

Wetenschappelijk bewijs leefstijlgeneeskunde

December 2019

Onder redactie van

Dr. Hanneke Molema

Dr. Marjan van Erk

Drs. Martijn van Winkelhof

Drs. Karine van 't Land

Prof. dr. Jessica Kiefte-de Jong



**LIFESTYLE
4HEALTH**

Nederlands Innovatiecentrum
voor Leefstijlgeneeskunde

Aan:

- De Bewindslieden van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport;
 - Zorginstituut Nederland: Commissie Zorgevaluatie en Gepast Gebruik ('Commissie Repping');
 - Sociaal Economische Raad: Commissie Sociale zekerheid en Gezondheidszorg, commissie Verkenning 'Betaalbaarheid Zorg';
 - Raad voor Volksgezondheid en Samenleving
 - Centraal Planbureau, 'Technische werkgroep Zorgkeuzes in Kaart 2020';
 - Rijksbrede werkgroep Brede Maatschappelijke Heroverweging 'Een toekomstbestendig zorgstelsel';
 - Wetenschappelijke Raad voor Regeringsbeleid, Projectgroep Houdbare zorg.
- Kopie: De vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de Tweede Kamer

Aan deze bundel hebben bijgedragen:

dr. Ben van Ommen (TNO), prof. dr. Hanno Pijl (LUMC), prof. dr. Wiepke Cahn (UMCUtrecht, Altrecht), dr. Jeroen Deenik (GGZ Centraal, Maastricht University), dr. Jeroen Maljaars (LUMC), dr. Paul van der Boog (LUMC), prof. dr. Kees van Laarhoven (Radboudumc), dr. Philip de Reuver (Radboudumc), prof. dr. Liesbeth van Rossum (Erasmus UMC), dr. Rogier Hoenders (Centrum integrale psychiatrie (CIP), Lentis), prof. dr. Dirkjan van Schaardenburg (Reade), dr. Suzan Wopereis (TNO), dr. Tobias Bonten (LUMC), dr. Rimke Vos (LUMC), prof. dr. Gerjan Navis (UMCG), prof. dr. Marcel Olde Rikkert (Radboudumc), dr. Roderik Kraaijenhagen (NIPED, Vital10), dr. Liesbeth Preller (Kenniscentrum Sport), prof. dr. Karien Stronks (Amsterdam UMC)

December 2019



De volgende organisaties verlenen hun morele steun aan deze bundel



Amsterdam Public Health
research institute



Diabetes
Fonds

ggz
CENTraal



UMC Utrecht
Hersencentrum



Radboudumc





Nederlands Innovatiecentrum voor Leefstijlgeneeskunde

- Lifestyle4Health

Dat leefstijl van groot belang is om gezond te zijn en te blijven, weten de meeste Nederlanders wel. Maar dat leefstijlinterventies effectief ingezet kunnen worden voor herstel of behandeling van ziekten is minder bekend. Daarom richten wij ons bij het Nederlands Innovatiecentrum voor Leefstijlgeneeskunde juist daarop, dat doen we onder de naam **Lifestyle4Health**. Lifestyle4Health streeft ernaar om de **ziektelast van leefstijl gerelateerde ziekten binnen 10 jaar met 50% te verminderen door leefstijlinterventies in de behandeling van deze ziekten een centrale plek te geven, samen met zelfzorg en regie op eigen gezondheid**. Het Nederlands Innovatiecentrum voor Leefstijlgeneeskunde is op 3 juli 2018 opgericht, op initiatief van TNO en LUMC. Vanaf het begin is het streven om eigen regie op gezondheid en leefstijlinterventies tot een van de centrale bouwstenen van de gezondheidszorg van morgen te maken. Het Nederlands Innovatiecentrum voor Leefstijlgeneeskunde is een open, nationaal platform dat verbindt, coördineert en impact vergroot, onder de naam Lifestyle4Health. Iedereen die wil en kan bijdragen aan het realiseren van de missie kan aansluiten.

Deze bundel is samengesteld onder redactie van Lifestyle4Health: dr. Hanneke Molema, dr. Marjan van Erk, drs. Martijn van Winkelhof en prof. dr. Jessica Kiefte-de Jong, en vanuit Amsterdam UMC drs. Karine van 't Land.

Aan deze bundel hebben bijgedragen: dr. Ben van Ommen (TNO), prof. dr. Hanno Pijl (LUMC), prof. dr. Wiepke Cahn (UMCUtrecht, Altrecht), dr. Jeroen Deenik (GGZ Centraal, Maastricht University), dr. Jeroen Maljaars (LUMC), dr. Paul van der Boog (LUMC), prof. dr. Kees van Laarhoven (Radboudumc), dr. Philip de Reuver (Radboudumc), prof. dr. Liesbeth van Rossum (Erasmus UMC), dr. Rogier Hoenders (Centrum integrale psychiatrie (CIP), Lentis), prof. dr. Dirkjan van Schaardenburg (Reade), dr. Suzan Wopereis (TNO), dr. Tobias Bonten (LUMC), dr. Rimke Vos (LUMC), prof. dr. Gerjan Navis (UMCG), prof. dr. Marcel Olde Rikkert (Radboudumc), dr. Roderik Kraaijenhagen (NIPED, Vital10), dr. Liesbeth Preller (Kenniscentrum Sport), prof. dr. Karien Stronks (Amsterdam UMC)

Alle bovenstaande experts zijn uitsluitend partieel verantwoordelijk voor hun bijdrage aangaande hun eigen (sub)specialisme.

Voor het opstellen van deze bundel hebben het Nederlands Innovatiecentrum voor Leefstijlgeneeskunde en bovenstaande experts geen financiële bijdragen ontvangen.



Inhoudsopgave

Samenvatting	7
1 Aanleiding	8
2 Bewijs voor meerwaarde van leefstijlgeneeskunde in behandeling van Type 2 Diabetes	11
2.1 Rol van leefstijl bij ontstaan van T2D	11
2.2 Rol van medicatie in de behandeling van T2D	11
2.3 Wetenschappelijke onderbouwing van de meerwaarde van leefstijlinterventies in de behandeling van T2D	12
2.4 Conclusie en discussie	14
3 Bewijs voor meerwaarde van leefstijlgeneeskunde in behandeling van andere ziekten	15
3.1 Hart- en vaatziekten en leefstijlgeneeskunde	15
3.2 Maag-darm-leverziekten en leefstijlgeneeskunde	16
3.3 Geestelijke gezondheidszorg en leefstijlgeneeskunde	19
3.4 Nierziekten en leefstijlgeneeskunde	23
4 Dementie en leefstijlgeneeskunde	26
4.1 Dementie in Nederland	26
4.2 Is de incidentie van dementie terug te dringen?	26
4.3 Kunnen leefstijlinterventies de incidentie van dementie terugbrengen?	27
4.4 Conclusie	27
5 Beschouwend en concluderend: kansen en uitdagingen voor de toekomst van leefstijlgeneeskunde	28
Referenties	31



Samenvatting

Voor u ligt de bundel Wetenschappelijk bewijs Leefstijlgeneeskunde. De directe aanleiding voor deze bundel is de politiek-bestuurlijke behoefte aan zicht op het wetenschappelijk bewijs voor het standpunt dat leefstijlgeneeskunde een belangrijke oplossingsrichting is voor de sterk toenemende ziektelast en zorgkosten. Om dit inzicht te geven, verkent deze bundel het wetenschappelijk bewijs voor de meerwaarde van leefstijlinterventies in de (curatieve) behandeling van diverse ziekten.

Het thema leefstijlgeneeskunde is relevanter en actueler dan ooit. Begin 2019 is een start gemaakt met leefstijl als onderdeel van de Zorgverzekeringswet (Zvw) door de introductie van de Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI). In de praktijk wordt nu gewerkt met drie bewezen interventies voor risicogroepen (selectieve preventie). Naast de interventies die nu onder de GLI al aangeboden en vergoed worden, is in toenemende mate bewijs voor (gecombineerde) leefstijlinterventies in geïndiceerde en zorg gerelateerde preventie. Dat wil zeggen dat deze interventies ziektelast en medicatiegebruik kunnen verminderen en de kwaliteit van leven kunnen verbeteren bij mensen met een chronische ziekte. Het zijn deze specifieke interventies waarover onder de noemer van 'leefstijlgeneeskunde' veel is en wordt gesproken. Veel aandacht gaat hierbij uit naar Type 2 Diabetes (T2D), hart- en vaatziekten (HVZ), en recent ook dementie.

In het Algemeen Overleg (AO) pakketbeheer in juni 2019 en in andere gremia gaven bewindslieden en beleidsmakers aan graag een overzicht van wetenschappelijk bewijs te zien voor het effect van leefstijlgeneeskunde, waarbij specifiek over T2D gesproken werd. Met meer zicht op de potentie en het effect leefstijlinterventies, kunnen zij met meer kracht en effectiviteit beleid opstellen voor de implementatie en opschaling van leefstijlgeneeskunde. Deze bundel met wetenschappelijk bewijs is in alle zorgvuldigheid samengesteld om dit inzicht in de effectiviteit van leefstijlgeneeskunde te verschaffen. Dit is bewerkstelligd met medewerking van een brede kring erkende deskundigen en academische opinieleiders, op initiatief van het Nederlands Innovatiecentrum voor Leefstijlgeneeskunde. Deze bundel biedt een breed palet aan goede, relevante en actuele studies die inzicht geven in de bijdrage van leefstijlinterventies aan de (curatieve) behandeling van diverse ziekten. De bundel is geen systematische review.

Deze bundel beschrijft dat, wat betreft T2D, het wetenschappelijk bewijs voor de meerwaarde van leefstijlinterventies in de behandeling van deze ziekte onmiskenbaar is. Kwalitatief goede studies tonen dat leefstijlinterventies remissie of reversie kunnen realiseren. Deze onderzoeken laten zien dat leefstijlinterventies voor veel mensen met T2D een hele belangrijke manier is om alle systemische afwijkingen die de ziekte veroorzaakt aan te pakken. Gezien de incidentie van ruim 150 nieuwe T2D-patiënten per dag en hoge zorgkosten, is het essentieel om in Nederland snel het remissiepotentieel te benutten dat leefstijlinterventies bieden. Naast T2D wordt ook voor andere ziekten in toenemende mate wetenschappelijk bewijs geleverd dat (combinaties van) leefstijlinterventies bijdragen aan remissie en/of reversie. Daarom vindt u in deze bundel ook een verzameling wetenschappelijke indicaties voor het remissie- en reversiepotentieel van leefstijlinterventies in de behandeling van HVZ, maag-darm-leverziekten (MDL), geestelijke aandoeningen en nierziekten. Bovendien gaat de bundel in op de potentie van leefstijlinterventies om de incidentie van dementie terug te dringen.

