

# Is dementie een leefstijlprobleem?

Over cognitieve achteruitgang en metabole gezondheid

6 juni 2023

## Sprekers

**Lianne Maan**

Voedingskundige & gezondheidswetenschapper



**Marjan Timmerman**

Orthomoleculair diëtist & darmtherapeut



## In dit webinar

19.30 – 19.40 uur

**Welkom**

19.40 – 20.00 uur

**Cognitieve functies en metabole gezondheid**

Lianne Maan

20.00 – 20.45 uur

**Is dementie een leefstijlprobleem? Take care of the brain!**

Marjan Timmerman

20.45 – 20.55 uur

**Vraag & antwoord**

20.55 – 21.00 uur

**Samenvatting & afsluiting**

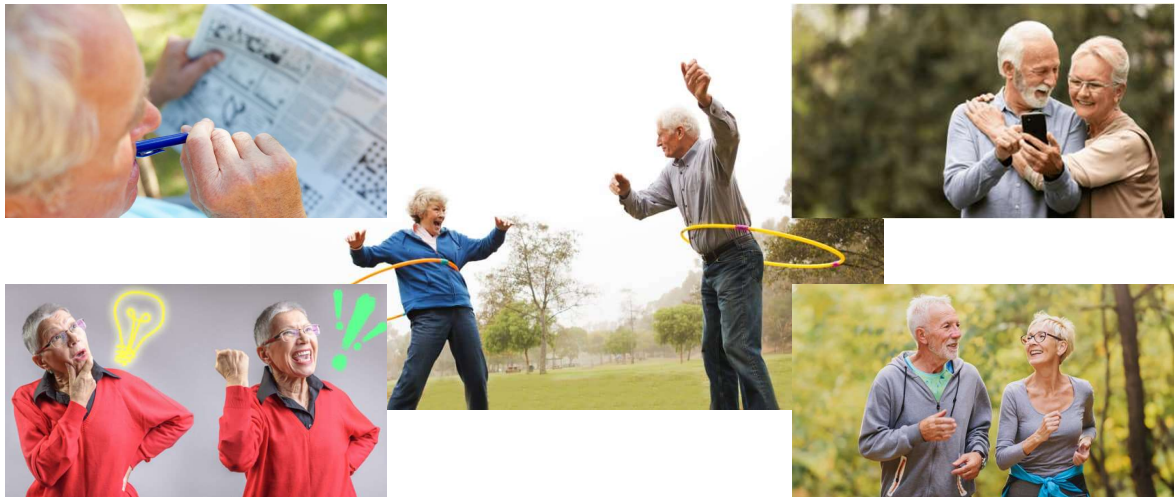


## Cognitieve functies en metabole gezondheid

Een intrigerende relatie

Lianne Maan

## Gezond en vitaal oud worden

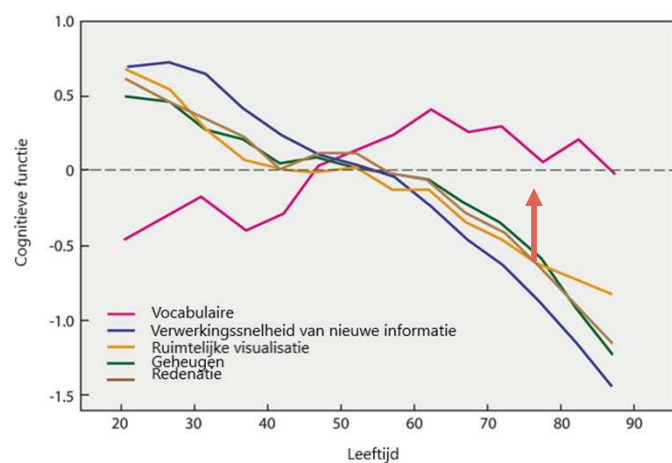


**SOE** Stichting  
Orthomoleculaire  
Educatie

## Wat zeggen de cijfers?

Cognitieve achteruitgang  $\neq$  dementie!

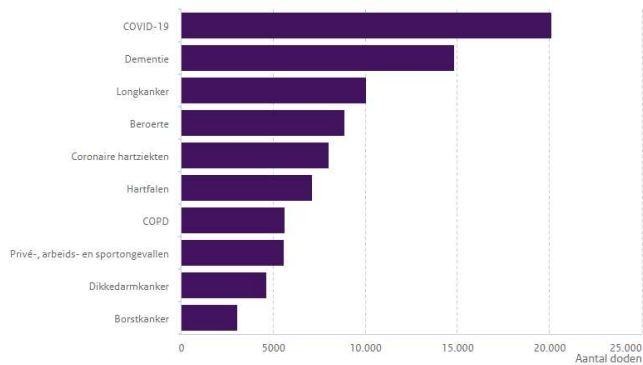
- Meeste cognitieve functies dalen bij verouderen
- Achteruitgang vertragen
  - BRAVO!
  - Zorg voor mentale uitdaging



**SOE** Stichting  
Orthomoleculaire  
Educatie

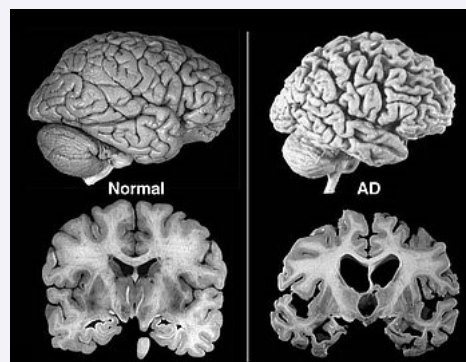
## Wat zeggen de cijfers?

