



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Abating abdominal adiposity: Modifiable lifestyle risk factors for visceral and liver fat deposition**

Eekelen, E. van

### **Citation**

Eekelen, E. van. (2020, April 21). *Abating abdominal adiposity: Modifiable lifestyle risk factors for visceral and liver fat deposition*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136535>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/136535>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136535> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Eekelen, E. van

**Title:** Abating abdominal adiposity: Modifiable lifestyle risk factors for visceral and liver fat deposition

**Issue date:** 2020-04-21

## APPENDICES

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum vitae



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Overgewicht wordt gekenmerkt door een overmatige opslag van triglyceriden in vetcellen door een hogere inname dan verbruik van energie, wat uiteindelijk kan leiden tot gezondheidsproblemen. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) definieert overgewicht op basis van de *body mass index* (BMI), die berekend wordt door het lichaamsgewicht te delen door de lengte in het kwadraat. Op basis van de BMI maakt de WHO onderscheid tussen verschillende categorieën van lichaamsgewicht: ondergewicht (BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>), normaal gewicht (BMI 18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup>) en overgewicht (BMI > 25.0 kg/m<sup>2</sup>). De laatstgenoemde categorie kan verder worden onderverdeeld in preobesitas (25.0-29.99 kg/m<sup>2</sup>), obesitas klasse 1 (30.0-34.99 kg/m<sup>2</sup>), obesitas klasse 2 (35.0-39.99 kg/m<sup>2</sup>) en obesitas klasse 3 (>40 kg/m<sup>2</sup>).

De afgelopen decennia komt obesitas steeds vaker voor. In 1980 had wereldwijd ongeveer 25% van alle mensen overgewicht, van wie meer dan 6% obesitas. Deze percentages zijn gestegen tot 34 en 12 in 2008. In absolute getallen betekent dit een toename van 572 miljoen volwassenen met overgewicht in 1980 naar 1.46 miljard in 2008, van wie 508 miljoen met obesitas. Dit cijfer wordt verwacht nog verder te stijgen in de toekomst, tot ongeveer 2.2 miljard volwassenen met overgewicht na 2020. Deze trend is ook zichtbaar in Nederland: in 2018 had ongeveer de helft van alle Nederlandse volwassenen overgewicht, en maar liefst 15% obesitas.

Als gevolg van deze stijging van mensen met overgewicht en obesitas, is er ook een stijging in het voorkomen van allerlei chronische welvaartsziekten waarneembaar. Obesitas gaat namelijk samen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes (suikerziekte) en cardiovasculaire aandoeningen zoals hoge bloeddruk, hartinfarcten en beroertes. Geschat wordt dat een BMI van 25 of hoger verantwoordelijk is voor 34% van alle gevallen van hoge bloeddruk in mannen, en maar liefst 62% in vrouwen. Een BMI van 40 of hoger leidt zelfs tot een zeven keer zo hoog risico op het ontwikkelen van diabetes type 2 als een BMI tussen de 18,5 en 25. Hiernaast kan een hoge BMI ook leiden tot een verhoogd risico op verschillende soorten kanker. Ook gaat het samen met nierziekten, artrose, dementie en allerlei angst- en gedragsstoornissen.

Hoewel de BMI een makkelijke en veelgebruikte maat is voor de hoeveelheid lichaamsvet, die er enigszins mee rekening houdt dat lichaamslengte samenhangt met gewicht, houdt het geen rekening met de samenstelling van het lichaam. Zo wordt er bijvoorbeeld geen onderscheid gemaakt tussen vetmassa en vetvrije massa, zoals spiermassa, botmassa en water. Zo kunnen zeer getrainde mensen een relatief hoge BMI hebben, en toch weinig lichaamsvet. Hiernaast zegt de BMI ook niets over waar in het lichaam het vet precies is opgeslagen. Reeds halverwege de vorige eeuw werd duidelijk

dat naast de hoeveelheid vet ook de plaats waar het lichaamsvet wordt opgeslagen van belang is: epidemiologen namen waar dat mensen met een zogenaamd 'appelfiguur' bij wie het vet voornamelijk op buikhoogte is opgeslagen, een hoger risico hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten dan mensen met een zogenaamd 'peerfiguur', bij wie het vet voornamelijk op de heupen of bovenbenen is opgeslagen. Door middel van een computed tomography (CT) scan konden Japanse onderzoekers niet veel later onderscheid maken tussen verschillende soorten vet op buikhoogte: onderhuids vet, ofwel subcutaan vet, bevindt zich vlak onder het huidoppervlak, terwijl visceraal vet dieper in de buikholte rondom de organen ligt opgeslagen. Ongeveer 82 tot 97% van het lichaamsvet is subcutaan vet, en 10 tot 15% bestaat uit visceraal vet.

