

Samenvatting

Ketose, een metabole staat waarbij vetten door de lever in ketonen worden omgezet, kan symptomen van mentale ziektes zoals bipolaire stoornis, schizofrenie en depressie verminderen. Ketose is ook nuttig voor cognitieve versterking bij gezonde personen. Dit artikel onderzoekt de invloed van ketonen op het brein en de cognitie, waarbij ketonen een efficiëntere energiebron kunnen zijn dan glucose. Neurodegeneratieve aandoeningen, waaronder de ziekte van Alzheimer, vertonen vaak een verlaagd hersenmetabolisme, wat door ketonen verbeterd kan worden. Ketonen bieden niet alleen energie, maar hebben ook ontstekingsremmende en neuroprotectieve effecten, wat de neuroplasticiteit verhoogt. Ketogene diëten, vasten, en suppletie met MCT-olie of exogene ketonen kunnen de ketonenspiegels verhogen en cognitieve prestaties verbeteren.

**KETONEN ZIJN MOGELIJK EEN EFFICIËNTERE
ENERGIEBRON VOOR DE HERSENEN DAN GLUCOSE**





Ketonen voor een sterk brein

De boeken 'Brain Energy' van dr. Chris Palmer en 'Heel Je Hoofd' van dr. Georgia Ede hebben ketogene voeding voor een gezond brein in de schijnwerpers gezet. Het herstellen van de metabole balans en het bereiken van ketose blijkt een grote impact te hebben op het verminderen van symptomen van mentale ziektes zoals bipolaire stoornis, schizofrenie en depressie. Ook voor wie geen aandoeningen heeft, maar cognitief sterk wil worden en blijven, is ketose interessant.

Hoewel de hersenen slechts 2-5% van het lichaamsgewicht uitmaken, verbruiken ze 20% van de totale energie (600 kcal/dag). Onder niet-ketogene omstandigheden vertrouwen de hersenen op glucose om aan deze energiebehoefte te voldoen. Het is onze grootste verbruiker van glucose voor processen zoals onderhoud van axonen en dendrieten, zenuwprikkeloverdracht (actiepotentiaal), onderhoud van neuronaal rustpotentiaal en ionenkanalen en synthese van neurotransmitters.^[1] Glucose is ook een bouwsteen van sommige neurotransmitters en neuroactieve verbindingen die de bloedschermbarrière niet kunnen passeren en in de hersenen geproduceerd moeten worden. Verstoringen in de beschikbaarheid van glucose in de hersenen of het vermogen van neuronen om glucose te benutten als energiebron hebben aanzienlijke gevolgen voor de cognitieve functie. Bijvoorbeeld, de ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door een verminderd glucosemetabolisme in de hippocampus en andere geheugen- en leergebieden.^[2] Een tekort aan cellulaire energie resulteert in het niet kunnen onderhouden van axonen en dendrieten, wat leidt tot neuronsterfte en verlies van neuronen, waardoor de communicatie tussen synapsen wordt aangetast.^[2]

De hersenen hebben zoals aangegeven in verhouding tot hun grootte een hoge energiebehoefte, waarvoor in aanwezigheid van koolhydraten voornamelijk glucose verbrand wordt. Insuline speelt hier een sleutelrol als switch tussen glucoseverbranding of vetverbranding. De hersenen kunnen geen vetzuren als brandstof gebruiken, maar omzetting van vetzuren in ketonen door de lever kan voldoende energie leveren aan de hersenen.^[3] Glucose wordt de hersencellen in getrokken (pull) in verhouding tot de behoefte van de neuronen, terwijl de opname van ketonen (push) evenredig is aan de concentraties in het bloed. Dit

maakt dat ketonen mogelijk een efficiëntere energiebron zijn voor de hersenen dan glucose. De ketonen worden de neuronen in getransporteerd via specifieke transportkanalen (MCT-1) die zeer snel tot expressie komen bij hyperketonemie. Bij lage ketonbloedwaarden (bij 0,5 mmol/L) leveren ketonen 5% van de energie aan de hersenen, bij 1,5 mmol/L bijna 20% en bij hogere ketose (4-5 mmol/L) tot 50%.^[3]

