 80 jaar

## 2. Gevolgen ondervoeding

### 2.1 Algemeen

Volledige voedselonthouding → 60 dagen overleven. Energiebehoefte van gehospitaliseerde patiënten ligt hoger door trauma of stress dan tijdens gewoon vasten → dood treedt sneller op.

Klinische gevolgen van malnutritie:

- Afname spiermassa en actieve celmassa
- Afname viscerale eiwitten en oedeem
- Gestoorde wondheling
- Apathie (minder reageren op stimuli → psychisch disfunctioneren)
- Gestoorde orgaanfunctie: darm lever en hart
- Dood (meestal N-dood)

### 2.2 Metabool antwoord op vasten en trauma

#### 2.2.1 Metabole gevolgen van vasten

Gezond lichaam is in staat over te gaan van 3 eetmomenten/dag naar korte of zelfs langdurige toestand van vasten dankzij metabool regulatiesysteem → weefselreserves worden aangesproken + energie- en eiwitsparende situatie treedt op.

#### 2.2.2 Metabole gevolgen van ziekte en stress

Gezonde personen: bij vasten minder eiwitafbraak + meer vetverbranding. Zieke personen: deze mechanismen niet aanwezig → volgens volledig ander patroon met samenspel van neuro-endocriene, metabole en immunologische veranderingen.

= Stressrespons

→ Doel: voldoende substraat metaboliseren om gewijzigde (verhoogde) behoeften te dekken en weefselherstel en genezing te bevorderen. Optreden van deze respons is afhankelijk van de ernst van de stress en kan variëren ngl leeftijd, geslacht en voedingsstatus van de patiënt. Zo is een bij stress optredende katabole reactie bij jonge, welgevoede personen groter.

De stressrespons bestaat uit 3 fasen:

Ebbe: hemodynamische stabiliteit verzekeren (BD behouden, zorgen dat men niet doodbloed).

Kenmerken: hypometabolisme, glycogeenmetabolisme en resistentie van de perifere doelorganen voor hormonale stimuli. Zelfs na ernstige trauma duurt deze niet langer dan 6-18 uur.

Vloed: wanneer aanpassingen tot het overleven van de patiënt hebben geleid gaat deze fase in.

Kenmerken: hypermetabolisme en mobilisatie van energetische substraten → secretie van stress-

hormonen (cortisol en catecholamines) en van glucagon en groeihormoon stijgt. Zal bij geen andere verwickelingen  $\pm$  5 dagen duren, maar bij ernstige stress tot 60 dagen.

Toegenomen energiemobilisatie vergt hoge prijs:

- Snel gewichtsverlies
- Sterk negatieve N-balans met onderdrukking eiwitsynthese, stijging proteolyse spieren
- Stijging hepatische gluconeogenese, glycemiestijging en insulineresistentie, verhoogd glucoseverbruik in hersenen en weefsels
- Lipolyse zonder ketoadaptatie door hersenen

Voedselopname (enteraal of parenteraal) is essentieel tijdens deze vloedfase → indammen van het katabolisme.

Anabole fase: herstelfase, afhankelijk van de ernst en type trauma → duurt 5-50 dagen.

Katabole processen niet langer actief + energetische en stikstofnood normaliseren → positieve energie- en stikstofbalans bekomen.

### 3. Oorzaken ondervoeding

#### 3.1 Onvoldoende aanbod van voeding

Risicogroepen

Meestal gevolg van ziekte. Risicogroepen zoals economisch zwakkeren, alcoholici, bejaarden of bij strenge naleving van religieuze tradities.

Anorexie

Door depressieve toestand maar meestal door onderliggend organische aandoening, maar ook GM kunnen oorzaak zijn.

Vermindering/verandering van smaak en geur + nausea

Ten gevolge van ziekte kan een onaangename smaak voorkomen of het krijgen van een afkeer van bepaalde voedingsmiddelen. Bij anderen kunnen de GM voor misselijkheid zorgen. Eens malnutritie is opgetreden leidt atrofie van smaakpapillen en onvoldoende voeding tot verandering van smaak en geurperceptie.