In het huidig en aankomend jaar staat het thema macrobetaalbaarheid van de zorg prominent op de bestuurlijke en politieke agenda. Met deze bundel hopen alle betrokkenen dat politiek-bestuurlijk Nederland het medische en financiële potentieel van leefstijlgeneeskunde ontdekt. We tonen de indicaties waarvoor voldoende bewijs bestaat om leefstijlgeneeskunde toe te passen. Verder laten we zien voor welke indicaties verder kwalitatief goed bewijs nodig is.



1 Aanleiding

Het thema leefstijlgeneeskundeⁱ is actueler en relevanter dan ooit. In de afgelopen twee jaar heeft leefstijl-geneeskunde in toenemende mate in de publieke, politiek-bestuurlijke, economische en wetenschappelijke belangstelling gestaan. Een bijvoorbeeld hiervan is een artikel in het Financieel Dagblad: “Leefstijlgenees-kunde nodig voor echte trendbreuk zorgkosten”¹. Een groeiende groep (aspirant-)medici, patiënten, publi-cisten en hoogleraren neemt het standpunt in dat leefstijlgeneeskunde een belangrijke oplossingsrichting is voor de sterk toenemende ziektelast en zorgkosten. In de Tweede Kamer heeft minister Bruins recent² benoemd dat er behoefte is aan zicht op wetenschappelijk bewijs voor dit standpunt, zodat bewezen effectiviteit geen vraag meer is, maar een antwoord. Dat is de directe aanleiding voor deze bundel.

Aandacht voor leefstijlgeneeskunde groeit

Begin 2019 is een start gemaakt met leefstijlinterventies als onderdeel van de Zvw, oor de introductie van de GLI met als eerste interventies het Cool-programma, SLIMMER en de Beweegkuur. Deze interventies zijn gericht op mensen met obesitas of overgewicht gecombineerd met T2D, risicofactoren voor HVZ of slaap-apnoe of artrose. Ze zijn gebaseerd op o.a. onderzoek in de Verenigde Staten (VS) en Finland. Van deze drie interventies is aangetoond dat zij de gezondheid kunnen verbeteren en het risico op het ontstaan van ziekten bij deze mensen verkleinen³. De GLI zet een goede eerste stap in Nederland met deze drie interven-ties. Opschaling naar grotere groepen en naar andere doelgroepen is de volgende stap. In de VS en in Finland is recent wetenschappelijk aangetoond dat leefstijlinterventies bij bijvoorbeeld prediabetes succesvol opgeschaald kunnen worden.

Naast deze bewezen interventies voor risicogroepen, is er in toenemende mate bewijs dat (gecombineerde) leefstijlinterventies bijdragen aan vermindering van ziektelast en medicatiegebruik en verbetering van kwaliteit van leven bij mensen met een chronische ziekte. Dit type interventie is nog niet opgenomen in het basispakket. En het zijn juist deze specifieke interventies waarover onder de noemer van ‘leefstijlgenees-kunde’ veel is en wordt gesproken. Zo heeft in het najaar van 2018 minister Bruins namens het kabinet het manifest Leefstijlgeneeskunde in ontvangst genomen. Dit manifest is ondertekend door meer dan 2.000 medici, hoogleraren, opinieleiders en een breed palet aan medische beroepsverenigingen en koepels. Daaropvolgend is in het NRC Handelsblad van 15 mei 2019⁴ door een groep medisch specialisten, hooglera-ren en economen betoogd dat met leefstijlgeneeskunde alleen al op de zorg van T2D jaarlijks twee miljard euro te besparen valt, nog los van het persoonlijke en medische leed. Gegeven de incidentie van ruim 150 nieuwe patiënten per dag à € 6.000,- per jaar en een remissiepotentieel van 40%, is het essentieel dat Nederland leefstijlinterventies bij T2D optimaal gaat inzetten. Eerder al heeft in het NRC Handelsblad⁵ (3 april 2018) een groep opinieleiders benadrukt dat het medische en financiële potentieel van remissie door (curatieve) leefstijlgeneeskunde niet beperkt hoeft te blijven tot T2D.

Recent is er ook veel aandacht geweest voor leefstijlgeneeskunde naar aanleiding van het in het NRC Handelsblad verschenen opinie artikel “Laten we de duurste ziekte aanpakken – dementie”⁶. In dit artikel pleiten 67 experts ervoor dat meer aandacht uit moet gaan naar dementiepreventie, met een economisch besparingspotentieel van circa 2 miljard euro per jaar. Preventie van dementie kan ook het bijeffect zijn van preventie van T2D en HVZ, want voor een groot deel komen de werkzame interventies (gezondere voeding, meer bewegen) overeen. Gelet op de omvang van de ziekte dementie lichten wij in deze bundel tevens toe wat het wetenschappelijke bewijs is voor leefstijlgeneeskunde bij dementie.

i) Als gedefinieerd door ZonMw in de subsidieoproep leefstijlgeneeskunde <https://www.zonmw.nl/nl/subsidies/openstaande-subsidieoproepen/detail/item/subsidieoproep-leefstijlgeneeskunde/>



In alle aandacht voor leefstijlgeneeskunde komt telkens het potentieel substantiële financiële besparingsvermogen naar voren. Het is belangrijk dat Nederland zowel het medische als financiële potentieel van leefstijlgeneeskunde specifiek maakt en formeel bewijst in onderzoek alvorens het te kunnen benutten. Te meer omdat leefstijlgeneeskunde naadloos aansluit op de doelstellingen van het kabinet, in het bijzonder van de bewindslieden van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS): zelfmanagement, preventie, e-health, substitutie door 1e of 0e lijn, kostenbeheersing (dure) farmacotherapie, macrobetaalbaarheid van de zorg en betere kwaliteit van leven.

Leefstijlgeneeskunde staat op de politieke agenda

In het huidige en aankomend jaar staat het thema macrobetaalbaarheid van de zorg prominent op de bestuurlijk en politieke agenda. In 2018 heeft Nederland voor het eerst €100 miljard (mld) aan zorg uitgegeven (CBS definitie)⁷. Mede daarom heeft het Kabinet de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR), Sociaal-Economische Raad (SER) en de Tweede Kamer gevraagd om input en suggesties⁸ om de zorg betaalbaar te houden. Ook loopt er een kabinetsbreed onderzoek 'Brede Heroverweging Betaalbare Zorg'⁹. Tenslotte hebben de ministers van VWS en het ministerie van Financiën (Fin) een werkgroep ingesteld onder leiding van o.a. het CPB: Zorgkeuzes in kaart¹⁰. Leefstijlgeneeskunde is onlosmakelijk verbonden met de gewenste macrobetaalbaarheid van de zorg. Deze bundel is daarvoor het eerste bewijs en dient dan ook als input voor bovenstaande commissies.

In het AO pakketbeheer in juni 2019² en in andere gremia gaven bewindslieden en beleidsmakers recent aan graag een overzicht van wetenschappelijk bewijs te zien voor het effect van leefstijlgeneeskunde op T2D. Aan de hand daarvan kunnen zij met meer kracht en effectiviteit beleid opstellen voor de implementatie en opschaling van leefstijlgeneeskunde. Sterker, Minister Bruins heeft in het betreffende AO Pakketbeheer de toezegging gedaan om het thema leefstijlgeneeskunde namens de Tweede Kamer in zijn overleg met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) te agenderen. Daarbij stelde hij dat er behoefte bestaat aan meer zicht op wetenschappelijk bewijs van leefstijlgeneeskunde. Echter, niet alleen voor T2D is een overzicht nodig van het wetenschappelijk bewijs. We ondersteunen hier met helderheid over het bewijs ook de discussie over leefstijlgeneeskunde en leefstijlinterventies in de curatieve zorg voor andere leefstijl gerelateerde ziekten en voor preventie van dementie.

Om de Minister, zorgverzekeraars en verschillende commissies van dienst te zijn is in alle zorgvuldigheid deze bundel met wetenschappelijk bewijs samengesteld. Dit is gedaan met medewerking van een brede kring erkende deskundigen en academische opinieleiders, op initiatief van het Nederlands Innovatiecentrum voor Leefstijlgeneeskunde. We hebben deze bundel samengesteld omdat wij begrijpen dat kennis, ervaring, 'practice based medicine' en 'real life medicine' moet worden bevestigd via 'evidence based' wetenschappelijk bewijs. Hiertoe verkent deze bundel het wetenschappelijk bewijs voor de meerwaarde van leefstijlinterventies in de (curatieve) behandeling van diverse ziekten. De bundel is echter geen systematische review.

Opbouw van deze bundel

Deze bundel beschrijft de inzichten vanuit een breed palet aan relevante, goede en actuele studies. Hoofdstuk 2 gaat specifiek in op het wetenschappelijk bewijs voor de meerwaarde van leefstijlinterventies in remissie of reversie van T2D. Voor meer ziekten wordt echter in toenemende mate wetenschappelijk bewijs geleverd dat (combinaties van) leefstijlinterventies bijdragen aan remissie en reversie. Daarom vindt u in hoofdstuk 3 een verzameling van wetenschappelijke indicaties voor de meerwaarde van leefstijlinterventies in de behandeling van HVZ, MDL, psychische aandoeningen en nierziekten.



In hoofdstuk 4 besteden wij aandacht aan het voorkomen of uitstellen van dementie door leefstijl-interventies. Wij sluiten deze bundel af door in hoofdstuk 5 de kansen en uitdagingen voor de toekomst van leefstijlgeneeskunde te benoemen.

Uw vragen over de mogelijkheden van leefstijlgeneeskunde zijn welkom bij het Nederlands Innovatie-centrum voor Leefstijlgeneeskunde.



2 Bewijs voor meerwaarde van leefstijl-geneeskunde in behandeling van Type 2 Diabetes

2.1 Rol van leefstijl bij ontstaan van T2D

Diabetes Mellitus Type 2, ofwel Type 2 Diabetes (T2D) is een 'systeemziekte' die wordt veroorzaakt door de wisselwerking tussen erfelijke aanleg en onze manier van leven. Verkeerde eetgewoontes, te weinig beweging, te veel stress en te weinig slaap veroorzaken ontregeling van de stofwisseling, met name bij die mensen die daar genetisch gevoelig voor zijn. Wanneer zij meer eten dan nodig is, veroorzaakt de groeiende vetvoorraad bij hen een chronisch, laaggradig ontstekingsproces. Lichamelijke inspanning remt het ontstekingsproces; te lang (stil) zitten is daarom niet goed. Te veel stress en te weinig slaap werken eveneens ontstekingsbevorderend.