Top 10-lijst sterfte op basis van doodsoorzaken in 2020



## Dementie

- Ruim 50 hersenziektes
- Alzheimer meest voorkomende vorm
- 1 op de 5 mannen
- 1 op de 3 vrouwen
- Afname zenuwcellen
- Geheugenproblemen, denken, taal, dagelijkse handelingen, veranderingen in karakter en gedrag
- <1% tussen 60-65 jaar; >40% 90+



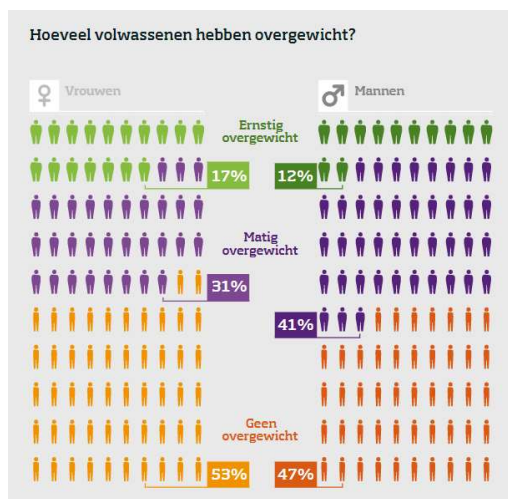
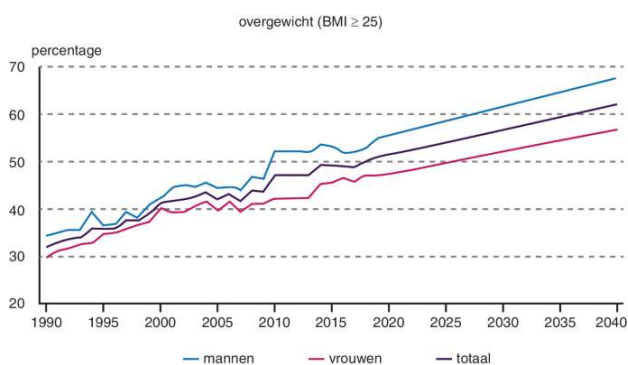
## Beïnvloedbare oorzaken dementie

Naast leeftijd en erfelijkheid

- Hoge bloeddruk
- Overgewicht
- Alcoholgebruik
- Suikerziekte
- Roken
- Verhoogd cholesterol
- Ongezonde voeding
- Weinig beweging
- Weinig nieuwe dingen doen
- Weinig sociale contacten

} Metabool Syndroom

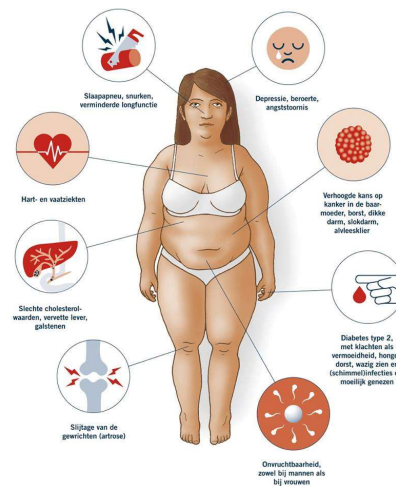
## Overgewicht en Metabool syndroom; een gevaarlijke trend?!



## Het Metabool Syndroom

Een ontregeld metabolisme

- Overgewicht (rond de middel)
  - Vetweefsel werkt als orgaan en zorgt voor metabole verstoringen
  - Insuline resistentie
  - Inflammatie
- Verhoogde bloedsuikerspiegel
  - Gevolg van metabole verstoring
- Verhoogd cholesterol en triglyceriden
  - Gevolg van metabole verstoring
- Hoge bloeddruk
  - Gevolg van overgewicht en inactiviteit



**SOE** Stichting  
Orthemoleculaire  
Educatie

## Oorzaken Metabool Syndroom

Leefstijl gerelateerd

- Overgewicht
  - Ongezonde voeding
  - Inactiviteit
- Roken en alcohol
- Stress

**SOE** Stichting  
Orthemoleculaire  
Educatie

## Conclusie

- Er is hoop voor de toekomst! De sleutel ligt in de regulatie van het metabolisme
- Verstoringen t.g.v. het metabool syndroom zijn belangrijke risicofactoren van dementie en andere vormen van cognitieve achteruitgang
- Leefstijl speelt een belangrijke rol



## Is dementie een leefstijlprobleem?

Take care of the brain!

6 juni 2023

## Gebrek aan een echte oplossing bij cognitieve achteruitgang

- UITDAGING?!
- Welke fysiologische mechanismes veroorzaken metabole stoornissen, die gerelateerd zijn aan cognitieve achteruitgang?
- Welke parameters kun je gebruiken om risico te analyseren?
- Wat kan je zowel preventief als curatief inzetten?