Voor de opname van glucose is het brein voor het grootste deel onafhankelijk van insuline. De primaire glucosetransporter in de bloedschermbarrière is GLUT1. Via GLUT1 wordt glucose opgenomen door astrocyten, oligodendrocyten en microglia. Neuronen gebruiken voornamelijk GLUT3, die een hogere transportsnelheid heeft. Voor de opname van glucose door zowel GLUT1 als GLUT3 is dus geen insuline nodig. Insulinereceptoren en GLUT4, een insulinegevoelige glucosetransporter, komen tot expressie in verschillende andere delen van de hersenen, vooral in de hippocampus en andere gebieden die essentieel zijn voor geheugen en leren. Deze delen zijn wel insulineafhankelijk en wanneer er hier insulineresistentie ontstaat is hypometabolisme het gevolg en kunnen er cognitieve problemen ontstaan.^[4]

Alle neurodegeneratieve aandoeningen hebben als gemene deler een verlaagd hersenmetabolisme.^[2,5] De specifieke hersengebieden waar dit gebeurt kunnen variëren, wat de diverse manifestaties van hypometabolisme in het brein kan verklaren. Gebeurt dit bijvoorbeeld in de hippocampus, dan ontstaat er cognitieve achteruitgang, zoals gezien wordt bij diabetes en de ziekte van Alzheimer.^[6] Uit verschillende studies blijkt dat het ketogeen dieet en ketonensuppletie mogelijke voordelen kunnen bieden op het gebied van cognitieve prestaties en geheugen bij >

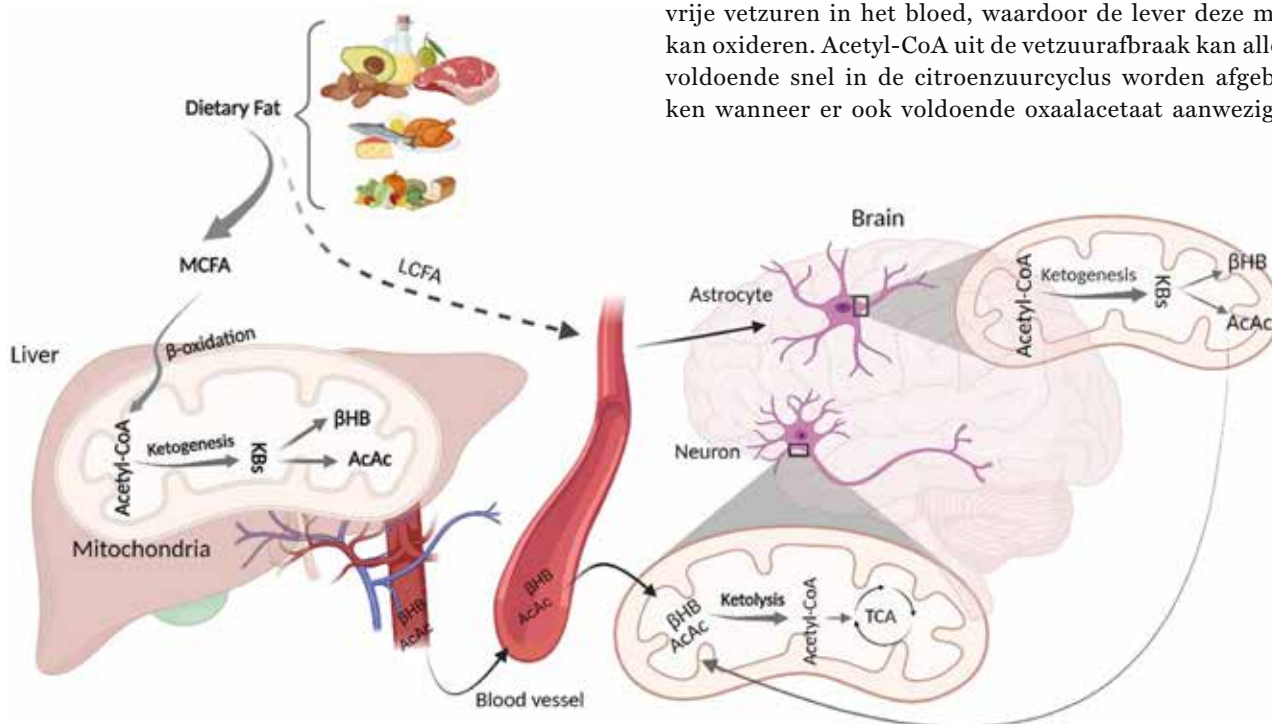
Oxidatieve stress en chronische ontsteking zijn belangrijke oorzaken van cognitieve stoornissen

patiënten met Alzheimer. In een klinische pilotstudie werden verbeteringen gevonden in cognitieve prestaties, terwijl in twee placebogecontroleerde studies verbeteringen werden gevonden in het geheugen na toepassing van het ketogeen dieet of een dieet met zeer weinig koolhydraten.^[6] Orale toediening van een ketonensupplement leidde tot verbeteringen op het gebied van cognitieve prestaties, stemming, affectie en zelfzorg.^[6] Het ketogeen dieet lijkt over het algemeen cognitieve voordelen te geven, zoals verbeterd werk- en referentiegeheugen en aandacht. Dierstudies tonen potentieel voor het verlichten van leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang. Meer dan 80% van de 27 humane studies rapporteerden positieve effecten. Het betreft echter kleine studies waarbij niet altijd een controlegroep aanwezig was.^[7]