De ontsteking die optreedt door een ongezonde leefstijl verstoort de werking van insuline. Insuline is van essentieel belang voor transport van glucose, vet en eiwit vanuit de bloedbaan de weefsels in. Als insuline minder goed werkt zullen die stoffen in het bloed blijven en stijgt (onder andere) de bloedglucoseconcentratie. Insuline heeft nog meer functies, naast de opname van voedingsstoffen in weefsels, met potentieel negatieve gevolgen. Zo stimuleert het de nieren tot vasthouden van zout en het activerende zenuwstelsel. Daarnaast stimuleert insuline de groei en vermenigvuldiging van (beschadigde) cellen en de vorming van vet uit glucose in de lever. Bij T2D blijven deze functies van insuline relatief intact, terwijl vooral de glucose-stofwisseling ongevoelig wordt voor insuline.

Glucose is de belangrijkste prikkel voor insulineproductie. Als de glucoseconcentratie stijgt, neemt de insulineproductie, en daarmee de insulineconcentratie in het bloed, toe. Gelet op de functies van insuline, leidt een hoge insulineconcentratie tot vasthouden van zout en activatie van het zenuwstelsel, hetgeen de bloeddruk verhoogt. Daarnaast leidt de vermenigvuldiging van beschadigde cellen tot een verhoogde kans op kanker. Bovendien stimuleert een hoge insulineconcentratie de vorming van vet uit glucose en de opslag van vet in vetweefsel. Als er onder deze omstandigheden meer voedsel ingenomen blijft worden dan nodig, blijft de vetvoorraad intact of groeit die zelfs, waarmee ook de ontsteking blijft bestaan. Als de voeding bovendien veel suiker en zetmeel bevat, wordt de situatie nog complexer. Deze stoffen worden namelijk efficiënt door de darm in glucosemoleculen gesplitst. Aangezien het lichaam reeds ongevoelig is voor insuline wat betreft de verwerking van glucose, zal bij de hoge glucosespiegels de insulineconcentratie in het bloed nog verder stijgen. Dat laatste verhoogt de bloeddruk, de nieuwvorming en opslag van vet en de kans op kanker. Uiteindelijk is de chronisch verhoogde insulineconcentratie te veel voor de insuline producerende alvleesklier en sterven de 'beta-cellen', die insuline aanmaken. Dit is wanneer een T2D-patiënt zijn of haar toevlucht moet nemen tot insuline injecties.

Samenvattend geldt dat overmatige en verkeerde voeding en gebrek aan beweging ten grondslag liggen aan T2D en de complicaties die daarmee samenhangen, in samenspel met genetische aanleg. Chronische stress en gebrek aan slaap dragen ook sterk bij^{11,12,13}.



2.2 Rol van medicatie in de behandeling van T2D

Hoewel alle (inter)nationale richtlijnen voor de behandeling van T2D aanpassing van leefstijl als eerste stap aanbevelen, is die aanbeveling inhoudelijk vaak slecht gedefinieerd. In de praktijk vertrouwen dokter en patiënt op medicatie, te weten metformine, een sulphonylureum (SU) preparaat en insuline (in die volgorde geadviseerd). De medicatie is gericht op de symptomen van de ziekte, namelijk het beheersen van de glucose- en/of insuline-concentraties. Specifiek voor oudere patiënten weten we, dat wanneer de behandeling alleen gericht is op een strakke beheersing van glucose of insuline, dit bij deze groep dat vaak meer kwaad doet dan goed^{14,15,16}. Daarom is bij oudere patiënten met T2D steeds meer aandacht voor overbehandeling door medicatie. Veel patiënten met T2D moeten naast genoemde medicatie andere medicijnen gebruiken voor correctie van de bloeddruk en van de hoge concentraties van vetten in hun bloed. In samenhang met de hoge glucoseconcentraties leiden die afwijkingen tot een verhoogde kans op een kettingreactie aan medisch leed: HVZ, beschadiging van het netvlies met mogelijk blindheid, beschadiging van de nieren en zenuwen, depressie, amputatie en dementie. Wanneer één van die complicaties optreedt, volgt vaak tevens een medicamenteuze behandeling.

Geen van de medicijnen pakt de onderliggende oorzakelijke processen aan, die in stand worden gehouden door de manier van leven van de patiënt. Door leefstijlinterventies, al dan niet in combinatie met medicatie, een plaats te geven in de behandeling van T2D is het mogelijk om de oorzaak aan te pakken en het ziekteproces stop te zetten of zelfs om te keren.

2.3 Wetenschappelijke onderbouwing leefstijlgeneeskunde bij T2D

In toenemende mate wordt onderzoek gedaan naar de meerwaarde van leefstijlinterventies in de behandeling van T2D, waarbij steeds meer studies leefstijlinterventies inzetten om remissie (= HbA1c level < 48 mmol/mol en géén medicatiegebruik gedurende ≥ 1 jaar) of reversal (HbA1c level < 53 mmol/mol met verminderd medicatiegebruik gedurende ≥ 1 jaar) te realiseren. In onderstaand overzicht vatten wij een aantal van de belangrijkste studies samen. Wij hebben gekozen voor 'gold standard' studies met een looptijd van minimaal 2 jaar, minimaal 100 personen in de interventiegroep en een vorm van controlegroep.

- De grootste studie, zowel in omvang als in tijdsduur, uitgevoerd met mensen met T2D was de lookAHEAD-studie¹⁷. Hier was het eindpunt echter geen remissie of teruggang van T2D, maar dood of aandoeningen door HVZ. De studie, gedaan met ruim 2.500 deelnemers in de interventiegroep en evenveel deelnemers in de controlegroep, werd na bijna 10 jaar voortijdig beëindigd omdat niet aangetoond kon worden dat er bij de interventiegroep minder HVZ-gevallen waren dan in de controlegroep. De interventiegroep kreeg een laag calorisch dieet (<30% vet, >15% eiwit), met het eerste halfjaar wekelijkse diëtisten ondersteuning, waarna dit langzaam minder werd. De tijdscurve van zowel lichaamsgewicht als HbA1c (de belangrijkste parameter van diabetes) liet gedurende de eerste één of twee jaar een daling zien, waarna de interventie- en controlegroepen langzaam naar elkaar toe groeiden. Blijkbaar was de calorische reductie in deze studie niet langdurig vol te houden.
- De DIRECT-studie van Shai was gericht op gewichtsverlies bij een laag vet, een mediterraan (35% vet) of een laag koolhydraat dieet, bij 272 obese mannen, gedurende 2 jaar¹⁸. Bij de subgroep van diabetici was het opvallend dat de glucose gerelateerde bloedwaarden (glucose, insuline en Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; HOMA-IR) na 2 jaar bij het mediterrane dieet het laagst waren. Daarbij dient aangetekend te worden dat het laag koolhydraat dieet initieel bestond uit 20 gram koolhydraat maar in de loop van de studie verhoogd werd tot 120 gram.



- De meest gezaghebbende studie is de DiRECT-studie (niet te verwarren met de eerder genoemde DiRECT-studie), een nog lopende studie waarvan nu de resultaten tot en met het tweede jaar zijn gepubliceerd^{19,20}. De studie volgt 298 diabetici (149 in de interventie groep en 149 controle). De interventie bestaat uit een laag calorische (850 kilocalorieën; kcal) maaltijdvervanger gedurende 3-5 maanden gericht op gewichtsverlies (streven -15 kg), gevolgd door een geleidelijke herintroductie van een gezond dieet. Na twee jaar is ruim een derde van de deelnemers nog steeds in remissie, waarbij van diegenen die 15 kg of meer lichaamsgewicht verloren, meer dan 85% in remissie bleef. Deze studie laat dus zien dat gewichtsverlies een zeer belangrijke parameter is in remissie van T2D.
- Het effect van een mediterrane dieet op diabetes is o.a. onderzocht door Esposito²¹. Ruim 100 recent gediagnosticeerde diabetici kregen gedurende 4 jaar een mediterrane dieet, en werden vergeleken met ruim 100 T2D-patiënten op een laag vet dieet. De belangrijkste uitkomst van dit onderzoek is dat personen met het mediterrane dieet gemiddeld pas 4,8 jaar ná de interventieperiode T2D medicatie nodig hadden, terwijl dit voor het laag vet dieet na 2,8 jaar was. Een meta-analyse van het effect van alle mediterrane diëten op T2D bevestigde dit beeld²².
- Ook de PrediMed studie – met bijna 7.500 deelnemers verdeeld over 2 mediterrane diëten en een laag vet dieet, gedurende bijna 5 jaar – heeft naar diabetes incidentie gekeken: van de 3.541 niet-diabeten aan de start van de studie kregen relatief minder mensen diabetes vanuit de mediterrane dieet groep dan vanuit de laag vet controlegroep²³.
- Het zogenaamde ketogene dieet is een voedingsinterventie met een bijzonder laag percentage koolhydraten, waardoor vanuit de vetzuren ketonen gevormd worden. Dit is dus een extreme vorm van koolhydraatarme voeding. Recent zijn door het bedrijf VirtaHealth de 2-jaarsdata gepubliceerd van een lopende studie uitgevoerd bij 262 deelnemers en 82 ‘usual care’ controles. Na twee jaar werd 58% reversie en 18% remissie geconstateerd in de interventiegroep, ten opzichte van 0% reversie en remissie in de controlegroep²⁴.

Naast deze ‘gold standard’ studies gericht op remissie of reversie van T2D zijn er een paar opvallende studies die moeite waard om aanvullend in deze bundel te benoemen:

- Een studie naar gecombineerde fysieke training en verandering in voeding door Ried-Larsen²⁵. In deze in 2019 gepubliceerde RCT ontvingen alle 100 deelnemers – mensen met T2D (niet-insuline afhankelijk) – standaard zorg. Deelnemers in de interventiegroep (N=50) kregen een aanvullend leefstijlprogramma: 5-6 keer per week intensieve fysieke training (30-60 minuten) en gepersonaliseerd voedingsadvies (gericht op reductie van Body Mass Index (BMI) tot ≤ 25 kg/m²). Na 12 maanden stopte de interventie; deelnemers zijn 2 jaar gevolgd. Uit het onderzoek bleek dat bij 23% van de deelnemers in de interventiegroep sprake was van remissie versus 7% van de deelnemers in de controlegroep.
- Implementatieonderzoek in de context van de Nederlandse gezondheidszorg dat voldoet aan de ‘gold standard’ ontbreekt. Dat maakt dat we de kosten en baten nog niet goed kunnen bepalen. Veelbelovend is de recente publicatie over de pilot van KeerDiabetes2Om in de BMJ²⁶. Uit dit pilotonderzoek blijkt dat 49% van de deelnemers een halfjaar na deelname minder diabetesmedicatie gebruikte en ook de lange-termijnbloedsuikerspiegel (HbA1C) daalde significant. Daarnaast hadden deelnemers na 6 maanden een lager gewicht, kleinere tailleomvang en meer energie. Aanvullend heeft zorgverzekeraar VGZ de declaratiegegevens van 259 deelnemers aan KeerDiabetes2Om vergeleken met patiënten die niet hebben deelgenomen aan KeerDiabetes2Om²⁷. Hieruit blijkt dat 62% van de deelnemers na 12 maanden minder of geen diabetesmedicatie declareert (in de reguliere zorg is dit 7%). Dit komt doordat deelnemers door gezondere bloedwaarden minder medicijnen hoeven te gebruiken. Zo declareert 78% van de deelnemers na 12 maanden geen insuline meer.