## Metabool syndroom

- Diabetes
- Inmiddels wereldwijd 400 miljoen mensen met diabetes type 2 met diabetes 1,5-3x zoveel kans op dementie
- Zowel schade bij hypo (afsterven neuronen) als hyperglycaemie
- Vaak gemengde vorm van dementie icm vasculaire dementie



## Insuline, key factor!

- Pleiotroop, anabool hormoon
- Glucose-regulator
- Stimuleert opname van eiwitten in de cel
- Stimuleert dus aanmaak en in stand houden van spiermassa
- Effect op vet-metabolisme
- Bevordert aanmaak van testosteron

Norton L et al. Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism*. 2022 Apr;129:155142.

## Insuline doet veel meer

- Ook nodig voor neuronale plasticiteit
- Faciliteert leren en geheugen
  
- Dus dysbalansen in het insuline mechanisme zorgen voor hersenaandoeningen

Tumminia A et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 24;19(11):3306.

## Insuline signalering

Binding aan insuline receptor  
(IR) op cel,  
Tyrosine kinase

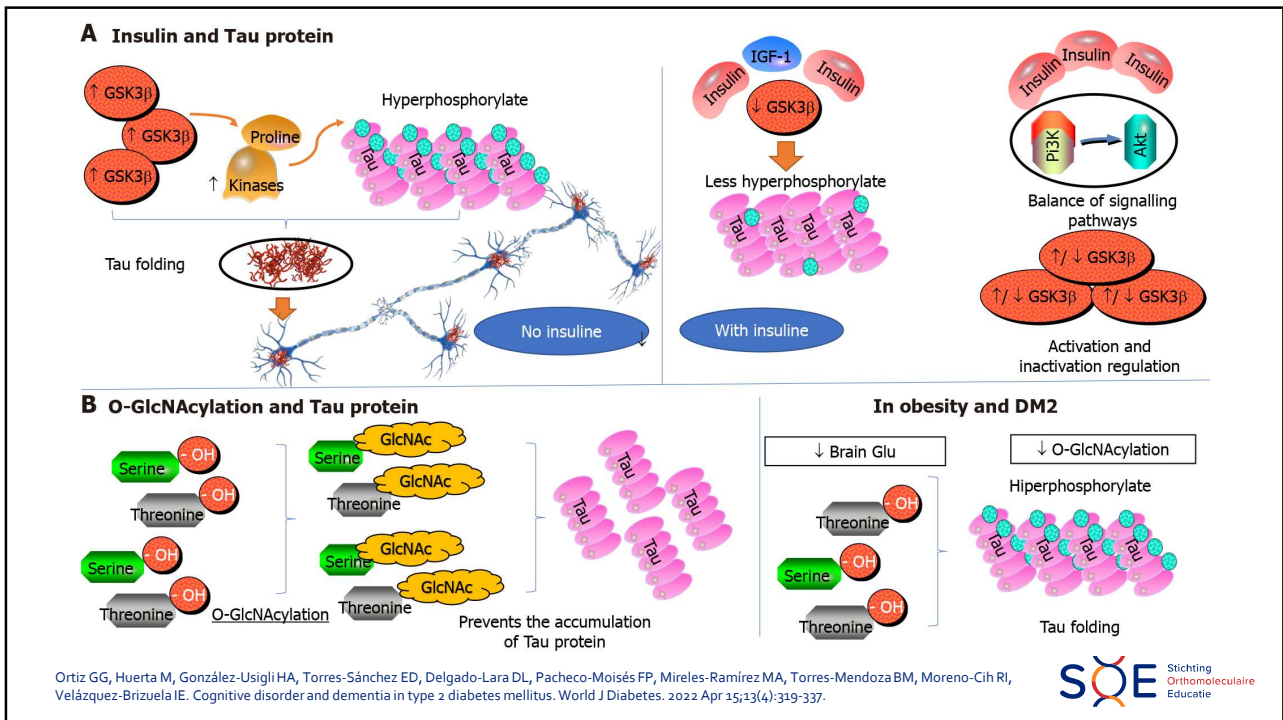
Insulinereceptorkinase (IRK)  
wordt geautofosforyleerd

Geactiveerde tyrosine  
creëert verdere fosforylatie

Insuline receptoren zijn aanwezig op de zenuwuiteinden van Bulbus Olfactorius, hypothalamus, cerebrale schors, kleine hersenen en de hippocampus.

## Insuline en IGF-1

- Overlap in hersengebieden van IR en IGF-1R
- Insuline wordt aangemaakt in de pancreas
- IGF-1 mn in de lever
- Insulin-like growth factor 1 (IGF1): bindt en activeert ook insuline/IGF-1 receptoren