Aandoeningen van de mondholte, farynx en slokdarm

Verlies van tanden, slechtzittende prothese, speekselaandoeningen, ... Afwijkingen van het slikmechanisme zijn frequent in geval van aandoeningen van mondholte, farynx of slokdarm of kunnen het gevolg zijn van een CVA.

Abdominale pijn of braken

Door gastro-intestinale aandoeningen → aanbreng voedsel daalt ook al is eetlust normaal.

Medische onderzoeken en beperkende diëten

Onderzoeken waarbij patiënt lang nuchter moet blijven → voeding kan verminderen. Als iatrogene oorzaak: beperkende diëten en hypocalorische glucoseperfusies.

#### 3.2 Verhoogde verliezen van nutriënten

Malabsorptie en steatorree

Normale omstandigheden: weinig verlies van energie en eiwitten. In geval van ziekte kunnen deze verliezen ten gevolge van malabsorptie toenemen. Steatorree bij diffuse aantasting van dunne darm, bij pancreasinsufficiëntie of cholestatische aandoening → leidt tot verlies van energie. Zo kunnen vitaminetekorten ontstaan zoals osteomalacie en stollingsstoornissen. Ook verlies van mineralen zoals Calcium, Magnesium en Zink kunnen optreden.

#### Intestinale fistels

Bij digestieve inflammatoire aandoeningen of ten gevolge van een chirurgische ingreep → leiden tot verlies van voedingsstoffen en elektrolyten.

#### Renaal

Nutriënten kunnen verloren gaan in geval van bv. proteïnurie, hemodialyse of peritonitis.

#### Huid

Voedingsbestanddelen kunnen verloren gaan bij doorsijpelen van vocht dat rijk is aan elektrolyten en eiwitten zoals bij zware brandwonden.

### 3.3 Verhoogde nutritionele behoeften

Door ziekte, trauma of stress versnellen metabole processen → ontstaan hypermetabole toestand. Koorts: voor elke graad boven de normale T → ruststofwisseling met 10% verhoogt. Tijdens vloedfase van stressrespons verhogen nutritionele behoeften aanzienlijk.

### 3.4 Multifactoriële etiologie

#### 3.4.1 Ondervoeding bij bejaarden

Er kunnen verschillende factoren een rol spelen: ziekte, medicatie, eenzaam, immobiel, verward, depressief, ...

#### 3.4.2 Kankercachexie

Op metabool vlak vergelijkbaar met hypermetabolisme van stress en trauma. Oorzaken zijn gedaalde inname en gedaalde gastro-intestinale opname van voedsel en anderzijds metabole afwijking secundair aan de tumor.

##### 3.4.2.1 Daling van in- en opname van voedsel

Anorexie door veranderde smaakperceptie:

= stijging bitter en daling zoet

- Verminderde GI secreties en contracties
- Verminderde insulinerespons op glucose
- Verhoogde concentratie vrije VZ en melkzuur
- Gewijzigde concentratie AZ in circulatie en tryptofaan/serotonine stijgt in hersenen

Nausea/vomitus door chemo- of radiotherapie

- Levermetastasen (uitzaaiingen)
- Verhoogde intracraniale druk bij bv. hersenmetastasen

GI obstructie door tumorinvasie darmwand

- Fibrose na heilkunde of radiotherapie

Malabsorptie door exocriene pancreasinsufficiëntie bij tumor pancreas

- Diffuse aantasting dunne darm bv. lymfoma

#### 3.4.2.2 Metabole afwijkingen secundair aan tumor

Tumor kan functioneren als energie- en stikstofval. Energiebron tumor = glucose afkomstig van voeding en van verhoogde hepatische gluconeogenese. Dit resulteert in:

- Melkzuur → glucose in tumor gerecycleerd
- Stijging eiwitkatabolisme in spieren, waarbij vrijgekomen aminozuren worden gebruikt in gluconeogenese als precursoren
- Verhoogd energieverbruik (ATP) geleverd door toegenomen hepatische en perifere lipolyse

Voor de niet geïnhibeerde eiwitsynthese van de tumor wordt gebruikt gemaakt van aminozuren uit voedingseiwitten en uit verhoogd proteolyse in de spieren.