Waar het lichaamsvet precies wordt opgeslagen, is afhankelijk van verscheidene factoren. Zo hebben vrouwen doorgaans bij eenzelfde BMI meer lichaamsvet dan mannen, maar minder visceraal vet. Geslachtshormonen lijken hierbij een belangrijke rol te spelen, aangezien bij vrouwen het visceraal vet vaak toeneemt na de overgang. Ook bepaalde genen, leeftijd en etniciteit gaan samen met de ophoping van visceraal vet.

Naast opslag in het vetweefsel kan overtollig vet ook ophopen op plaatsen in het lichaam waar het niet hoort, bijvoorbeeld in en rond bepaalde organen, zoals de lever of het hart. Dit wordt ook wel ectopisch vet genoemd. Volgens de zogenaamde 'lipid overflow hypothesis' wordt een overschot aan calorieën gewoonlijk in het onderhuidse vetweefsel opgeslagen, wat als gevolg hiervan kan uitzetten. Als dit vetweefsel echter niet naar behoren functioneert of onvoldoende capaciteit heeft om steeds meer vet op te slaan, worden de vetzuren opgeslagen in het visceraal vetdepot. Dit kan vervolgens leiden tot de afzetting van ectopisch vet, bijvoorbeeld in de lever. Een teveel aan vet in de lever zorgt voor een verstoord glucose- en vetzuurmetabolisme, wat kan leiden tot insulineresistentie (prediabetes) en samengaat met een verhoogd risico op type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Levervet en visceraal vet lijken de grote boosdoeners wat betreft het verhoogde risico op cardiometabole aandoeningen dat samengaat met obesitas.

Hierdoor kunnen visceraalvet en levervet ook een belangrijke rol spelen in het voorkomen van cardiometabole aandoeningen, namelijk wanneer we het zouden kunnen reduceren. Omdat er momenteel nog geen medicijnen bestaan om visceraal vet en levervet te verminderen, moet de nadruk hierbij liggen op leefstijlfactoren zoals gezonde voeding en lichamelijke beweging. Hoewel men hierbij vaak inzet op gewichtsverlies door het beperken van energie-inname, kan de kwaliteit van de voeding ook een belangrijke rol spelen. Het effect van voeding op de gezondheid kan op verschillende manieren

onderzocht worden. Om te onderzoeken welke componenten van voeding precies verbonden zijn aan ziekte, is het van belang om naar de micro- en macronutriënten te kijken. Zo is de inname van fructose bijvoorbeeld geassocieerd aan vetophoping in de lever. Eerder is ook al aangetoond dat inname van verzadigd vet samengaat met meer levervet dan inname van onverzadigd vet. Voor visceraal vet bestond reeds een overzicht van de effecten van de macronutriëntensamenstelling van de voeding op de hoeveelheid visceraal vet door middel van een meta-analyse. Voor levervet bestond een dergelijk overzicht nog niet. In **Hoofdstuk 2** beschrijven we een systematische overzicht en meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies naar de effecten van de macronutriëntensamenstelling van de voeding op de hoeveelheid levervet. Hierin konden we aantonen dat het vervangen van koolhydraten door eiwitten leidt tot een afname van de hoeveelheid levervet. Wanneer koolhydraten echter vervangen worden door vetten lijkt dit geen effect te hebben op de mate van leververvetting, hoewel de resultaten van verschillende studies in conflict zijn met elkaar. Dit zou kunnen komen doordat bij veel studies niet vermeld werd welke vetsoorten werden uitgewisseld, aangezien verzadigd vet leidt tot meer levervet dan (enkelvoudig of meervoudig) onverzadigd vet. Ook de bronnen van de voedingsvetten werden vaak niet vermeld (vlees, plantaardig of zuivel). Binnen de voedingsvetten lijkt het type vet wel uit te maken: het vervangen van onverzadigd vet door verzadigd vet leidt tot een grotere mate van leververvetting. Aangezien slechts een beperkt aantal studies geschikt was om mee te nemen in deze meta-analyse, hebben we een belangrijk gat in de huidige kennis geïdentificeerd. Op basis hiervan adviseren we dat vooral meer studies uitgevoerd moeten worden die de uitwisseling van vetten en eiwitten met elkaar vergelijken, maar zeker ook onderzoeken die een vergelijking maken tussen zowel vetten, eiwitten als koolhydraten. Hierbij is het van groot belang dat rekening gehouden wordt met de bron van de macronutriënten (dierlijk of plantaardig) en het type ervan (meervoudig onverzadigd vet versus enkelvoudig onverzadigd vet).