## Insuline in de hersenen

Verbeterd omzetting van neurotransmitters

Eiwitmetabolisme, bv Amyloïd Beta clearance

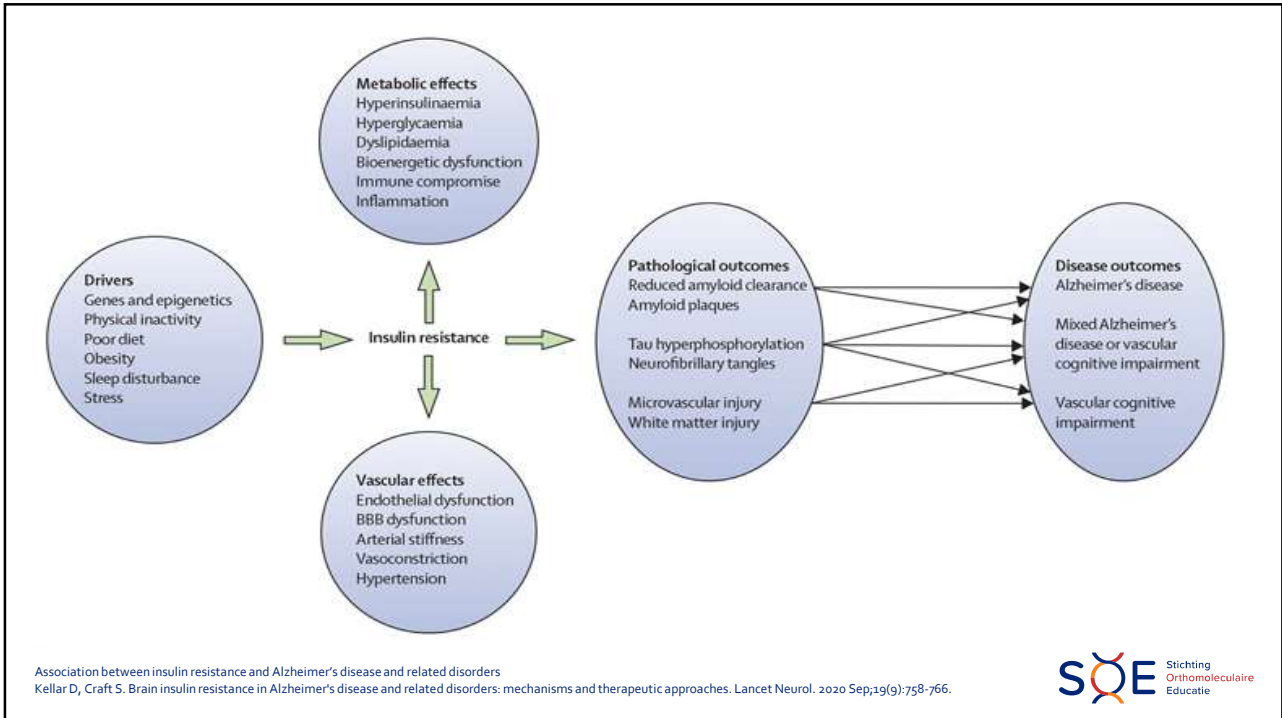
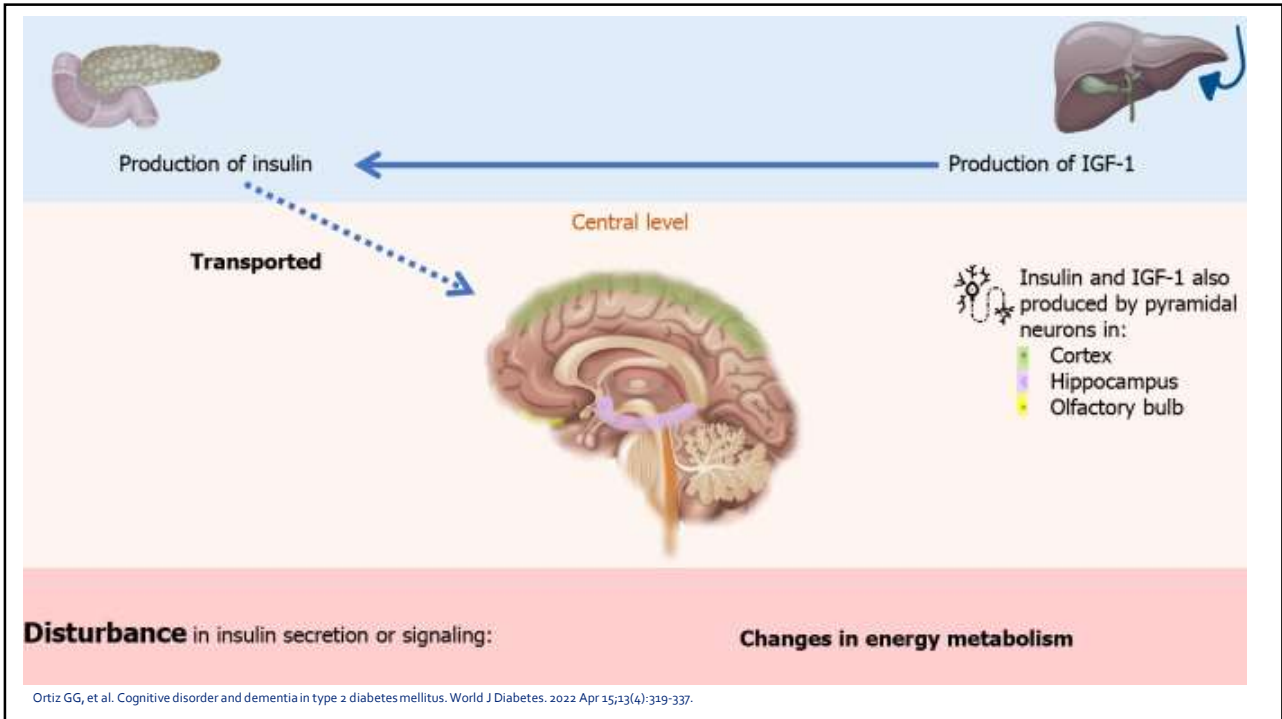
Fosforylatie van TAU eiwitten

