

De belofte van metabole fenotypering

Voedingsinterventies zijn vaak gericht op algemene doelgroepen en laten niet altijd het gewenste effect zien. Aan de Universiteit Maastricht doet dr. Gijs Goossens onderzoek naar het verbeteren van interventies door middel van metabole fenotypering; oftewel het in kaart brengen van de stofwisseling.

TEKST STEPHAN PETERS FOTO MICHEL CAMPFENS

Mensen die op basis van uiterlijke kenmerken, zoals overgewicht, op elkaar lijken, kunnen heel verschillend op voedingsinterventies reageren. Toch zijn voedingsrichtlijnen gericht op algemene doelgroepen. Regelmatig lees je in resultaten van onderzoeken dat een bepaalde interventie geen duidelijk effect heeft op een hele populatie, maar wel op een subgroep binnen de gehele steekproef. Met andere woorden: bepaalde groepen binnen de hele populatie lijken gevoeliger voor een interventie dan anderen. Zo kunnen verschillende effecten worden waargenomen van een voedings-, bewegings- of farmacologische (medicatie) interventie in een gezonde populatie, maar ook in een groep met verstoringen in de (suiker)stofwisseling of met type 2 diabetes mellitus (ouderdomssuikerziekte).

Stofwisseling in kaart brengen

Dr. Gijs Goossens, werkzaam aan de Universiteit Maastricht doet al jaren onderzoek naar de stofwisseling in mensen met overgewicht en obesitas. Het principe dat Goossens en zijn team nastreven is het volgende: 'Als je vooraf weet hoe een bepaalde groep mensen op een voedingsinterventie zal reageren, kun je voor die subgroep veel specifiekere inter-

venties hanteren. Zo kunnen voedingsrichtlijnen in de toekomst meer subgroep-specifiek en wellicht zelfs individueel gemaakt worden.' Komende jaren doen Goossens en collega's veel onderzoek naar dit optimaliseren van het effect van voedingsinterventies voor verschillende subgroepen in de

'Niet iedereen met een normaal lichaamsgewicht is metabool gezond, en vice versa'

populatie. Ze maken daarbij gebruik van gedetailleerde 'metabole fenotypering'. Hiermee wordt met geavanceerde technieken de stofwisseling van een individu gedetailleerd in kaart gebracht. Een voorbeeld hiervan is het in kaart brengen van insulineresistentie. Uit eerder onderzoek blijkt dat insulineresistentie (zie kader) zich voor kan doen in verschillende organen die een belangrijke rol spelen bij de stofwisseling, zoals de lever, de spieren en het vetweefsel. Dit wordt beschreven als 'orgaan-specifieke' insulineresistentie en kan verklaren waarom mensen verschillend op een (voedings)interventie reageren.

Kunt u uitleggen wat fenotypering precies is?

'Het fenotype is het resultaat van de erfelijke aanleg (het genotype) van een individu en de invloed daarop van de omgeving. Simpel gezegd is fenotypering het in kaart brengen van de waarneembare kenmerken aan zowel de binnen- als buitenkant van een persoon. Bij metabole fenotypering kijken we hoe de gezondheid van een individu ervoor staat wat betreft de stofwisseling. Je kijkt dus niet

INSULINERESISTENTIE

Na inname van een maaltijd produceert de alvleesklier het hormoon insuline dat ervoor zorgt dat de suikerspiegel, die door de koolhydraten is gestegen, weer wat lager wordt. Bij mensen met overgewicht werkt insuline vaak minder goed; er is dan sprake van 'insulineresistentie'. Dit is een van de redenen waarom de suiker- en insulinespiegel na inname van een maaltijd (de 'glycemische respons') van persoon tot persoon verschilt.



Dr. Gijs Goossens

2001 Afgestudeerd in Gezondheids-wetenschappen aan Universiteit Maastricht

2002 en 2005: Werkbezoek Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Oxford, UK

2006 Gepromoveerd op 'De metabole en hemodynamische effecten van het renine-angiotensine systeem in obesitas' aan de Universiteit Maastricht

2006 - 2011 Postdoc Humane Biologie, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Universiteit Maastricht

2011 - 2015 Universitair Docent / Assistant Professor Humane Biologie, NUTRIM, Universiteit Maastricht