### 4. Bepaling van de voedingsstatus

#### 4.1 Anamnestiche en klinische evaluatie

Van belang bij anamnese is ondermeer:

- Gewichtsverlies tijdens laatste maanden
  - Evolutie eetlust en van smaak- en geurperceptie
  - Eenzaamheid en depressie
  - Socio-economische toestand
  - Voorafgaande langdurige opname in instelling
  - Vroeger uitgevoerde chirurgische ingrepen
  - Bestaan van chronische ziekten of van infecties
  - Medicatie en alcoholconsumptie
  - Nausea braken diaree of andere intestinale klachten
  - Evaluatie van de voedselconsumptie
- Voedselresten noteren + evalueren (op de verpleegeenheid)

De extreme symptomatologie van ondervoeding is bij klinisch onderzoek vaak niet aanwezig.

In het bijzonder dient men te letten op:

- Spieratrofie
- Huid: verlies subcutaan vet, oedemen (eiwitten, B1), trage wondheling en decubitus (eiwitten, Zn, vit C), dermatitis (B2), droge huid en hyperkeratose (essentiële VZ, Zn, vit A), bloedingen (vit C, K), dunne beharing (eiwitten, Zn), oraal, glossitis (B2, B6, B12, FZ, Fe), angulaire stomatitis (B2, Fe), sublinguale petechieën en tandvleesbloedingen (vit C)
- Neurologie: verwardheid (dehydratatie, B1), gestoord evenwicht (B1, B12), adynamie, verlammingen (B1, B6, B12)
- Botpijn (Ca, P, vit C, D)

#### 4.2 Antropometrisch onderzoek

= onderzoek van lichaamssamenstelling en van de lichaamsmaten → 2 compartimenten model: vetvrije massa (spiermassa, skeletmassa, organen en extracellulair vocht) en vetmassa.

Gewicht en lengte:

Gewichtsevolutie is essentieel → rekening houden met deshydratatie of oedeemvorming.

BMI (gewicht/lengte-index met goede correlatie met de vetmassa).

Huidplooiemeting:

Tricepshuidplooiemeting = maat voor reserve van lichaam dmv kaliper aan rugzijde van de niet-dominante bovenarm, halfweg tussen acromion van scapula en olecranon van ulna.

Spiermassa:

Mid-arm spieromtrek = maat voor spiermassa. Voor de berekening gaat men uit van de tricepshuidplooi en van de op hetzelfde niveau gemeten armomtrek:  $\text{mid-arm spieromtrek} = \text{armomtrek} - (3,14 \times \text{tricepshuidplooi})$ .

Referentiewaarden Tricepshuidplooi Mid-arm spieromtrek

Man 12,5 mm 25,3 cm

Vrouw 16,5 mm 23,2 cm

#### 4.3 Biomedisch onderzoek

##### 4.3.1 Immunologische testen

Totale lymfocyten: lymfocytopenie → aanduiding malnutritie, maar wordt beïnvloedt door veroudering, steroïden en chemo- en radiotherapie.