Vasculaire effecten: vasoreactiviteit, vetmetabolisme en inflammatie

Cerebrale energie, moduleren en aansturen van cerebrale energie en synapsactiviteit

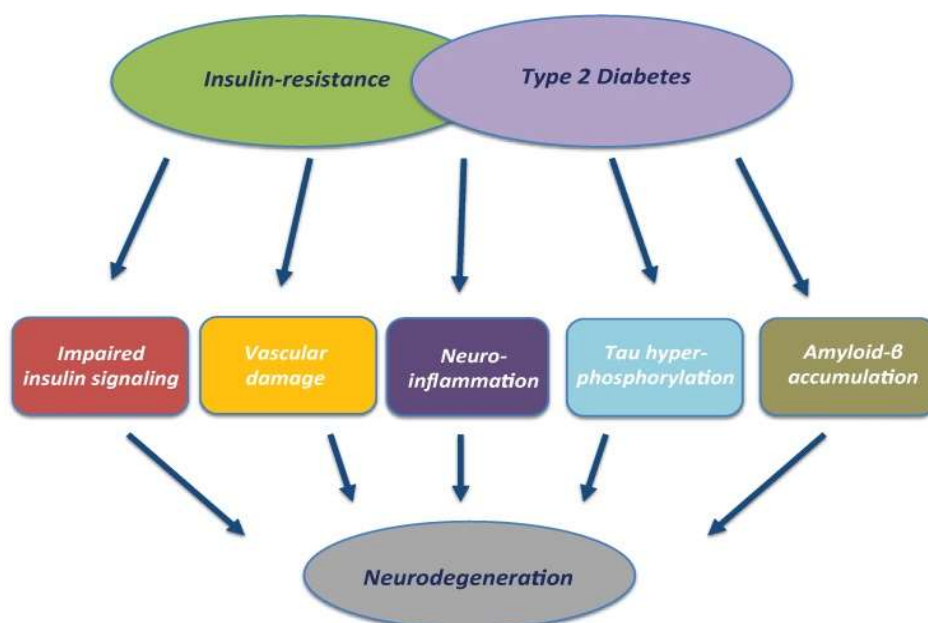
Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):758-766. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3. Epub 2020 Jul 27.

**SØE** Stichting Orthomoleculaire Educatie



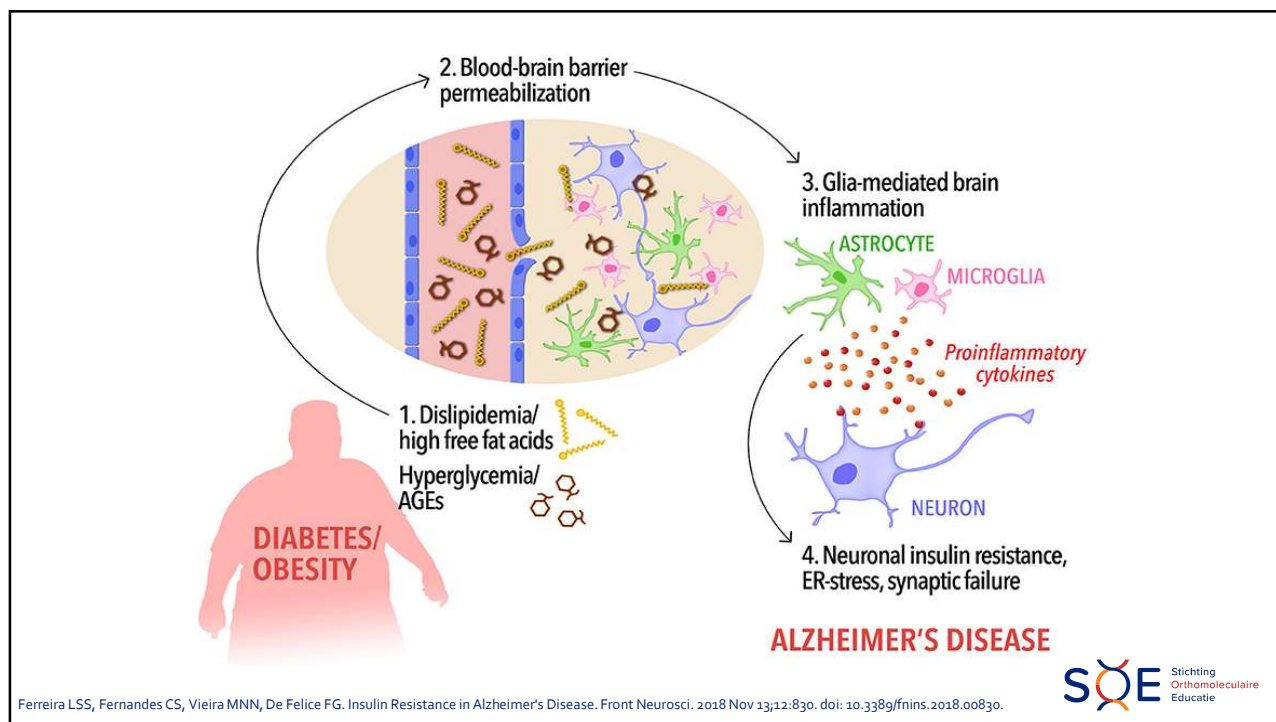
## Insuline resistentie

- Een verminderde gevoeligheid in de weefsels voor insuline
- Hyperinsulinaemie na vasten
- Chronische hyperinsulinaemie remt de hersen-bloed-barrière receptoren en verlaagt dus de hoeveelheid insuline in de hersenen
- Insuline is ook een vaso-actief hormoon