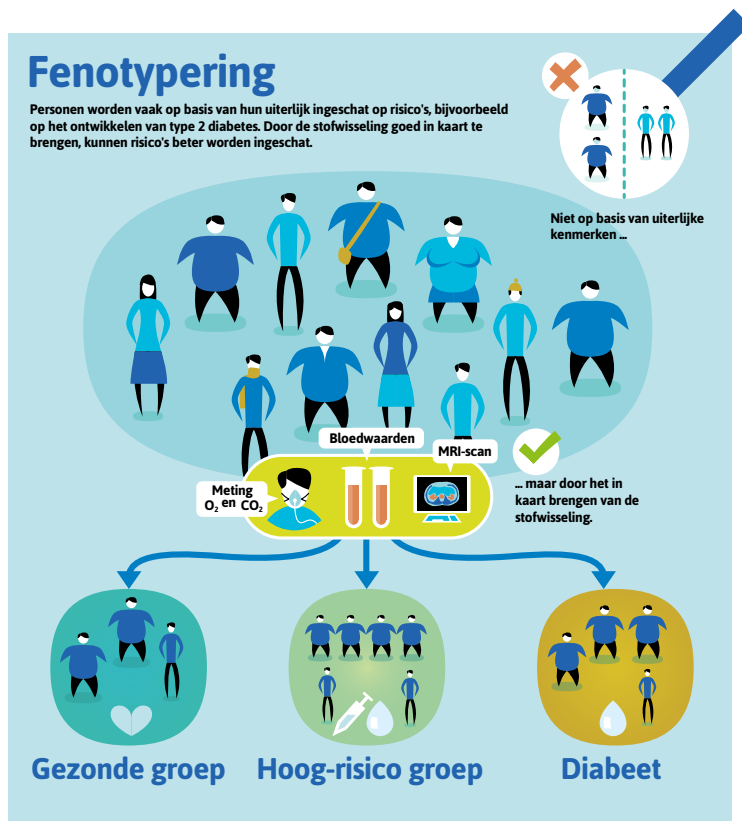
Vanaf 2014 Voorzitter Nederlandse Associatie voor de Studie van Obesitas (NASO)

Vanaf 2016 Universitair Hoofddocent / Associate Professor Humane Biologie, NUTRIM, Universiteit Maastricht

Vanaf 2017 Voorzitter Wetenschappelijke Adviesraad Europese Associatie voor de Studie van Obesitas (EASO)

alleen naar het gewicht of de BMI, want daaruit kun je niet altijd afleiden hoe het staat met de gezondheid van een individu. Niet iedereen met een normaal lichaamsgewicht is metabool gezond en vice versa; niet alle mensen met obesitas zullen van hun huisarts of specialist te horen krijgen dat ze ziek zijn. Het is lastig om op basis van alleen uiterlijk kenmerken te voorspellen of iemand een verhoogd risico heeft op het krijgen van type 2 diabetes of hart- en

vaatziekten. Daarom kijken we bij metabole fenotypering naar de binnenkant van het lichaam om een beter beeld te krijgen van iemands gezondheid (Figuur 1). Die metabole gezondheid brengen we in kaart door metingen in het bloed, zoals de suikerspiegel en het lipidenprofiel, door te kijken naar de vetopslag in en rondom bepaalde organen en - hieraan gerelateerd – naar de insulinegevoeligheid van een persoon. We hopen dat we in de toekomst op basis van dit soort gegevens en andere belangrijke factoren, zoals lichamelijke activiteit, meer specifieke adviezen te kunnen geven wat betreft voeding en beweging. Als je dit zou doen op basis van hun BMI zouden die interventies niet-optimale >



Figuur 1. Schematische uitleg van (metabole) fenotypering.

of zelfs niet-gewenste uitkomsten geven. Door ze op de juiste doelgroep toe te passen, kunnen interventies veel effectiever zijn.'

Wat kan jullie onderzoek naar metabole fenotypering concreet opleveren?

'Wij proberen beter te begrijpen waarom iemand bepaalde verstoringen in de stofwisseling heeft en waarom bepaalde mensen met overgewicht of obesitas een hoger risico lopen op het ontwikkelen van bijvoorbeeld type 2 diabetes dan anderen. Een ziekte zoals type 2 diabetes ontstaat niet van de ene op de andere dag. Een arts neemt pas bloed af bij een patiënt na klachten en als de bloedsuikerspiegel dan verhoogd blijkt, is er mogelijk sprake van type 2 diabetes. Vóór deze diagnose heeft er echter al een heel proces plaatsgevonden waar jaren overheen zijn gegaan. Door eerder in te grijpen kun je de ontwikkeling van zo'n ziekte vertragen of zelfs voorkomen. Maar dan moet je wel weten waarnaar je moet kijken. Wat zijn goede "biomarkers" in dat pre-diabetesproces? Komende jaren proberen wij, in samenwerking met onderzoekers van andere universiteiten, te achterhalen of mensen met een bepaald metabool fenotype meer baat hebben bij een specifieke voedingsinterventie dan mensen met een ander metabool fenotype. Het zou geweldig zijn als we in de toekomst met een buisje bloed het metabool fenotype weten, zodat we vervolgens kunnen bepalen welke interventie het beste resultaat oplevert voor die persoon.'

Dit idee is natuurlijk niet nieuw. Wat maakt uw onderzoek dan zo vernieuwend?