De hersenen hebben het opmerkelijke vermogen om ketonen als alternatieve brandstof te gebruiken. We zouden zelfs kunnen stellen dat ketonen de voorkeursbrandstof zijn voor de meeste hersencellen, omdat studies aantonen dat de hersenen minder glucose verbruiken naarmate meer ketonen beschikbaar zijn.^[3] Ketonen zijn zelfs zo belangrijk voor het brein, dat gliacellen (immuuncellen in het brein) ze kunnen produceren om het brein mee te voeden.^[8] Vasten kan de productie van ketonen versterken. Over het algemeen stijgen ketonenspiegels tot 0,5 mmol/L na 24-48

uur vasten en bereiken ze een plateau van 6-8 mmol/L na ongeveer 10 dagen vasten. Bij een acute lage hoeveelheid koolhydraten in de voeding kunnen ketonen het grootste deel van de energiebehoefte van de hersenen dekken. Mensen die niet metabool flexibel zijn, dat wil zeggen niet makkelijk kunnen schakelen tussen glycolyse en ketolyse, kunnen daarom onder koolhydraatarme omstandigheden last krijgen van hoofdpijn, concentratieproblemen of prikkelbaarheid. Zodra het brein gewend raakt aan ketonen als brandstof en de transporters hiervoor upgereguleerd worden, ontstaat er keto-adaptatie en metabole flexibiliteit, waardoor de energievoorziening van de hersenen verbetert.

Ketonen worden geproduceerd in de mitochondriën van de levercellen. Dit proces wordt ketogenese genoemd. Wanneer door vasten of beperking van koolhydraten de glucose in het bloed daalt en daarmee de insulinespiegels dalen, wordt een verhoogde lipolyse mogelijk. De vrije vetzuren die vrijkomen worden met behulp van carnitine over de mitochondriale matrix getransporteerd en via bèta-oxidatie omgezet in acetyl-CoA. De laatste stap voor ketogenese is het verdelen van acetyl-CoA tussen de ketogene route en oxidatie via de citroenzuurcyclus. In verhouding gaat er meer acetyl-CoA naar de ketogene route; het wordt dus weggeleid van citraatsynthase en de citroenzuurcyclus. Dit gebeurt omdat er een stijging is van vrije vetzuren in het bloed, waardoor de lever deze meer kan oxideren. Acetyl-CoA uit de vetzuurafbraak kan alleen voldoende snel in de citroenzuurcyclus worden afgebroken wanneer er ook voldoende oxaalacetaat aanwezig is. >



FIGUUR. Productie en gebruik van ketonlichamen. Vetten uit voeding worden afgebroken tot vetzuren, die vervolgens via β -oxidatie wordt omgezet in acetyl-CoA. In de lever leidt een overschot aan acetyl-CoA tot de productie van ketonen (β HB en AcAc) via ketogenese. Deze ketonen komen via het bloed in de hersenen terecht. In de mitochondriën van neuronen worden ketonen omgezet in acetyl-CoA via ketolyse, wat energie levert. KD staat voor Ketogeen Dieet; MCFA voor Middellange Keten Vetzuren; KBs voor Ketonlichamen; β HB voor Beta-hydroxybutyraat; AcAc voor Acetoacetaat; en TCA voor Tricarbonzuurcyclus.^[13]



Bij vasten of diabetes wordt oxalaacetaat gebruikt voor de gluconeogenese waardoor er onvoldoende van aanwezig is om met acetyl-CoA te reageren. Via enzymatische stappen wordt vanuit acetyl-CoA eerst het ketonlichaam acetoacetaat (AcAc) gevormd en vervolgens bèta-hydroxybutyraat (β HB). Bij deze omzetting komt aceton vrij. Deze drie stoffen noemen we ketonen, maar bèta-hydroxybutyraat wordt beschouwd als het belangrijkste keton met de grootste gezondheidseffecten. De ketonen worden afgegeven aan het bloed en getransporteerd naar de doelcellen, in dit geval in de hersenen.^[9]