## Markers voor Ziekte van Alzheimer

- Amyloid Bèta eiwitten
- Tau-aggregatie
- Synaptisch verlies
- Inflammatie
- Vasculaire dysfunctie en dislipidemie



## Insuline en mitochondriale functie

- Mitochondriën: verantwoordelijk voor energielevering en thermogenese
- Miscommunicatie tussen Endoplasmatisch reticulum en mitochondria;
  - MAM's (mitochondria-associated membranes) spelen een belangrijke rol bij DM2, insuline resistentie en MAFLD
- Metabole flexibiliteit en de juiste voeding verbetert de functie en gevoeligheid, dus minder kans op dysfunctie

Hayden MR. The Mighty Mitochondria Are Unifying Organelles and Metabolic Hubs in Multiple Organs of Obesity, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes: An Observational Ultrastructure Study. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 27;23(9):4820.

Palmer BF, Clegg DJ. Metabolic Flexibility and Its Impact on Health Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2022 Apr;97(4):761-776.

Beaulant A, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria miscommunication is an early and causal trigger of hepatic insulin resistance and steatosis. *J Hepatol.* 2022 Sep;77(3):710-722.

## Bepalingen

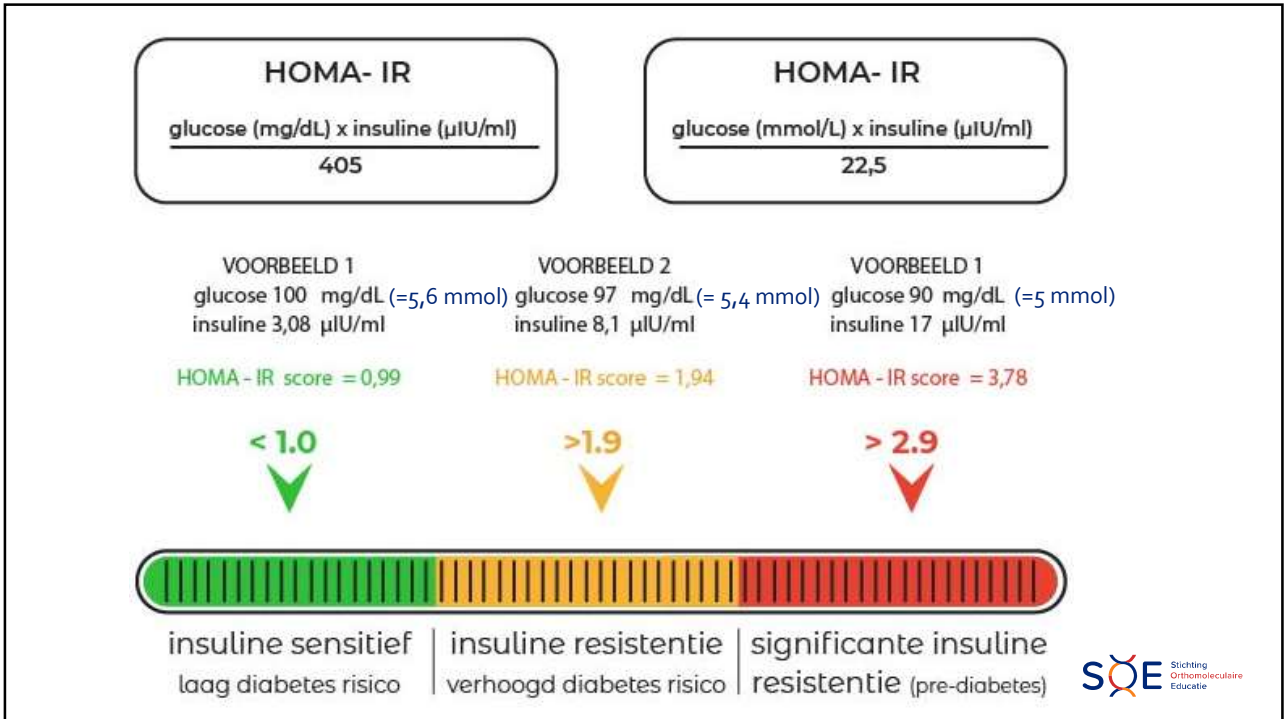
### HOMA-IR

- Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)

$$\frac{\text{Glucose (mmol/l)} \times \text{insuline micro U/l}}{22}$$

- Hoe hoger de HOMA-IR, hoe insulineresistenter iemand is
- HOMA<sub>2</sub>-IR: berekent ook de activiteit van de bètacellen (de cellen in de alvleesklier die insuline produceren) en de insulinegevoeligheid

Delanghe et al. HOMA-IR and HOMA<sub>2</sub>-IR estimation based on glycated hemoglobin as an alternative for fasting glucose. *Acta Clin Belg.* 2022 Dec 27:1-5.