- In veel studies krijgt het voorkomen van T2D ook aandacht. De klassieke leefstijlgeneeskundestudie in dit verband is al in 2002 gepubliceerd²⁸. Ruim 3.000 personen met prediabetes werden behandeld met metformine, leefstijl (7% gewichtsverlies, en 150 minuten lichamelijke beweging per week) of behoorde tot de controlegroep. Na 2,8 jaar was de T2D-incidentie 11% in de controlegroep, 7,8% in de metformine groep en 4,8% in de leefstijlgroep. Deze studie toonde daarmee aan dat de gecombineerde leefstijlinterventie de meest effectieve manier was voor het voorkomen van T2D.

2.4 Conclusie en discussie

Uit de gepresenteerde wetenschappelijke studies mag worden geconcludeerd dat leefstijlinterventies een belangrijk onderdeel kunnen zijn van de behandeling van T2D. De studies laten zien dat een aanzienlijk deel van T2D-patiënten door het aanpassen van hun leefstijl minder of geen medicatie hoeven te gebruiken, omdat hun bloedwaarden gezond(er) zijn. Deze resultaten worden niet behaald met medicatie. Leefstijlinterventies zijn dus voor veel mensen een effectieve behandelstrategie en substitueren daarmee medicatie. Leefstijlinterventies kunnen T2D tevens voorkomen. Bij onvoldoende effect van leefstijlinterventies op het verloop van de ziekte T2D dienen farmacotherapie en/of bariatric overwogen te worden.

De verschillende studies maken bovendien duidelijk dat er niet één standaard leefstijlinterventie of -programma is dat voor T2D-patiënten leidt tot remissie of reversie. Van persoon tot persoon verschilt wat de beste leefstijlbehandeling is. Wat werkt of past bij de ene persoon is namelijk niet noodzakelijk ook de beste aanpak voor een ander. Dit wordt enerzijds bepaald door het diabetes subtype²⁹ en anderzijds door persoonlijke en contextuele factoren zoals gezondheidsvaardigheden, mentale gezondheid, werk, financiële situatie en persoonlijke voorkeuren³⁰. Het is dus nodig om leefstijlinterventies, zoals de huidige GLI, gepersonaliseerd aan te bieden. Dit personaliseren vraagt om allerlei persoonlijke data en gegevens. Dit laatste maakt ook duidelijk dat e-health toepassingen, zoals een bloedglucosemeter en andere manieren van zelfmonitoring, kunnen bijdragen aan leefstijlinterventies/programma's.

Tot slot kan worden gesteld dat specifieke leefstijlinterventies een hele belangrijke manier zijn om alle systemische afwijkingen aan te pakken die T2D veroorzaken. Daarin staan voeding en beweging centraal. Naar voeding is het meeste onderzoek van goede kwaliteit gedaan. Dit onderzoek toont aan dat minder, en vooral anders eten het fundament van de leefstijlbehandeling moet zijn met als doel remissie of, indien niet haalbaar, reversie van T2D. Inbouwen van beweging in de dagelijkse bezigheden is een tweede stap, maar is nog minder uitgebreid onderzocht. Onderzoek naar het effect van andere aspecten van leefstijl (stress en bioritme/slaap) op remissie of reversie is nog van onvoldoende kwaliteit.



3 Bewijs voor meerwaarde van leefstijlgeneeskunde in behandeling van andere ziekten

3.1 Hart- en vaatziekten en leefstijlgeneeskunde

Veel leefstijl gerelateerde chronische aandoeningen, waaronder T2D, leiden bij progressie van de aandoening tot HVZ. Sterfte aan HVZ is, naast sterfte aan kanker, een van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd. De kosten gerelateerd aan de zorg van HVZ zijn omvangrijk. In 2015 bedragen de kosten van HVZ € 11,6 mld³¹, bijna 14% van de totale zorgkosten.

Wetenschappelijke onderbouwing leefstijlgeneeskunde bij HVZ

Het goede nieuws is dat door leefstijlinterventies grote winst valt te behalen voor mensen met (risico op) HVZ.

- Fysiek actieve individuen hebben bijvoorbeeld een 28% lagere kans op het ontwikkelen van een hartinfarct^{32,33}. Dezelfde studie laat zien dat beïnvloedbare risicofactoren, zoals fysieke activiteit, roken en overgewicht, 90% van het risico op een hartinfarct bepalen. Dertig jaar geleden liet een studie al zien dat het beïnvloeden van deze risicofactoren door een leefstijlprogramma met als aangrijpingspunten beweging, voeding, rookstop en stressmanagement na 1 jaar al gunstige effecten heeft op de progressie van aderverkalking. De effecten waren 5 jaar later verder toegenomen^{34,35,36,37}. Een recent onderzoek onder vrouwen met een verhoogd risico op arterosclerose (aderverkalking) toont dat wanneer de vrouwen de voedingsrichtlijn goed opvolgden het risico op het ontwikkelen van HVZ en het risico op sterfte (aan HVZ) aanzienlijk lager is ten opzichte van vrouwen die die zich niet aan de voedingsrichtlijn hielden³⁸. Een gezonde leefstijl draagt dus duidelijk bij aan preventie van HVZ.
- Bovendien zijn er veel wetenschappelijke indicaties dat leefstijlgeneeskunde bij kan dragen aan remissie en curatie van HVZ. Zo liet een meta-analyse een betere overleving (52% verlaagde kans op overlijden) en een vermindering van het aantal nieuwe cardiale incidenten (38% reductie) zien voor patiënten die multimodale hartrevalidatie gevolgd hadden³⁹. Bij multimodale revalidatie wordt aan meerdere leefstijlfactoren tegelijk gewerkt. Voor mensen met perifeer vaatlijden, of ziekte van de vaten in het hele lichaam, is een beweeginterventie zeer effectief. Het is aangetoond dat patiënten met perifeer vaatlijden door te bewegen dotterbehandelingen en/of operaties kunnen voorkomen. Tegenwoordig is bewegen de basis van de behandeling. Ook voor mensen met stabiele angina pectoris zijn er duidelijke aanwijzingen dat een beweeginterventie net zo effectief of misschien wel effectiever is dan een dotterbehandeling in het voorkomen van nieuwe hartinfarcten of cardiale interventies^{40,41}.
- Bewegen verbetert de zogenaamde lichaamssamenstellingsmaten. Fysieke activiteit draagt bij aan een afname van de totale vetmassa en het vet rond de organen, wat de kans op het ontwikkelen van zowel T2D en HVZ verlaagt⁴². Het belang van verbetering in lichaamssamenstellingsmaten wordt duidelijk uit de Swedish Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis (LBA) Study⁴³. Deze studie laat zien dat lichaamssamenstelling een belangrijke voorspeller is voor 'arteriële stijfheid van de halsslagader'.



- Een recente studie onder volwassenen met overgewicht of obesitas en HVZ toont het belang van leefstijlverandering voor secundaire preventie⁴⁴. Deze studie laat zien dat de meest effectieve interventie een combinatie was van eerst van 8-10 weken een laag calorisch dieet met interval training gevolgd door 40 weken een combinatie van een voedingsinterventie (hoog eiwit/laag glycemisch dieet) en beweeginterventie (interval training 2x per week). Dit laatste zorgde voor een blijvend effect. Gemeten resultaten waren verbetering van de fysieke fitheid, gewicht en ontstekingsfactoren. Dit is ook de conclusie van een systematische review van Preventive US Task Force⁴⁵. Deze review laat zien dat gezonde voeding en voldoende bewegen een gunstig effect hebben op risicofactoren voor HVZ, ook bij mensen met een laag risico. Het blijkt dat leefstijlaanpassing vrijwel geen schadelijke bijwerkingen heeft. De review laat verder zien dat sprake is van een dosis-response effect, wat betekent dat een hogere intensiteit leidt tot een grotere verbetering van de gezondheid.
- De meeste risicofactoren gerelateerd aan HVZ verbeteren gedurende een intensieve leefstijlinterventie van 3 maanden, zoals bij hartrevalidatie. Helaas is terugval naar een ongezonde leefstijl, nadat de intensieve behandeling stopt veelvoorkomend. Logischerwijs is duurzame gedragsverandering, geïntegreerd in het gehele behandelplan, gunstiger voor een langdurig effect⁴⁶. Het publiek-private BENEFIT-programma⁴⁷ speelt hierop in door mensen te stimuleren en te motiveren met interventies en methoden die zowel de intrinsieke motivatie verhogen alsook de omgeving positief beïnvloeden.

Conclusie en discussie

Er is ruimschoots bewijs dat leefstijlinterventies van groot belang zijn in de behandeling van HVZ. Interventies gericht op onder meer voeding, beweging, stoppen met roken kunnen het risico op HVZ verlagen en de gezondheid van mensen met HVZ bevorderen. Deze voordelen van leefstijlinterventies zijn vastgesteld tijdens decennia van onderzoek. De aandacht van onderzoek dient nu uit te gaan naar wat de optimale intensiteit, duur en samenstelling van interventies is voor diverse subgroepen van mensen met HVZ (bijvoorbeeld vrouwen en patiënten met multiproblematiek), om zo optimaal mogelijke effect te behalen. Zo concludeert ook een recente Cochrane review dat meer studies nodig zijn naar de bewijskracht van een mediterraan dieet op HVZ, omdat de bestaande bewijskracht nog op kleine studies gebaseerd is. Gezien de veelbelovende studies enerzijds en de omvang van het probleem anderzijds is het van groot belang dat het potentieel van cardiovasculaire leefstijlgeneeskunde spoedig meer ruimte krijgt, met solide verdere onderbouwing.

3.2 Maag-darm-leverziekten en leefstijlgeneeskunde

Leefstijl speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van verschillende ziekten in het maag-darmstelsel en de lever. Bovendien leiden deze ziekten op hun beurt weer tot andere ziekten. We bespreken in deze paragraaf enkele ziekten in het maag-darmstelsel en de lever. Ook geven we inzicht in enkele veelbelovende onderzoeken naar de invloed van leefstijl bij deze aandoeningen. Want er is steeds meer onderzoek naar de rol van leefstijl bij behandeling van maag-darm-leverziekten.