'Je moet over faciliteiten beschikken om iemand in detail metabool te kunnen fenotyperen. Wij kunnen nu gebruikmaken van de meest geavanceerde technieken om biologische processen in kaart te brengen. Denk bijvoorbeeld aan het meten van orgaanspecifieke insulinegevoeligheid, de hoeveelheid vet in en rondom de organen of de capaciteit van de alvelesklier om insuline aan te maken. Om orgaan-

'Het laat zien hoe goed of slecht insuline zijn werk doet in het vetweefsel, de lever en de spieren'

specifieke insulinegevoeligheid te bepalen is de zogenaamde hyperinsulinemische-euglycemische clamp de 'gouden standaard'. Dit is een voorbeeld van gedetailleerde in vivo metabole fenotypering en laat zien hoe goed of slecht het hormoon insuline zijn werk doet in het vetweefsel, de lever en de spieren. Bij het onderzoek kijken we hoe de bloedsuikerspiegel reageert op het toedienen van insuline via een infuus en onderzoeken we de insulinegevoeligheid per orgaan. Dat laatste doen we door gebruik te maken van een zogenaamde 'glucose-tracer'; suiker-met-een-vlaggetje. De persoon waarbij we dit onderzoeken, merkt hier overigens zelf niets van, want we dienen ook een bepaalde hoeveelheid suiker toe om de bloedsuikerspiegel constant te houden. We kijken dus heel specifiek wat er in de organen gebeurt.'

Het klinkt allemaal redelijk complex.

Wat kan een diëtist hiermee?

'Het is inderdaad complex, maar deze stappen moeten eerst gezet worden voordat we het naar de dagelijkse praktijk kunnen vertalen. We begrijpen nu nog niet voldoende waarom mensen met een bepaald metabool profiel ('profiel A') anders of beter reageren op een voedingsinterventie dan personen met een ander metabool profiel ('profiel B'). Dat moet eerst goed onderzocht worden. Doel is om een beter beeld te krijgen van determinanten in een voedingsinterventie die de stofwisseling verbeteren. Op basis van die kennis willen we tot goede maar eenvoudige biomarkers komen waarmee specifieke voedingsadviezen gegeven kunnen worden die tot een beter resultaat leiden. Ik verwacht wel dat het nog vijf tot tien jaar duurt voordat we zover zijn.'

Gijs Goossens in een meetopstelling voor indirecte calorimetrie, waarbij de hoeveelheid zuurstof en koolstofdioxide in de in- en uitademingslucht wordt gemeten. Hiermee bepaal je wat het energiegebruik is en welke energiebronnen er worden gebruikt; bijvoorbeeld de hoeveelheid koolhydraten en vetten die worden verbrand onder nuchtere omstandigheden en na inname van een maaltijd.

Als we in de toekomst dit soort gerichte voedingsinterventies gaan toepassen, moeten we dan ook de algemene voedingsrichtlijnen veranderen?

‘Ik denk dat een beter begrip en beeld van de gezondheid van een mens de diëtist enorm zal helpen. Als een diëtist beschikt over goede informatie over de te verwachten effecten van een voedingsinterventie bij een bepaald metabool profiel kan het advies veel specifiek op de cliënt worden aangepast. Bestaande voedingsrichtlijnen hoeven mijns inziens niet te worden aangepast, maar in sommige gevallen zullen we de grenzen van de richtlijnen moeten opzoeken. Voor de ene persoon zal een bepaalde samenstelling van macronutriënten en kwaliteit van voedingsvetten het meest effectief zijn, terwijl een andere voedingsamenstelling beter is voor de ander. De resultaten van de CordioPrev-studie zijn hier een voorbeeld van. Dit onderzoek liet, geheel in lijn met onze ideeën, verschillende effecten van voedingspatronen zien bij bepaalde subgroepen. Zo deed het Mediterraan voedingspatroon het beter in bepaalde subgroepen van de onderzoekspopulatie.’



‘In sommige gevallen zullen we de grenzen van de richtlijnen moeten opzoeken’

Bij ‘personalized nutrition’ worden op basis van het DNA strikt persoonlijke voedingsadviezen gegeven. Is fenotypering hiermee te vergelijken?

‘Er zit een groot verschil tussen voedingsadviezen op basis van metabole fenotypering en personalized nutrition op basis van DNA-profielen. Ik sta zelf nogal sceptisch tegenover het laatste. Het geven van een voedingsadvies op basis van een bepaald genetisch profiel (DNA-profiel) impliceert dat omgevingsfactoren geen rol spelen. Maar leefstijlfactoren zijn juist van cruciaal belang in het uiteindelijke fenotype.’

Komt er na genotypering ook fenotypering op de markt, zodat we in de toekomst een buisje bloed inleveren en op basis van je metabool profiel een voedingsadvies krijgen?

‘Dat zal zeker gebeuren in de toekomst. De eerste resultaten van ons onderzoek op dit gebied zullen over ongeveer 5 jaar bekend zijn. Uiteraard zullen vervolgonderzoeken noodzakelijk zijn voordat dit soort resultaten toegepast kunnen worden in de praktijk. Voedingsadvisering op basis van metabole fenotypering moet wel in handen zijn van echte professionals en er moet een goede samenwerking zijn tussen bijvoorbeeld artsen en diëtisten. De juiste opvolging van cliënten of patiënten na een (voedings)interventie is ook erg belangrijk. Als het nodig blijkt, kan men altijd tijdig bijstellen en ondersteuning bieden.’

Lees het uitgebreide interview met Gijs Goossens - onder andere over de invloed van leefstijlfactoren - op zuivelengezondheid.nl.