Vervolgens hebben we voeding op verschillende niveaus bestudeerd in de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie. Dit is een groot cohort van meer dan 6500 mannen en vrouwen van middelbare leeftijd uit Leiden en omgeving. Aangezien voeding meer is dan enkel de som van voedingsstoffen kan het voor de klinische praktijk nuttig zijn om voedingspatronen als een geheel te bestuderen. Interactie tussen voedingsstoffen kan namelijk een rol spelen in de effecten van deze voedingsstoffen op de gezondheid. Deze recente inzichten hebben geleid tot voedingsrichtlijnen in zowel Europese landen als de Verenigde Staten, die zijn gebaseerd op voedingsproducten en -groepen in plaats van voedingsstoffen. Onderzoek heeft laten zien dat voedingsgroepen zoals vlees, zuivel en groente en fruit samengaan met lichaamsgewicht, diabetes

en cardiometabole aandoeningen. Het is echter nog niet bekend in hoeverre deze voedingsgroepen ook specifiek samengaan met de hoeveelheid visceraal vet en levervet. Dit hebben wij in **Hoofdstuk 3** onderzocht, en we beschrijven hierin onze bevindingen omtrent de voedingsinname van zuivel, vlees, vis, fruit en groente, plantaardige vetten en oliën, en zoete snacks. Aangezien visceraal vet en levervet sterk samengaan met totaal lichaamsvet, en bij een hogere inname uit een bepaalde voedingsgroep de toename van visceraal vet of levervet ook louter een resultaat kan zijn van toegenomen totaal lichaamsvet, is het belangrijk om hier rekening mee te houden. In onze analyses hebben we dan ook gecorrigeerd voor totaal lichaamsvet, zodat we konden onderzoeken in hoeverre de inname van bepaalde voedingsgroepen specifiek samengaan met visceraal vet en levervet. Zelfs na deze correctie bleek dat een toename in consumptie van 100 gram per dag van groente en fruit samengaat met een verminderde hoeveelheid visceraal vet van 1.2 cm<sup>2</sup>. Hiernaast gaat een consumptie van 100 gram per dag van zoete snacks, bovenop de gebruikelijke voeding, samen met een relatieve toename in levervet van ongeveer 20 procent.

Ook Nederland heeft naaraanleiding van de recente verschuiving van voedingsstoffen naar voedingsgroepen zijn voedingsrichtlijnen aangepast. In 2015 heeft de Gezondheidsraad nieuwe Richtlijnen Goede Voeding uitgebracht. Hierin wordt een meer plantaardige en minder dierlijke voeding geadviseerd, en er worden verschillende adviezen gegeven op basis van 15 componenten. Zo wordt onder andere geadviseerd om: minstens 200 gram groente en 200 gram fruit te eten, enkele porties zuivel, en de consumptie van rood en bewerkt vlees te beperken. Om in kaart te brengen hoe goed mensen zich aan deze richtlijnen houden, is de Dutch Healthy Diet (DHD) index ontwikkeld. De score op deze index kan uiteenlopen van 0 tot 150, waarbij een hogere score een betere naleving van de richtlijnen betekent. In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of een betere naleving van de richtlijnen samengaat met minder lichaamsvet. We vonden dat 10 punten hoger op de index inderdaad samenging met een absolute vermindering in totaal lichaamsvet van 0.2 procent. Ook ging het samen met 2.3 cm<sup>2</sup> minder visceraal vet en relatief gezien 6 procent minder levervet, ook als we rekening hielden met de hoeveelheid totaal lichaamsvet. Dit verband leek niet zozeer het gevolg van één van de 15 componenten in het bijzonder, aangezien het één voor één weglaten van de componenten niet leidde tot grote veranderingen in het verband. Op basis hiervan kunnen we dan ook concluderen dat het belangrijk is om een algeheel gezond voedingspatroon aan te hangen zoals in de richtlijnen van de Gezondheidsraad wordt beschreven.