Wetenschappelijke onderbouwing leefstijlgeneeskunde bij maag-darmaandoeningen

Het prikkelbare darm syndroom (PDS) is een van de meest voorkomende maag-darmproblemen. Het wordt gekenmerkt door episodes van buikpijn en een veranderd ontlastingspatroon. Kenmerkend voor PDS is dat klachten aanwezig zijn zonder dat hier aantoonbare onderliggende lichamelijke oorzaken voor te vinden zijn. Daarmee behoort PDS tot de zogenaamde functionele maag-darmproblematiek. Het is bekend dat de volgende factoren PDS kunnen verergeren of uitlokken⁵⁰:

- Lage inname van vezels en vocht
- Weinig beweging
- Stress
- Recent doorgemaakte maag-darminfectie



- Studies tonen dat naast het voorschrijven van vezelrijke voeding, aanvullende leefstijlinterventies mogelijk effectief zijn in de behandeling van PDS. Zo heeft een studie onder 102 patiënten met PDS laten zien dat het verhogen van lichamelijke activiteit onder begeleiding van een fysiotherapeut leidt tot minder klachten bij PDS⁵¹. Ook zijn er aanwijzingen dat het reduceren van de inname van zogenaamde FODMAPs de symptomen van PDS kunnen verminderen. FODMAP is een verzamelnaam voor koolhydraten die slecht of beperkt worden opgenomen in de dunne darm. Zo liet een meta-analyse van 9 gerandomiseerde studies zien dat een voedingsinterventie met lage FODMAP-inname ten opzichte van hoge FODMAP inname en andere voedingsinterventies de symptomen van PDS kunnen verminderen. Het is echter nog onvoldoende onderzocht wat de toegevoegde waarde van deze voedingsinterventie is bovenop de gebruikelijke behandeling van PDS (zoals ook optimale vocht en vezelinname).

Een andere veel voorkomende aandoening is galsteenlijden. Vijf tot 20% van de Nederlandse bevolking krijgt tijdens het leven deze aandoening, die gepaard gaat met aanvallen van hevige buikpijn. Overgewicht is een belangrijke risicofactor van galsteenlijden. De eerste keus van behandelen van gecompliceerd galsteenlijden (een ontsteking van de galblaas, galsteen gerelateerde alveesklierontsteking) is momenteel het chirurgisch verwijderen van de galblaas, cholecystectomie. In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 24.000 mensen de galblaas verwijderd. Het heeft uiteraard nadelen om een cholecystectomie te ondergaan. Zoals bij elke operatie is er kans op complicaties. Het herstel na een ongecompliceerde operatie duurt tot 10 weken. De operatie en de opname kosten circa €4.000. Patiënten die werken moeten enige tijd verzuimen, wat leidt tot extra maatschappelijke kosten en productieverlies van ca. €2.400. Verder zijn er aanwijzingen dat het verwijderen van de galblaas het normale galmetabolisme zodanig verstoort, dat patiënten een verhoogd risico lopen om andere ziekten te ontwikkelen, zoals Niet Alcoholische Leververvetting (NAFLD)⁵³. De vraag is of een operatie een goede oplossing is voor de klachten van galsteenlijden. MDL-chirurgen evalueren de operatie op dit punt kritisch. Tot 40% van de patiënten ervaart na een jaar nog steeds of weer buikpijnklaarten. Deze klachten lijden vaak tot verder verzuim van het werk en tot nieuwe zorgvragen.

- Galsteenlijden heeft een duidelijke leefstijlcomponent. De aandoening komt tot zeven keer vaker voor bij vrouwen met obesitas. Paradoxaal genoeg verhoogt het volgen van crashdiëten het risico op galsteenlijden verder. Een gezond dieet van onbewerkte, vezelrijke voeding beschermt tegen galsteenlijden, evenals regelmatig bewegen⁵⁵. In een studie van het Radboudumc, gepubliceerd in The Lancet, is een nieuwe benadering van galsteenlijden vergeleken met usual care⁵⁶ (Nederlandse vertaling in NTvG⁵⁷). In de nieuwe benadering werd alleen een geselecteerde groep patiënten geopereerd, met hevige en langdurige aanvallen van buikpijn in een goed omschreven buikgebied met uitstraling naar de rug. Een jaar later ervoeren patiënten nog steeds vaak buikpijn, zonder dat op dit punt een significant verschil bestond tussen de usual care groep en de groep met de nieuwe benadering. Patiënten in de groep met de nieuwe benadering ondergingen echter significant minder vaak een cholecystectomie. Wat leert ons dit over leefstijlgeneeskunde bij galsteenlijden? Terughoudend zijn met opereren is een belangrijke eerste stap. Meer onderzoek naar het effect van leefstijlinterventies lijkt nu aangewezen. Is het mogelijk om galsteenlijden actief te voorkomen of te beïnvloeden met leefstijlinterventies? Deze vraag is leidend in opkomend onderzoek rond innovatief klinisch handelen⁵⁸.

NAFLD is een stapeling van vet in de lever en kan leiden tot leverontsteking (NASH) en leverkanker. NAFLD speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van obesitas en daaraan gerelateerde ziekten. Hoewel NAFLD veelal geen symptomen geeft, wordt geschat dat 90% van de mensen met obesitas NAFLD heeft. Bij NAFLD is er sprake van een verstoorde vet- en/of suikerstofwisseling. Hierdoor vergroot NAFLD het risico op T2D en HVZ. NAFLD is veelal het gevolg van ongezonde leefstijl met weinig lichamelijke activiteit⁵⁹.



- De basis van de behandeling van NAFLD is een verandering in leefstijl met focus op gewichtsafname door caloriebeperkte voeding en meer lichaamsbeweging. Daarnaast zijn er wetenschappelijke aanwijzingen dat het volgen van een mediterraan dieet of een laag vet dieet kan leiden tot afname van de vetstapeling in de lever^{60,61}. Beide diëten leidden tot een verbetering van de NAFLD. Echter, het mediterraan dieet had een hogere compliance en was dus makkelijker vol te houden voor de patiënten dan het laag vet dieet (88% versus 64%, $p=0.048$).

Tenslotte heeft leefstijlgeneeskunde potentie bij chronisch inflammatoire darmaandoeningen (IBD) zoals de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa. IBD wordt gekenmerkt door een chronische ontsteking in de darmen. Hoewel sommige IBD-patiënten een vorm van (tijdelijke) glutengevoeligheid rapporteren bij opvlamming van de ontsteking⁶², dient de aandoening IBD niet verward te worden met de aandoening coeliakie, dat zich kenmerkt door een auto-immuunreactie op de dunne darm als gevolg van gluteninname. In Nederland hebben ruim 80.000 mensen IBD. De exacte oorzaak van IBD is niet bekend maar factoren zoals het immuunsysteem, erfelijkheid, stress en roken lijken een rol te spelen. Ook lijken specifieke voedingspatronen geassocieerd te zijn met het ontstaan van IBD en een ernstiger verder verloop van de ziekte⁶³. De behandeling van IBD bestaat veelal uit ontstekingsremmende medicijnen en soms uit het operatief verwijderen van het ontstoken gedeelte van de darm.

- De beschikbare studies over leefstijlinterventies in de behandeling van IBD tonen aan dat een aanpassing van voeding door onder andere het verminderen van verzadigd vet, dierlijk eiwit, gecombineerd met verhoogde inname van fruit en groenten en zelfs het verminderen van FODMAPs kan leiden tot zowel het induceren als het onderhouden van remissie bij IBD-patiënten⁶⁴. Echter, de kwaliteit van de studies en de compliance bij volwassenen is beperkt.

Conclusie en discussie

Een aantal veelvoorkomende maagdarmaandoeningen houden verband met overgewicht en beperkte lichamelijke activiteit, te weten PDS, galsteenlijden en NAFLD. Daarom is naar verwachting veel winst te behalen met leefstijlgeneeskunde. Naast het stimuleren van gewichtsverlies bij overgewicht en het verhogen van lichamelijke activiteit, lijken specifieke voedingspatronen zoals lage inname van FODMAPs of het mediterraan dieet ook een bijdrage te kunnen leveren op het verminderen of zelfs remissie van maagdarmproblemen. Het is echter nog onvoldoende duidelijk wat de toegevoegde waarde is van deze interventies boven de gebruikelijke zorg. Het is van belang om dit verder te onderzoeken in goed ontworpen gerandomiseerde interventies studies.



3.3 Geestelijke gezondheidszorg en leefstijlgeneeskunde

De geestelijke ziektelast is groot en onder andere het RIVM voorspelt dat deze nog meer zal toenemen⁶⁵. In internationaal perspectief heeft de WHO voorspeld dat depressie in 2030 de grootste veroorzaker zal zijn van ziektelast. Dit zijn op zichzelf al zorgwekkende feiten, maar extra zorgwekkend in het licht dat er al decennia niet meer wordt geïnvesteerd in het ontwikkelen van nieuwe psychofarmaca. De afgelopen drie decennia zijn er geen nieuwe middelen ontwikkeld en er bestaan geen indicaties dat daar snel verandering in komt^{67,68,69}. Psychische stoornissen zijn in medische en financiële termen buitengewoon kostbaar.

Naast de geestelijke ziektelast komen lichamelijke ziekten bij psychiatrische aandoeningen bij een veelheid aan diagnoses voor. De GGZ staat daarmee voor een transdiagnostische uitdaging. De kans op vroegtijdig overlijden is bij mensen met een ernstige psychiatrische aandoening 2,5 keer hoger en bij depressie 1,7 keer hoger dan in de algemene bevolking. Bij mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen hebben leefstijlziekten, met name cardiometabole ziekten (HVZ en T2D) en luchtwegaandoeningen hierin een groot aandeel. Deze ziekten veroorzaken de meerderheid van de sterfgevallen. Tot 75% van deze patiënten overlijdt aan HVZ, tegen 33% in de algemene bevolking. Zij overlijden 2 tot 6 keer vaker als gevolg van luchtwegaandoeningen, zelfs na controle voor roken en middelenmisbruik. De prevalentie van cardiometabole aandoeningen is ook verhoogd bij mensen met een breed scala aan andere diagnoses, waaronder zogenoemde 'veelvoorkomende psychiatrische stoornissen' zoals depressie, angst en stoornissen rondom middelengebruik. Naast genetische en biologische kwetsbaarheid, medicatiegebruik en soms gebrekkige toegang tot en diagnostisering in de zorg, speelt een ongezonde leefstijl met weinig beweging, ongezonde eetpatronen en veel roken een belangrijke rol in het ontstaan van deze lichamelijke aandoeningen. Hoewel de sterftecijfers voor de gehele bevolking dalen, groeit de kloof in overlijdensrisico tussen mensen met en zonder ernstige psychiatrische aandoening en kunnen we er vanuit gaan dat dit ook het geval is voor mensen met veelvoorkomende psychiatrische aandoeningen. Bovendien hebben mensen met gecombineerd psychiatrische en fysieke problemen hogere ziekenhuiskosten, vaker heropnames en hogere totale kosten voor gezondheidszorg vergeleken met mensen zonder psychiatrische diagnose. Gelukkig ontwikkelen zich steeds meer wetenschappelijke indicaties en 'practice based medicine' inzichten dat leefstijlgeneeskunde curatief potentieel heeft in de psychiatrie, zowel voor geestelijke als lichamelijke gezondheid. Er is echter meer wetenschappelijk bewijs nodig om dit potentieel te kunnen specificeren en te kunnen benutten voor patiënten.