## Insuline wordt in NL vaak gemeten in pmol/L

Conversie van pmol/L naar  $\mu$ U/L

<http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/Insulin.php>



## Meer onderzoek

- Kraft test: Orale glucose tolerantie test (OGTT) waarbij ook de insulinerespons gemeten wordt
- Leptine
- Homocysteïne

DiNicolantonio JJ et al. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart*. 2017 Nov 27;4(2):e000656.

Pal SC, Eslam M, Mendez-Sanchez N. Detangling the interrelations between MAFLD, insulin resistance, and key hormones. *Hormones (Athens)*. 2022 Dec;21(4):573-589.



## Vergroten van de gevoeligheid voor insuline in de hersenen

- Intranasale insuline
  - Functioneel omdat je de BBB omzeilt en geen hypo veroorzaakt
  - Cognitieve verbetering zowel op lange termijn als korte termijn geheugen
- Medicatie: verbeteren van de gevoeligheid voor insuline (ook bij niet diabeten)
  - Metformine/ Actos geeft wisselende resultaten
  - (PPAR agonist)
  - Liraglutide (Victosa/ Saxenda) (een GLP-1 agonist): geeft geen duidelijke waarneembare verbetering op cognitie bij AD



## Wat speelt nog meer een rol bij cognitieve achteruitgang?

- Oxidatieve stress en chronische inflammatie
- Slapen
- Bewegen
- Microbioom
- Leefstijl

## Oxidatieve stress en chronische inflammatie

- Dysbalans tussen vrije radicalen en anti-oxydanten
- Hersenen zijn meer gevoelig voor oxidative stress
- Oorzaak: Mitochondriale dysfunctie, zware metalen, inflammatie, Amyloid beta, Tau hyperfosforylatie, verlies van synapsen en neuronen

## Slapen

- Verkorte REMslaap, slaapduur en slaapintensiteit
- Frequentie en intensiteit van slaapverstoringen speelt een rol
- Ook heeft slaap een effect op de insuline gevoeligheid!

Casagrande M, et al. Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 11;19(14):8457..

Sondrup N et al. Effects of sleep manipulation on markers of insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2022 Apr;62:101594.



## Bewegen

- Meest ideale hoeveelheid activiteit in iets lager dan 10.000 stappen per dag
- Hogere intensiteit geeft sterkere associatie



del Pozo Cruz B et al. Association of Daily Step Count and Intensity With Incident Dementia in 78 430 Adults Living in the UK. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1059–1063.



## Microbioom

- Speelt bij heel veel aandoeningen een rol
- Opvallend nieuws: relatie tussen gebruik van laxantia en dementie

Yang Z, Wei C, Li X, et al. Association Between Regular Laxative Use and Incident Dementia in UK Biobank Participants. *Neurology*, 2023.

## Knelpunten

- Westerse voeding
- Zittend leven / te weinig beweging
- Polyfarmacie
- Suboptimale en deficiënte vitamines en mineralen



## Intermittent fasting

- Verschillende methodes
- BDNF stijgt: aanzienlijke verbetering op cognitie en gezondheid
- Verlaging van BDNF is verantwoordelijk voor verlies aan synaptische plasticiteit, geheugen, leren en toename van cognitieve stoornissen en Alzheimer (gevolg van ouder worden)
- Geen effect bij gezonde personen maar wel bij epilepsie, Alzheimer, MS (ziekteverschijnelen en progressive)

Seidler K, Barrow M. Intermittent fasting and cognitive performance - Targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health. *Front Neuroendocrinol.* 2022 Apr;65:100971.

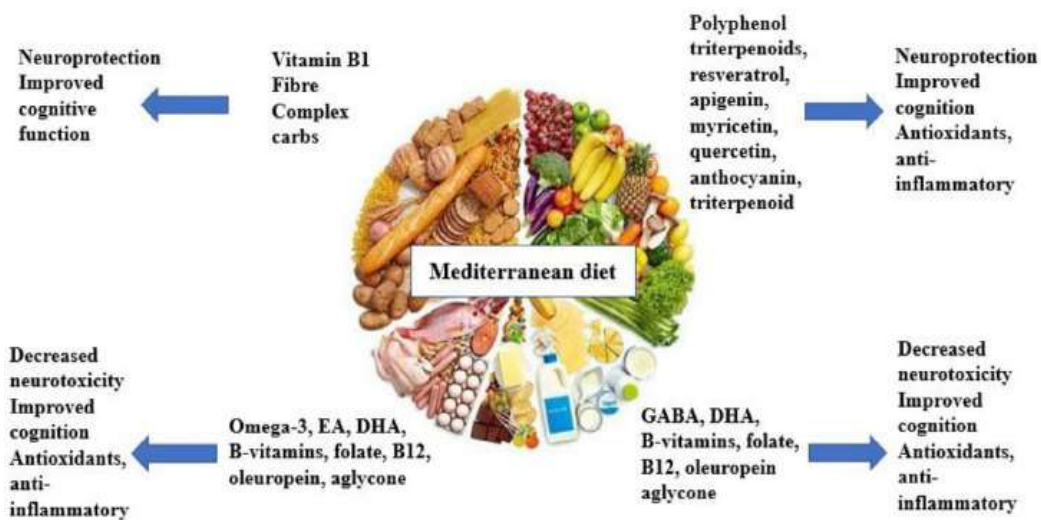
Gudden J, et al. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients.* 2021 Sep 10;13(9):3166.