##### 4.3.2 Viscerale eiwitten

Eiwitten Range Halfwaarde-tijd (dagen) Verlaagd bij: Verhoogd bij:

Albumine 3,5 – 4,5 g/dl 18 - leverfalen

- overhydratatie
- nefrotisch syndroom
- ZW - deshydratatie

Transferrine 200-400 mg/dl 8 - chron. infectie

- leverfalen
- nefrotisch syndroom
- ijzer overlading - ijzer tekort
- zwangerschap

Prealbumine 20-40 mg/dl 2 - infectie

- leverfalen
- heilkunde
- nefrotisch syndroom

Retinol- bindend eiwit 3-6 mg/dl 0,5 - leverfalen

- hypertyroidie
- Zn tekort
- nefrotisch syndroom - nierfalen

##### 4.3.3 Stikstofbalans

Dynamische evaluatie van N-evenwicht: belangrijk omdat eiwitten een beperkende factor van overleving blijkt te zijn. Meting N-balans = goede parameter eiwitbalans. Kan door het collecteren van urine gedurende 24 u voor bepaling van ureum of totaal N + niet gemeten verlies van N via

huid en feces (2-4 g/dag). → Via urine minimum 2 g, in geval van massieve eiwit-afbraak 30 g/dag. De N-balans is negatief wanneer aanbod in voeding kleiner is dan de som van de excretie via urine en het niet-meetbare verlies.

- Gram N2 IN = enteraal + parentaal eiwit/6,25
- Gram N2 UIT = g ureum in 24 u urine/2,15
- + 2-4 g N2
- + eventuele proteïnurie g 24 u/6,25
- + eventuele extra verliezen via drainage, peritoneum, ...

#### 4.3.4 Besluit

Bij diagnose wordt niet uitgegaan van 1 parameter maar van een combinatie van elementen, rekening gehouden met anamnese, kliniek, evolutie van gewicht en antropometrische parameters, hypoalbuminemie, lymfopenie en gericht biomedische onderzoeken:

Graden van malnutritie:

Parameters Depletie

Mild Matig Ernstig

Tricepshuidplooi

(% van standaard) 50-90 30-50 < 30

Mid-armspieromtrek

(% van standaard) 80-90 70-80 < 70

Albumine (g/dl) 3-3,4 2,1-3 < 2,1

Lymfocyten (mm<sup>3</sup>) 1200-1500 800-1200 800

Gewichtsverlies (%)

1 week

1 maand

3 maanden

6 maanden

< 1

< 2

< 5

< 7,5

1-2

2-5

5-7,5

7,5-10

> 2

> 5

> 7,5

> 10

#### 5. Algemene strategie bij ondervoeding

Zie apart blad

## 6. Enterale voeding

Bij alle patiënten waar gastro-intestinale functie dit toelaat. Recent is heel wat aandacht uitgegaan naar methoden om de toepassing te optimaliseren. Het is inderdaad gebleken dat:

- ongepaste keuze type enterale voeding
- slechte keuze na plaatsing van sonde
- routinegebruik van startregimes
- automatisch reduceren van infusiesnelheid van sondevoeding bij intestinale klachten het rendement van enterale voeding sterk beperken.

### 6.1 Enterale voedingen

#### 6.1.1 Bijvoedingen

Orale, vloeibare bijvoeding = 'sip feeding' → nuttige om een dreigend of beperkt voedingstekort op te vangen.

Bij bejaarden: teveel eiwitten = uremie, veel renaal waterverlies, deshydratatie en hypernatriëmie.

#### 6.1.2 Sondevoedingen

##### 6.1.2.1 Polymere producten

Bevatten volledig eiwit als N-bron. Vereisen normaal functioneren van gastro-intestinaal systeem met intact enzymstelsel en weinig gestoorde absorptie.

Standaardsondevoeding: 1 kcal/ml, 130-150 niet eiwit kcal/g N<sub>2</sub>, volledig eiwit als N bron (5-7 g N<sub>2</sub>/l), KH ovv polysacchariden, vetten ovv lange keten TG (36 EN%), 800-900 mg Na/l, min. behoefte van mineralen, spoorelementen en vitaminen bij dagtoediening van 2000 kcal, lactosevrij of -arm.