Wetenschappelijke onderbouwing leefstijlgeneeskunde in de geestelijke gezondheidszorg

De richtlijnen van de WHO uit 2018 adviseren leefstijlinterventies als eerstelijnsstrategieën voor het managen van lichamelijke gezondheid (zoals gewicht, cardiovasculair risicomanagement, behandelen van T2D en preventie) bij mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen. Een recent rapport van adviseert dat leefstijlinterventies ingezet worden voor zowel veelvoorkomende als ernstige psychiatrische aandoeningen, vanaf het moment dat de ziekte zich voor het eerst presenteert⁷⁰. Uitkomsten van onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van programma's voor doorverwijzing en leefstijlinterventies voor mensen met een

- ii Als het in de literatuur over beweeginterventies gaat, gaat het vaak over 'exercise', waarvoor geen eenduidige vertaling is in het Nederlands. Fysieke activiteit wordt gezien als alle beweging die boven het rustmetabolisme uit komt, dus eigenlijk alle bewegingen die iemand maakt. 'Exercise' is een subcategorie van fysieke activiteiten die gepland, gestructureerd en repetitief zijn en bewust ingezet bedoeld om de fysieke fitheid te verbeteren en/of te behouden (zoals sporten en veelal activiteiten die verhoogde ademhaling/hartslag veroorzaken). Bekend is dat alle fysieke activiteit helpt, waarbij het credo is: iets is beter dan niets, en alles meer is beter dan iets. Dit is in lijn met de nieuwe beweegrichtlijnen zoals voorgesteld door de Gezondheidsraad, welke voor mensen met een psychiatrische aandoening veel haalbaarder zijn dan de voormalige 30min matig-intensieve activiteit per dag.



psychiatrische aandoening en cardiometabole risicofactoren zijn veelal positief, maar er is nog maar beperkt onderzoek naar gedaan. Er zijn verwachtingsvolle studieresultaten, inclusief metastudies, over voedingsinterventies bij depressie⁷¹. Hetzelfde geldt voor mind-body interventies voor stress gerelateerde (psycho)somatiek; interventies die tevens zijn geëvalueerd op kosteneffectiviteit⁷². Verder geldt dat er algemene consensus is dat beweeg- en voedingsinterventies elkaar versterken en in multidisciplinair kader geïmplementeerd dienen te worden als onderdeel van cardiometabole zorg⁷³, inclusief betrokkenheid van ervaringsdeskundigen (zogenaamde peer coaching), voldoende psycho-educatie en gekwalificeerd ondersteunend personeel^{74,75,76}.

Hieronder lichten we resultaten van studies in een drietal interventiedomeinen nader toe:

- **Beweeginterventiesⁱⁱ:** Mensen met een psychiatrische aandoening brengen meer tijd zittend/liggend (sedentair) door en zijn minder fysiek actief dan de algemene bevolking. Het verhogen van de fitheid kan belangrijke gezondheidsvoordelen bieden in deze groep, aangezien zelfs matige verbetering geassocieerd is met 15% afname van mortaliteit bij de algemene bevolking⁷⁷. In de inactiviteit spelen de psychische klachten een belangrijke rol. Zo staan de motivaties van patiënten om meer te bewegen, zoals verbetering van stemming, lichamelijke gezondheid en stressreductie, in contrast met de barrières die zij ervaren om meer te bewegen, zoals depressieve klachten, weinig motivatie, lichamelijke comorbiditeit, bijwerkingen van medicatie en stress⁷⁸. Deze complexiteit wordt dan ook gerapporteerd als belangrijk obstakel bij het bevorderen van fysieke activiteit en kan een reden zijn voor het uitvallen van mensen in de deelname aan beweeginterventies. Er is meer nodig dan enkel adviseren en motiverende gespreksvoering om mensen met psychische aandoeningen te activeren.

Meerdere systematische reviews en meta-analyses hebben laten zien dat beweeginterventies zowel de geestelijke als lichamelijke gezondheid van mensen met een psychiatrische aandoening kunnen verbeteren. Twee recente meta-reviews die al deze studies samenvatten concludeerden dat beweeginterventies een positief effect hebben op psychische symptomen, cardiometabole risicofactoren, kwaliteit van leven en (cognitief) functioneren bij verschillende diagnoses, zoals depressie, schizofrenie, angststoornissen, post-traumatische stressstoornis en stoornissen met betrekking tot middelengebruik^{79,80}. Ook zijn er eerste aanwijzingen voor verbetering van slaap. Effecten op bijvoorbeeld gewichtsreductie zijn niet consistent. Bekend is dat dit ook een lastig doel is, met name voor mensen met psychotische stoornissen, aangezien noodzakelijke medicatie hier sterk invloed op heeft. Het kan daarom helpen om de focus te leggen op het verbeteren van de fysieke fitheid, die onafhankelijk van gewicht geassocieerd is met afname van cardiovasculair risico^{81,82}. Daarnaast is het aan te bevelen om beweeginterventies als onderdeel van leefstijlverbetering te combineren met voedingsinterventies, met name voor betere effecten op bijvoorbeeld gewicht en buikomvang. Een multidisciplinaire interventie in de langdurige zorg die de focus op beweging en voeding combineerde liet naast bovengenoemde verbeteringen ook een afname zien in medicatiegebruik ten opzichte van de gebruikelijke behandeling⁸³. Bovendien laat het betreffende proefschrift zien dat de lichamelijke gezondheid niet verbeterde of zelfs verslechterde in anderhalf jaar bij de gebruikelijke behandeling zonder specifieke inzet op leefstijl. Beweeginterventies blijken vooral effectief wanneer die geleverd worden door gekwalificeerde professionals (met een HBO/WO-opleiding in beweegexpertise, zoals psychomotorische therapie, fysiotherapie of inspanningsfysiologie) en als er op hogere intensiteit bewogen wordt^{84,85}. Het gestelde streven in de (inter)nationale beweegrichtlijnen (minimaal 150 minuten matig tot intensieve activiteit per week) vormt hierbij een goede leidraad. Interventies die gegeven werden door gekwalificeerde professionals hadden substantieel betere lichamelijke en geestelijke gezondheidswinst en therapietrouw, vergeleken met interventies die werden geleverd door niet-gespecialiseerde professionals.



- **Voedingsinterventies:** Voor mensen met een psychische aandoening zijn er vergeleken met de algemene bevolking grotere voedingsrisico's die bijdragen aan een ongezonder voedingspatroon en daarmee een verslechterde gezondheidstoestand. Dit komt onder andere door de bijwerkingen van psychotrope medicatie (bijvoorbeeld overmatige en/of onverzadigbare honger en hunkering naar hoogcalorisch voedsel met weinig voedingsstoffen), een ongevoelig beloningssysteem en slechte cognitieve controle, minder goede toegang tot voldoende voedzame voeding en financiële beperkingen. Zo hebben mensen met een psychiatrische aandoening vergeleken met de algemene bevolking een lagere kwaliteit van voeding met een hogere inname van obesogene voeding (o.a. koolhydraten, suiker en (verzadigde) vetten) en lagere inname van voedingsstoffen zoals omega-3 vetzuren.

Verbeterde kwaliteit van voeding en gewichtsverlies door voedingsinterventies bij volwassenen met obesitas zijn in de algemene bevolking beiden geassocieerd met afname van mortaliteit. Hoewel er minder onderzoek naar is dan voor beweeginterventies, is er onderzoek naar de effecten van interventies voor gewichtsafname, vetafname en minder inname van obesogene voeding en hogere inname van voedzame voeding, zoals meer vezels en groenten. Zowel voedingsinterventies als gebruik van voedings-supplementen als aanvullende behandeling laten verbeteringen zien in depressieve symptomen en de remissie daarvan^{86,87} en cardiometabole risicofactoren⁸⁸. Hier geldt eveneens dat interventies effectiever zijn als deze zijn uitgevoerd zijn door gekwalificeerde professionals, zoals diëtisten, en als deze al in een vroeg stadium van de behandeling worden ingezet⁸⁹. Verder tonen twee recente casestudies aan dat ketogene voeding kan leiden tot verbetering van psychiatrische symptomen en metabole disfuncties en lichaamssamenstelling bij patiënten met schizofrenie⁹⁰. Meer onderzoek is nodig om gerichte voedingsinterventies breder te kunnen toepassen.

- **Roken:** Hoewel het percentage rokers bij de algemene bevolking door de jaren heen is gedaald, is dit percentage hoog gebleven bij mensen met een psychiatrische aandoening. Aan roken gerelateerde sterfte komt veel voor bij mensen met een psychiatrische aandoeningen en roken is de hoofdzakelijke oorzaak van het vroegtijdig overlijden in deze groep. Hoewel rookgedrag bij mensen met een psychiatrische aandoening in het verleden regelmatig beredeneerd werd vanuit de zelfmedicatie hypothese (roken helpt bij het verbeteren van symptomen), werd in een recente prospectieve longitudinale cohortstudie geen aanwijzing gevonden die dit ondersteunde⁹¹. Bovendien werd roken geassocieerd met meer psychische symptomen en een lagere kwaliteit van leven vergeleken met niet-rokers. Recent werd de grootste stoppen-met-roken studie in de psychiatrie tot nog toe afgerond. Hierin werd een interventie onderzocht die gedragsmatige ondersteuning combineert met farmacologische ondersteuning, aangepast voor mensen met een ernstige psychiatrische aandoening, zoals uitgebreidere voorbereidende sessies en huisbezoeken. Hoewel er geen significante verandering zichtbaar was in BMI en algehele gezondheid, waren de mensen die dit programma volgden significant vaker gestopt met roken na 12 maanden⁹². Dit laatste programma is een mooi voorbeeld van hoe een bestaande succesvolle leefstijlinterventie met succes is aangepast aan mensen met een psychiatrische aandoening. De overtuiging is dan ook dat mensen met een psychiatrische aandoening meer zouden kunnen profiteren van (betere toegang tot) leefstijlinterventies die succesvol bevonden zijn in de algemene bevolking, indien hierbij rekening wordt gehouden met uitdagingen in bijvoorbeeld motivatie en cognitie, die onderdeel zijn van het ziektebeeld.