Wanneer de glucose-opname in het brein verminderd is, worden andere substraten zoals ketonen en lactaat belangrijker voor de energievoorziening. Deze twee stoffen kunnen de bloedhersenbarrière passeren via monocarboxylaat transporters in endotheelcellen en astroglia. De gliacellen voeden de neuronen niet alleen met brandstoffen die uit het bloed opgenomen worden. Ze kunnen zoals eerder aangegeven net als de lever ook zelf brandstof aanmaken door vanuit hun eigen voorraad vetzuren ketonen te genereren en zo neuronen van energie voorzien.^[8] Oxidatieve stress en chronische ontsteking zijn belangrijke oorzaken van cognitieve stoornissen en de ziekte van Alzheimer. Ze doden hersencellen die belangrijk zijn voor geheugen- en denkprocessen. Ketonen helpen deze schade te verminderen door de productie van vrije radicalen te verlagen. β HB vermindert vooral de productie van deze schadelijke stoffen en beschermt genen tegen oxidatieve stress. Ketonen zijn niet alleen energieleveranciers, maar ook signaalstoffen. Ze kunnen vele andere reacties in gang zetten. Ze hebben een ontstekingsremmend effect, ze reguleren het tot expressie komen van genen en ze zijn neuroprotectief door het verhogen van onder meer BDNF en in balans brengen van neurotransmitters. Deze effecten zorgen voor een hogere neuroplasticiteit, wat kan leiden tot verbeteringen

De daadwerkelijke waarde van ketose zit in de keto-adaptatie

in het verbale en herkenning geheugen, verbale functies, executieve functie en algemene cognitie.^[2,7] Dit blijkt ook uit klinisch onderzoek. Een twaalf weken durend ketogeen dieet verbeterde het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in een gerandomiseerde crossover-studie. 21 van de 26 patiënten voltooiden het dieet met hoge naleving en veiligheid. Er werden verbeteringen gezien in de kwaliteit van leven en op het cognitieve vlak.^[10]

Het is interessant om ketonen in te zetten bij neurologische degeneratie en bij mentale aandoeningen. Interventies die ketonen in het bloed kunnen verhogen zijn vasten, het ketogeen dieet en suppletie van MCT-olie of exogene ketonen. De laatste twee methodes zorgen voor snelle verhoging van ketonenwaarden in het bloed. Middellangeketenvetzuren worden in de lever omgezet in ketonen waardoor er sneller ketonen beschikbaar zijn voor het brein. Exogene ketonen supplementen leveren direct benutbare ketonen voor de cellen. In principe is het vrij eenvoudig om iemand in ketose te laten komen, maar er is altijd *fine tuning* nodig. De context van de al dan niet medische situatie van een individu is bepalend. Zo is het bijvoorbeeld bij psychiatrische ziektebeelden van groot belang om bloedketonen van 2.0-3.0 mmol/L te handhaven, terwijl dit bij metabool syndroom minder cruciaal is. Tijdens de interventie is het meten van ketonen in het bloed daarom essentieel om de voortgang te monitoren.

De daadwerkelijke waarde van ketose zit in de keto-adaptatie, wat gemiddeld twaalf weken duurt. Na die periode kan gesteld worden dat het lichaam zich metabool heeft aangepast aan de aanwezigheid van ketonen en deze goed is gaan benutten. De adaptatie stopt daar echter niet en gaat daarna door. Zelfs na een jaar kunnen er nog verbeteringen merkbaar zijn in de gezondheid van een persoon, of in de verbeteringen van sportprestaties.^[11]

Voor de meeste mensen is het niet nodig om altijd in ketose te zijn. De basis voor een goede algemene gezondheid is het leren schakelen tussen glucose- en vetverbranding en het benutten van ketonen wanneer die aanwezig zijn. Het is dan voldoende om periodiek in ketose te gaan om deze flexibiliteit te onderhouden. In bepaalde situaties, zoals bij neurologische of psychische aandoeningen, is het essentieel om ketose langdurig te handhaven om de symptomen van het ziektebeeld onder controle te houden.^[12] Ondersteuning van de voedingstherapie met MCT-olie of exogene ketonen kan onderdeel zijn van de interventie.

Ketogeeninstituut.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: Louissette Blikkenhorst is eigenaar van het Ketogeen Instituut Nederland.

U vindt de bronvermelding op pagina 51 en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen daar inloggen.