Energierijke polymere sondevoeding: 1,5 kcal/ml, volledig eiwit als N-bron, meer polysacchariden, analoge concentratie andere nutriënten als standaardvorm. Indicaties: hyperkatabolisme en/of vochtbeperking bij patiënten met normale GI functies.

Vezelrijk: met vezels verrijkte standaardsondevoeding (22 g voedingsvezel/l) = duur + sonde kan verstopen.

Startvoeding: verdunde standaardsondevoeding met een energetische densiteit van 0,5 kcal/ml, per 100 ml 50% van de macronutriënten en mineralen aanwezig in standaardsondevoeding, gehalte vitaminen is analoog aan dat van standaardvoeding.

##### 6.1.2.2 Monomere producten

Monomere, voorverteerde sondevoedingen: hebben als N-bron ofwel korte-keten peptiden ofwel AZ. Bij patiënten met ernstige dysfunctie van GI systeem → kostprijs = 2-4 maal hoger.

Superioriteit van korteketen peptide tov AZ tov N-balans = niet voldoende bewezen ook al wijzen vele studies erop dat oligopeptiden beter worden geabsorbeerd dan AZ.

Korteketen peptiden sondevoeding: 1 kcal/ml 125-175 niet eiwit kcal/g N<sub>2</sub>, 5-7 g N<sub>2</sub>/l oligopeptiden, KH ovv polysacchariden, vetten medium-chain TG (9-35 EN%), 460-700 mg Na/l,

meeste spoorelementen, mineralen en vitaminen voldoende aanwezig.

Aminozuren sondevoeding: verdunning met 1 kcal/ml, 235-290 niet eiwit kcal/g N2/l, 3-6 g N2/l aminozuren, 1-3 EN% vetten, 460 mg Na/l, mineralen, vitaminen en spoorelementen voldoende aanwezig.

#### 6.1.2.3 Modulaire producten

= afzonderlijke voedingscomponenten zoals eiwitten, vetten en KH door eigen behoeften met sondevoeding worden gemengd.

#### 6.2 Enterale voeding in de praktijk

= goedkoop en veiliger dan parenterale.

Opstarten zonder supervisie van dokter = afgeraden omdat er toch verwikkelingen kunnen optreden.

##### 6.2.1 Type nasogastrische sonde

Microsonde zou voordelen leveren tov bredere en meer rigide sondes die tot nasofaryngale irritatie, oesogaitis en maagerosie kunnen leiden. Daarom voorkeur naar microsonde buiten bij patiënten met longaspiratie.

Ze zijn echter niet probleemvrij:

- nasobronchiale insertie bij plaatsing is groter
- verplaatsing uiteinde van sonde gebeurt vaker → dagelijkse controle dmv lucht insufflatie noodzakelijk
- aspiratie van maaginhoud via microsonde is vrijwel onmogelijk
- kleine diameter belet passage van sondevoeding met hoge viscositeit: na elke voedingsperiode moet sonde gespoeld worden met 30-50 cc water

Soorten:

Jejunostomie 1: na operatie maag vaak niet gauw herstelt → dunne darm wel na 24 u

Gastrostomie 2: indien mogelijk rechtstreeks in de maag → geen last via neus

Nasodeodunale sonde 3: via neus naar duodenum

##### 6.2.2 Bolus of continue voeding?

Bolusvoeding via bredere sonde om de 3-6 uren 250-500 ml aan maximaal 60 ml/min.

Voordelen:

- benadert normale voedingspatroon en zou daardoor op metabool en hormonaal vlak meer fysiologisch zijn
- doorlopend hoge insulinemie vermeden
- patiënt is niet bedgebonden

Nadelen:

- maagontleding verloopt ongecontroleerder dan bij continue (24 u op 24 toediening)
- over 24 u vergt bolustechniek tot 1 u meer tijd van verplegers
- hoeveelheid effectief toegediende voeding is beduidend lager dan bij continuevoeding

Kiezen voor continue voeding omwille van: hogere efficiëntie van voedingsinterventie, betere tolerantie, kortere verzorgingstijd.