Conclusie en discussie

Samenvattend is ook voor geestelijke aandoeningen sprake van verwachtingsvolle studieresultaten over de rol van leefstijlinterventies in de behandeling van ziekten. Gezien de veelbelovende studies enerzijds en de omvang van het probleem anderzijds, in medische als financiële termen, is het van groot belang dat het potentieel van leefstijlgeneeskunde in de GGZ zo solide en snel mogelijk ruimte krijgt in onderzoeksagenda's en daarna in protocollen en de spreekkamer.



3.4 Nierziekten en leefstijlgeneeskunde

Wereldwijd komt chronische nierschade (CNS) bij 10-15% van de bevolking voor⁹³, voor Nederland lopen de schattingen uiteen van 3-10%. De belangrijkste oorzaken zijn T2D, hypertensie en HVZ⁹⁴. De risicofactoren voor ontstaan en progressie van CNS overlappen met de risicofactoren voor T2D en HVZ: roken, overgewicht, een ongezond voedingspatroon en te weinig lichaamsbeweging^{95,96,97}. Door deze samenhang is bij veel patiënten met CNS tevens sprake van HVZ en/of T2D. Patiënten met CNS hebben dan ook een zeer ongunstig risico profiel voor HVZ, waarbij de CNS een zelfstandige ongunstige factor is bovenop de effecten van HVZ en T2D, met een ~60% hogere HVZ-mortaliteit dan de algemene bevolking⁹⁸. De hoge ziektelast bij CNS gaat gepaard met een lagere kwaliteit van leven en hoge zorgkosten⁹⁹. In Nederland hebben momenteel ~17.000 patiënten eindstadium nierfalen (~6.000 dialyse, ~11.000 niertransplantatie) met een instroom van ~1.800-1.900 nieuwe patiënten/jaar. De zorgkosten voor CNS bedroegen in 2011 ~800 miljoen euro, grotendeels gerelateerd aan dialyse en transplantatie¹⁰⁰. Uitstel of voorkomen van eindstadium nierfalen zal daarom naast grote gezondheidswinst ook een grote besparing van zorgkosten opleveren.

Wetenschappelijke onderbouwing leefstijlgeneeskunde bij nierziekten

De behandeling van CNS richt zich op stabilisatie van nierfunctie en voorkómen van complicaties. Strikte regulatie van bloeddruk, en andere cardiovasculaire en metabole risicofactoren is daartoe een vereiste. Leefstijlinterventies zijn dan ook opgenomen in nationale en internationale behandelrichtlijnen. Vanzelfsprekend is er daarnaast een belangrijke rol voor medicatie¹⁰¹. Bij CNS ook eiwitverlies in urine een behandeldoel. Het effect van de behandeling op eiwitverlies in de urine is een robuuste maat voor behandel succes; daling van eiwitverlies bij aanvang van de behandeling voorspelt bescherming tegen nierfunctieverlies en tegen HVZ-complicaties op lange termijn. Het effect op eiwitverlies is daarom een maat voor remissie van CNS, die bruikbaar is voor evaluatie van korte- en middellangetermijninterventies¹⁰². Dit is belangrijk, omdat, gezien het langjarige beloop van CNS (tientallen jaren), interventiestudies met harde langetermijnuitkomsten spaarzaam zijn.

- Er zijn helaas geen lange termijnstudies naar leefstijlinterventie bij CNS. Er zijn wel veel korte en middellangetermijngegevens, met name over zoutbeperking. Die studies zijn volstrekt eenduidig. Een matige zoutbeperking (tot 5-6 gram/dag) verlaagt niet alleen de bloeddruk, maar ook het eiwitverlies in de urine. Ook als bloeddrukverlagende en nier-beschermende medicatie wordt gebruikt, heeft zoutbeperking deze effecten. Sterker nog, zonder zoutbeperking is met medicatie doorgaans géén adequate behandeling van bloeddruk en eiwitverlies haalbaar¹⁰³. Intensivering van medicatie kan weliswaar de bloeddruk verbeteren, maar leidt niet tot lager eiwitverlies en niet tot betere langetermijnuitkomsten. In grote trials bleek bij post-hoc analyse zoutbeperking een voorwaarde voor lange termijn bescherming van nierfunctie en tegen HVZ complicaties. In CNS-patiënten zonder diabetes ontwikkelde ~60% van deelnemers met een zoutinname van ~12 gram/dag eindstadium nierfalen, tegen 20 % van deelnemers met zoutinname van ~7-8 gram/dag¹⁰⁴, ondanks een medicamenteus goed geregelde bloeddruk bij alle patiënten.

Vergelijkbare resultaten werden, zowel voor nierschade als HVZ, gevonden in CNS-patiënten met T2D¹⁰⁵. Samenvattend kan gesteld worden dat bij CNS 1) de bloeddruk altijd zoutgevoelig is; 2) zoutbeperking daarnaast bloeddrukafhankelijke beschermende effecten heeft op de korte (eiwitverlies) en lange termijn (preventie eindstadium nierfalen en HVZ-complicaties) en 3) zoutbeperking voorwaarde is voor lange termijn effectiviteit van medicamenteuze behandeling, zelfs bij goede medicamenteuze bloeddrukregulatie. Zoutbeperking tot 5-6 gram/dag is dus een noodzakelijke voorwaarde voor remissie van CNS. Over de haalbaarheid van zoutbeperking op lange termijn bestaat helaas scepsis. Nederlands onderzoek laat zien dat zoutbeperking over een langere periode wel degelijk haalbaar is.



Combinatie van educatie met een gedragsmatige benadering, praktische ondersteuning en, geïntegreerd in de reguliere zorg, feedback op de bereikte resultaten op basis van de eigen uitslagen, blijkt zelfs in 'moeilijke' groepen (obese patiënten, zeer hoge zoutinname) effectief, ook op langere termijn, en is kosteneffectief. Patiënten zijn bovendien tevreden over ondersteuning¹⁰⁶.

- In de praktijk is een dergelijke aanpak geen gemeengoed: begeleiding bestaat vanouds uit voorschriften en educatie, waarvan uit de gedragswetenschappen inmiddels bekend is, dat dit onvoldoende is voor duurzame leefstijlaanpassing. In de Nederlandse MASTERPLAN-studie, bijvoorbeeld, leidde begeleiding door een gespecialiseerd verpleegkundige wel tot betere medicatietrouw, maar niet tot verbetering van leefstijlparameters (zout, roken, lichamelijke activiteit)¹⁰⁷.
- Reductie van overgewicht/obesitas door leefstijlinterventie en/of bariatric leidt tot remissie van CNS¹⁰⁸ en meta-analyses naar generieke voedings- en beweeginterventies in CNS tonen verbetering op intermediaire eindpunten zoals bloeddruk en inspanningstolerantie^{109,110}. Al met al is het gerechtvaardigd te stellen dat effectiever leefstijlmanagement bij CNS een enorm gezondheidspotentieel heeft, en dat het verondersteld progressieve karakter van CNS voor tenminste een deel is toe te schrijven aan veronachtzaming van het behandelpotentieel van effectief leefstijlmanagement.
- Bovenstaande inzichten over zoutbeperking, en de rol van feedback, werden onderbouwd met herhaalde metingen van natrium in de 24-uurs urine, de gouden standaard voor bepalen van de zoutinname. In de nefrologische (tweedelijns)zorg is verzamelen van 24-uurs urine veelal onderdeel van reguliere zorg, hetgeen dergelijke feedback haalbaar maakt. Ten behoeve daarvan is door nefrologen uit LUMC en UMCG een leefstijldashboard ontwikkeld binnen de respectievelijke elektronische patiënten dossiers (EPDs), dat de zout-gegevens, samen met andere leefstijlparameters en klinische gegevens, op handzame wijze inzichtelijk maakt voor patiënt en zorgverlener, zowel individueel als op populatieniveau. De effecten van ingebruikneming, en de meest vruchtbare gebruiksstrategie zullen de komende tijd moeten worden onderzocht.

Naast natrium zijn ureum (eiwitinname), kalium, en creatinine (spiermassa) voorbeelden van routinematig gemeten urineparameters die relevante leefstijlfactoren weerspiegelen. Dit biedt de mogelijkheid voor een bredere aanpak. Noodzaak en potentieel daarvan worden geïllustreerd door gegevens in niertransplantatiepatiënten, die wat dit betreft de best gekarakteriseerde subpopulatie zijn.

- Na transplantatie is de morbiditeit en mortaliteit als gevolg van HVZ hoog, ondanks herstel van nierfunctie. Overgewicht en T2D zijn daarbij belangrijke factoren, zodat vanouds de diëtist patiënten begeleidt bij gewichtscontrole en HVZ-risicomanagement. Meten van voedingsinname en lichamelijke activiteit toonde echter recent, dat de gewichtstoename niet werd verklaard door te veel eten, maar door inactiviteit¹¹². Bij analyse van de oorzaken daarvan leverden de urinemetingen cruciale informatie, namelijk een te lage spiermassa, die sterk geassocieerd was met lage eiwitinname, met een hoog risico op verlies van de nier en sterfte^{113,114}. De gewichtstoename en het bijkomende risico waren dus niet het gevolg van overvoeding, maar van de gevolgen van (eiwit-)ondervoeding. Uit deze gegevens bleek ook dat de optimale eiwitbehoefte hoger was (~1,1-1,2 gram/kilogram/dag) dan aanbevolen in de richtlijn (0,8 gram/kilogram/dag), hetgeen ongeveer overeenkomt met de eiwitbehoefte van risicogroepen zoals ouderen en mensen met een chronische aandoening. Analyse van de richtlijnen met betrekking tot leefstijl na niertransplantatie toonde, dat deze zijn geëxtrapoleerd vanuit de algemene populatie en populaties met HVZ¹¹⁵; aanpassing aan de nieuwe inzichten op basis van de patiëntpopulatie is dus nodig.



Conclusie en discussie

CNS is in belangrijke mate een leefstijlaandoening, en leefstijlmanagement is cruciaal bij de behandeling. De potentiële winst van effectief leefstijlmanagement is groot voor patiënt en samenleving. De kennis daarvoor is grotendeels aanwezig, cruciaal zijn verspreiding ervan en creëren van de organisatorische en financiële randvoorwaarden. Voor CNS geldt eigenlijk het eenvoudige devies 'meten is weten'. Leefstijlfactoren zouden meer gemeten moeten worden in zowel studies als de praktijk, zodat duidelijker wordt hoe leefstijlinterventies kunnen bijdragen aan meer gezondheid. Meten en kwantificeren vormen centrale pijlers van evidence-based medicine, maar strekken zich doorgaans, merkwaardig genoeg, niet uit tot leefstijl. Bovenstaande voorbeelden illustreren het belang van het kwantificeren van leefstijlfactoren, voor individuele begeleiding en op geaggregeerd niveau (populatiemanagement, kwaliteitsverbetering). Hierin onderscheidt leefstijlgeneeskunde zich ook van algemene leefstijladviezen, zoals in de primaire preventie. Praktisch gesproken bestaat in de nefrologie, met haar traditie van 24-uurs urine, een uitstekende uitgangspositie voor evaluatie en (door-)ontwikkeling van het potentieel van objectieve metingen voor effectievere leefstijlmanagementstrategieën (met open oog voor andere vormen van kwantificering, zoals bijvoorbeeld activity trackers). Als 'proof of principle' kan dit ook voor andere domeinen van de geneeskunde (HVZ, T2D, geriatrie) waardevolle inzichten opleveren.