Overmatig alcoholgebruik is een welbekende risicofactor voor leververvetting. De huidige richtlijnen voor het voorkomen of verminderen van leververvetting stellen dat

overmatig alcoholgebruik vermeden dient te worden. Echter het is nog niet bekend met welke non-alcoholische dranken deze alcoholische dranken het beste vervangen kunnen worden indien iemand wordt aangeraden om te stoppen met drinken. Energiehoudende dranken zoals frisdrank kunnen natuurlijk ook door een teveel aan calorieën leiden tot leververvetting. In **Hoofdstuk 5** hebben we onderzocht hoe verschillende alcoholische en non-alcoholische dranken samengaan met levervet. We zagen dat ieder extra glas alcohol samengaat met meer levervet, en melk, koffie en thee met minder levervet. In een isocalorisch substitutiemodel hebben 5 energieprocent alcoholische dranken uitgewisseld tegen 5 energieprocent non-alcoholische dranken, en zo rekening gehouden met het aantal calorieën dat een bepaalde drank bevat. Uit deze analyses bleek dat het vervangen van alcohol door melk samengaat een relatieve afname van levervet van 12 procent, maar het vervangen van alcohol door suikerhoudende dranken ging niet samen met minder levervet. Op basis van deze resultaten lijken het vooral de suikers te zijn die samenhangen met levervet, meer dan de energie op zich. Op basis hiervan concluderen we dat het niet aan te raden is om alcohol met suikerhoudende dranken als sap of frisdrank te vervangen bij een advies om te stoppen met het drinken van alcohol, maar wel door bijvoorbeeld melk, koffie thee of water.

Naast voeding is ook lichaamsbeweging een belangrijke te beïnvloeden risicofactor van de hoeveelheid visceraal vet en levervet. In verscheidene studies is aangetoond dat een gebrek aan lichaamsbeweging kan leiden tot een toename in lichaamsgewicht, en daarbij ook in visceraal vet en levervet. Teveel tijd zittend doorbrengen gaat ook samen met meer lichaamsvet, zelfs wanneer rekening wordt gehouden met de hoeveelheid lichaamsbeweging. In **Hoofdstuk 6** beschrijven we hoe een subgroep van de NEO deelnemers gedurende enkele dagen een Actiheart monitor heeft gedragen om hun lichaamsbeweging en zitgedrag in kaart te brengen. Deze monitor meet de hartslag en de beweging van de deelnemers, die wij gecombineerd hebben tot een activiteitsscore. De intensiteit van lichaamsbeweging wordt weergegeven in metabool equivalenten van een taak (MET). Alle activiteiten onder de 1.5 MET worden als zittend gedrag beschouwd, activiteiten met een MET score tussen de 1.5 en 3 als lichte activiteiten, tussen de 3 en de 6 als gematigde activiteiten en alles boven de 6 MET als intensief. Aangezien er 24 uren in een dag zitten, betekent minder tijd zittend doorgebracht vanzelf meer tijd in beweging. Of het voor het visceraal vet en levervet uitmaakt of je zitten nu met lichte, matige of intensieve lichaamsbeweging vervangt, is nog niet goed onderzocht. Om deze vraagstelling te beantwoorden, hebben we isotemporele substitutieanalyses uitgevoerd, waarin we het vervangen van een half uur per dag zitten door een half uur van lichte of gematigde tot intensieve lichaamsbeweging modelleren. Hieruit bleek dat het vervangen van een half uur zitten door lichte activiteit niet samenging

met minder lichaamsvet, visceraal vet of levervet, en het vervangen door een half uur gematigde tot intensieve activiteit wel. Wanneer we de verbanden echter corrigeerden voor totaal lichaamsvet om te onderzoeken of de verbanden specifiek waren, verdwenen deze voor visceraal vet en levervet. Op basis hiervan concluderen we dat er geen extra verband is tussen lichaamsbewegingen visceraal vet en levervet, bovenop het effect van lichaamsbeweging op totaal lichaamsvet.

Tot slot bediscussiëren we de bevindingen uit dit proefschrift in **Hoofdstuk 7**, en de voor- en nadelen van de gebruikte onderzoeksopzetten. Hierbij gaan we ook in op de klinische implicaties en de mogelijke vooruitzichten voor toekomstig onderzoek. Concluderend kunnen we stellen dat het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft bijgedragen aan ons begrip over de relatie tussen leefstijl en visceraal vet en levervet, en op welke factoren we ons dienen te richten als het gaat om de preventie van ectopische vetophoping en cardiometabole aandoeningen.