### 6.2.3 Startregime

Men kwam te weten dat de GI nevenwerkingen te wijten waren aan de hoge osmolaliteit van de sondevoeding daarom begint men nu met een startregime en drijft men de osmolaliteit traag op over 3-4 dagen.

Prospectieve, gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat startregimes de GI nevenwerkingen niet verminderen, maar wel de efficiëntie van de voedingsinterventie onnodig verlagen → niet langer verantwoord routinematig startregimes te gebruiken. Wel wanneer er langdurige sondevoeding zal moeten worden toegediend en er atrofie van de darmmucosa of ernstige malabsorptie kan ontstaan.

### 6.2.4 Diarree

= droog stoelgangsgewicht  $> 150 \text{ g/24u}$  of wanneer watergehalte van de stoelgang  $> 1500 \text{ ml/24u}$   
→ 10-20% van de patiënten hebben hier last van.

Komt door zowel door lactose-intolerantie als de hoge osmolaire lading van de sondevoeding. Bij continue toediening blijken beide niet bij te dragen aan de diarree.

Majeure oorzaken diarree tijdens sondevoeding zijn:

- GM: deze inhiberen fermentatie KH → minder SCFA + daling opname Na en water
- Bij patiënten met 'short gut' syndroom en aantasting colonfunctie is min. 2000 mg Na/l nodig om diarree te voorkomen
- Te lage temperatuur van de sondevoeding
- Besmeeting van de voeding
- Laxativa

Bij diarree moet men zoeken naar de oorzaken en niet meteen het infuusritme van de voeding reduceren.

### 6.2.5 Metabole verwickelingen

Extra aandacht voor vocht- en elektrolytenhuishouding: deshydratatie en hypernatriëmie/vochtretentie en hyponatriëmie komen bij bejaarden vaak voor.

Hypertone deshydratatie kan een resultaat zijn van:

- onvoldoende vochttoevoer
- te hoog aanbod eiwit en/of Na
- abnormale vochtverliezen bij koorts, diarree fistel of drainage

Hyponatriëmie en vochtretentie zorgen voor problemen bij starten sondevoeding: 1e dagen obligate vochtretentie, vooral bij patiënten met nierfalen verhoogd dit het risico op hartsdecompensatie → beperking vocht, energiedense voeding of diuretica kunnen dit risico reduceren.

Naast vocht en natriumbalans dient tijdens sondevoeding ook ondermeer de kaliumhuishouding te worden gevolgd.

Hyperglycemie komt in katabole toestand vooral voorten gevolge van insulineresistentie.

#### 6.2.6 Besluit

Optimaliseren van enterale voeding door juiste productkeuze en doorgedreven klinische en verpleegkundige supervisie.

Orale bijvoeding kunnen bij vele patiënt voedingstekort opvangen. Sondevoeding bij patiënten met vrijwel normale GI functie bestaat uit 2-2,5 l standaard polymere voeding, toegediend via nasogastrische microsonde in continue 24 uren zonder startregime. Patiënt met ernstigere stoornissen van de maag-darmfunctie worden best gevoed met monomere producten.

#### 7. Parenterale voeding

= intraveneuze voeding sedert '70 in ziekenhuizen en recent ook ambulant toegepast

Bestaat uit:

- Aminozuren
- Niet-eiwit energie: glucose en vetten (30-40 EN%)
- Mineralen, spoorelementen en vitaminen

Dergelijke oplossing zijn hyperosmolair → via centrale ader met grote diameter en hoge flow toegediend (v. subclavia of v. jugularis).

Oplossingen met lagere osmolariteit obv voornamelijk vetten kunnen wel via infuuslijn in oppervlakkige voorarm- of elleboogvenen worden gegeven. Deze perifere parenterale voeding is bedoeld voor korte periode (8 dagen) en een beperkter energietoevoer (1800 kcal).