## KETO

- Lijkt zeer interessant, toch zijn er matige maar ook tegenstrijdige resultaten gevonden
- Het ontbreekt aan een goed opgezette studie die langdurige effecten beoordeelt
- Met name bij ouderen lijkt therapietrouw een probleem te zijn

To J, et al. Comparison of the Impact of the Mediterranean Diet, Anti-Inflammatory Diet, Seventh-Day Adventist Diet, and Ketogenic Diet Relative to Cognition and Cognitive Decline. *Curr Nutr Rep.* 2022 Jun;11(2):161-171.

## Mediterrane voeding en hersengezondheid



Naureen Z, et al. Dietary supplements in neurological diseases and brain aging. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E174-E188.

## Andere diëten?

- Mediteraans dieet
- MIND dieet (Med dieet icm DASH = Diet Approaches to Stop Hypertension)
- Nordic dieet
- Vegetarisch/ veganistisch
- Okinawa dieet
  
- Wel verbeteringen op cognitief vlak, maar ook inconsistente resultaten
- Meest hoopvol is MIND-dieet

## Wat kunnen we nog meer doen?

- Optimale status B-vitamines: B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, foliumzuur en B<sub>12</sub> (vooral voorkomen van deficiënties)
- IJzer
- Vitamine C
- Magnesium

## Specifieke voedingsmiddelen

- Groenten
- Olijfolie
- Noten
- Bessen
- Koffie en thee
- Knoflook

Dominguez LJ, et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*. 2021 Nov 15;13(11):4080.



## Supplementen

- Bacopa
- NAC
- Indirect effecten: Panax ginseng, Schisandra chinensis en Salvia rosmarinus (Rozemarijn)
  - via het microbioom mentale gezondheidsverbeteringen

Naureen Z et al. Dietary supplements in neurological diseases and brain aging. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E174-E188.

Pferschy-Wenzig EM et al. Medicinal Plants and Their Impact on the Gut Microbiome in Mental Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 May 18;14(10):2111.





## Supplementen (2)

- Citicoline
  - Fosfatidylcholine precursor
  - Lichaamseigen stof, hoeveelheid daalt met toenemen van de leeftijd
  - Komt weinig voor in voeding
- Iridoiden (oa duivelsklauw)

Bonvicini M, et al. Is Citicoline Effective in Preventing and Slowing Down Dementia? - A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Jan 12;15(2):386.

Dinda, B., et al (2019). Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 169, 185-199.



## Supplementen (3)

- Flavonoiden/ polyfenolen (curatief/ minimaal 6 weken)
- Ginkgo biloba, zowel preventief als curatief
- Bosbessen
- Cacao
- Soja isoflavonen bij vrouwen tot 60 jaar
- Resveratrol
- Quercetin
- Green tea flavanolen
- Hydroxykaneelzuur / chlorogeenzuur (artisjok, brandnetel, valeriaan, sint-janskruid)
- Curcumine
- Olijfolie

Cheng N, et al. Dietary Flavonoids and Human Cognition: A Meta-Analysis. *Mol Nutr Food Res*. 2022 Nov;66(21):e2100976.

Caruso G, et al. Polyphenols and neuroprotection: Therapeutic implications for cognitive decline. *Pharmacol Ther*. 2022 Apr;232:108013.



Als we willen dat dementie niet de nieuwe epidemie /  
pandemie gaat worden moet er actie komen!

- Zowel preventief als curatief is er veel te verbeteren
  - Voeding
  - Beweging/ slapen
  - Optimale vitamine en mineralen status
  - Polyfenolen, flavonoïden en andere stoffen kunnen verbetering brengen

Vraag & Antwoord

## Samenvatting

### Samenvatting

- We gaan in de komende decennia nog veel horen over dementie en cognitieve achteruitgang
- Alhoewel leeftijd en genetica de belangrijkste risicofactoren zijn, zijn er volop mogelijkheden om cognitieve achteruitgang te vertragen, dementie te verminderen en zelfs te voorkomen!
  - Insulineresistentie voorkomen
  - Inflammatie en oxidatieve stress verminderen
  - Microbioom optimaliseren

Voeding, suppletie en leefstijl!

## Dank voor uw aandacht!

- Evaluatie
- Vragen naar aanleiding van dit webinar? Mail naar [educatie@soe.nl](mailto:educatie@soe.nl)
- Bezoek [www.soe.nl](http://www.soe.nl) en meld u aan voor onze nieuwsbrief voor orthomoleculaire inspiratie
  - Nieuws en wetenschappelijke ontwikkelingen
  - Suppletierichtlijnen
  - Verdiepende artikelen
  - Educatiekalender: webinars, bij- en nascholingen, OHSC, 2-daagse verdiepingsmodule
  - 1 jarige opleiding Orthomoleculair Therapeut



Dank voor uw deelname!