4 Dementie en leefstijlgeneeskunde

Op maandag 21 oktober 2019 verscheen in het NRC Handelsblad een opinie artikel “Laten we de duurste ziekte aanpakken – dementie”⁶. In dit artikel pleiten 67 experts, onder andere verbonden aan alle 5 academische Alzheimercentra van Nederland, ervoor om werk te maken van dementiepreventie. Dit artikel heeft veel aandacht in de media en politiek gekregen. In dit hoofdstuk onderbouwen wij de belangrijkste uitspraken uit dit NRC-artikel met wetenschappelijke literatuur. Wij hopen hiermee bij te dragen aan de ontwikkeling van aanjagend beleid voor dementiepreventie.

4.1 Dementie in Nederland

In medische en financiële termen is dementie de duurste ziekte in Nederland. Van de VWS-begroting gaat meer dan 9 miljard euro naar de zorg voor mensen met dementie¹¹⁶. Ook in termen van persoonlijk leed en ziektebelasting is dementie koploper. De ziekte neemt de meeste gezonde levensjaren weg van de Nederlandse bevolking, en legt een zware druk op veel mantelzorgers¹¹⁷. De angst voor dementie werpt bovendien een zeer stressvolle schaduw vooruit voor veel ouderen. Volgens de officiële ramingen van het kabinet zullen de kosten van dementie explosief stijgen. Men verwacht een verdubbeling tot meer dan een half miljoen patiënten in 2040¹¹⁸. Nu al komen er 5 patiënten per uur bij.

4.2 Incidentie van dementie terug dringen

Een grote groep internationale wetenschappers stelde in een brief aan de G8-regeringsleiders dat nog steeds 30-40% procent van de dementiediagnosen (inclusief Alzheimer) is toe te schrijven aan veranderbare risicofactoren¹²⁰. Artikelen gepubliceerd in Nature en The Lancet bevestigen dit beeld¹²¹. Er is brede consensus dat het serieus oppakken van preventie in 12 jaar leidt tot 20% minder nieuwe patiënten per jaar¹²². Geprojecteerd op de Nederlandse situatie betekent dat met een voorzichtige schatting een afname van 5.000 nieuwe patiënten per jaar¹²³ en een besparing die op termijn kan oplopen tot 2 miljard euro per jaar. De meest recente meta-analyse van de incidentie van dementie over de laatste 10-20 jaar baseert zich op 6 Westerse studies van goede kwaliteit, waarvan er 5 een daling van incidentie laten zien¹²⁴. Over alle 6 studies levert dit een statistisch significante daling op van incidentie (31%) en daarmee in absolute termen een incidentiedaling van 15 gevallen per 1.000 persoonsjaren.

De afname van dementie is helaas niet zonder meer gelijk verdeeld over bevolkingsgroepen. Livingston et al.¹²⁵ rapporteren over de ‘population attributable fraction’ (PAF), dat wil zeggen het aandeel van nieuwe gevallen met dementie in de populatie dat zou verdwijnen wanneer een risicofactor geheel zou kunnen worden geëlimineerd. Door een uitvoerige meta-analyse van alle beschikbare studies komen de onderzoekers tot een PAF van 35% voor hoge inkomen landen. Daarbij beperken de onderzoekers zich tot 9 beïnvloedbare risicofactoren: lage educatie in jeugd; op middelbare leeftijd: hoge bloeddruk, overgewicht en gehoorbeperking; op oudere leeftijd: depressie, diabetes, lichamelijke inactiviteit, roken en sociale isolatie. De onderzoekers nemen hierbij dus nog niet eens de laatste wetenschappelijke bevindingen mee van dementierisico door beperkte slaap, verschillende vormen van stress¹²⁶ en te veel alcoholgebruik (omdat voor hun meta-analyse nog te weinig goede cohortstudies bekend zijn). Natuurlijk is het niet realistisch om al deze factoren geheel te kunnen elimineren. Gedeeltelijke verbetering van de top 5 risicofactoren op middelbare en oudere leeftijd (gehoorbeperking, roken, somberte, fysieke inactiviteit en sociale isolatie) kan echter al meer dan 20% daling van incidentie opleveren.



Livingston et al. hebben een dergelijke studie ook verricht voor lage/middel inkomen-landen¹²⁷. Daarbij komen ze, op basis van dezelfde risicofactoren, uit op een vermijdbare fractie (PAF) van 40-55%. Dat betekent zeer waarschijnlijk dat ook Nederlanders met een migratieachtergrond uit Afrika, Azië of Zuid-Amerika (of vergelijkbare landen), nog veel meer winst zouden kunnen behalen bij brede beschikbaarheid van een preventieprogramma en aanpak van hun risicofactoren¹²⁸.

4.3 Wetenschappelijke onderbouwing leefstijlgeneeskunde bij dementie

Verschillende studies geven inzicht in het effect van leefstijlinterventies op de incidentie van dementie^{129,130}.

- Zo toont een zeer korte trial van 2 jaar in een geselecteerde groep personen van 60-77 jaar (de FINGER-studie)^{131,132} al een verbetering van cognitieve functie wanneer een multimodale interventie wordt gevolgd (voeding, bewegen, cognitieve training en hart-vaatriscico reductie). In analogie hieraan zijn er populatiestudies van voedingsaanpassing (mediterraan en MIND/DASH-dieet) met positieve signalen van preventie effecten (zij het nog klein, want de studies zijn gedaan in korte tijd)¹³³. Ook de PREDIMED-studie vond effecten van voedingsinterventie op cognitie¹³⁴. De preventieve Finse FINGER-interventie wordt nu wereldwijd uitgerold met regionale aanpassing aan het culturele klimaat van de regio in kwestie.
- Publicaties van de SPRINT-trial en RadboudUMC laten net als de vele cohortstudies zien dat aanpakken van HVZ-risicofactoren, met name hoge bloeddruk, effect heeft op (vasculair bepaalde) incidentie van cognitieve stoornissen, tot 19% reductie lichte cognitieve stoornissen bij SPRINT-MIND^{135,136}. Ook andere mogelijke interventies (slaap, gehoor, stress reductie, educatie; voorsorteren eventueel op genetisch risico) laten zien dat ook andere aanpakken zinvol zijn^{137,138}. Deze aspecten verdienen meer onderzoek naar hun netto effect en meest effectieve wijze van implementatie.
- Relevante data komen tevens uit Denemarken. Daar zijn wereldwijd unieke gegevens beschikbaar uit het Deens nationaal dementieregister. Deze laat de laatste 10 jaar een daling van de leeftijdsspecifieke incidentie zien met 2% per jaar, dus in totaal nu 20%. De prevalentie lijkt daarbij te stabiliseren. Het wetenschappelijke artikel van Taudorf et al.¹³⁹ geeft een goed afgewogen en nog voorzichtige analyse hiervan, omdat de Denen de eerste zijn die op nationaal niveau dergelijke resultaten hebben. Niettemin besluiten de onderzoekers zelf het artikel optimistisch: "The decline in total dementia incidence and incidence rates in dementia leads to a cautious optimism that with better health and management of risk factors, it may be possible to lower the risk of dementia."

4.4 Conclusie en discussie

Dit alles leidt tot de conclusie dat het mogelijk is, met gezamenlijke inspanningen, om de door de minister uitgesproken verwachting van een verdubbeling in de komende 20 jaar te voorkomen ('ontdubbeling'). Die ontdubbeling betekent meteen: ontdubbeling van het leed voor mensen die het treft, maar ook ontdubbeling van mantelzorgbelasting en tevens ontdubbeling van de zorgkosten. Hoe sterk de ontdubbeling (lees: besparing) zal zijn, zal met name afhangen van de mate waarin we met preventieve acties met name de Nederlanders met lagere inkomens en een migratieachtergrond kunnen bereiken, omdat bij hen de beïnvloedbare risicofactoren het meest voorkomen. Hierbij kunnen we natuurlijk het beste gebruik maken van wat er al is: de gecombineerde leefstijlinterventie. Die kan breder toegankelijk en meer op dementiegericht worden. Het vraagt ook om wetenschappelijk onderzoek ter begeleiding van de implementatie en monitoring van het effect, juist bij risicogroepen. Natuurlijk is er (nog) geen studie die het effect van 12 jaar interventie laat zien zoals in het recente NRC-artikel is voorgesteld. Daarvoor ontbreekt tot op heden financiering.



5 Beschouwend en concluderend: kansen en uitdagingen voor de toekomst van leefstijlgeneeskunde

De Nederlandse curatieve gezondheidszorg is primair een farmaceutisch systeem, dat zijn oorsprong vindt in de periode waarin infectieziekten en ongevallen de grootste ziektelast gaven. Dit systeem werkte destijds uitstekend. Echter, momenteel hebben 8,5 miljoen Nederlanders te maken met chronische, niet-overdraagbare aandoeningen die grotendeels het gevolg zijn van interactie tussen genen, omgeving en leefstijl. Medicamenteuze therapieën hebben een grote bijdrage geleverd om deze chronische, niet-overdraagbare aandoeningen beheersbaar te maken. In sommige gevallen zijn medicijnen de belangrijkste behandeloptie. De huidige inzichten leren ons dat in veel gevallen specifieke leefstijlinterventies in sterke mate kunnen bijdragen aan een effectieve behandeling van deze ziekten. Leefstijlinterventies verdienen daarom een gelijkwaardige plaats naast medicatie. Leefstijlgeneeskunde en farmaceutische geneeskunde sluiten elkaar immers niet uit. Het zijn twee vormen van geneeskunde die samenwerken.

De huidige focus op medicatie vloeit ook voort uit de inrichting van ons zorgsysteem. Het huidige systeem beloont de medicamenteuze behandeling van ziekte. Zo is betaling per verrichting gekoppeld aan ziekte/diagnose. Leefstijlgeneeskunde kent echter bredere doelen dan alleen behandeling van ziekte, zoals het verbeteren van algemeen welbevinden. Met leefstijlinterventies kunnen mensen zichzelf gezond maken of houden. Dat is een nieuwe denkrichting: van ziekte en zorg naar gezondheid en gedrag. In het huidige systeem zijn nog onvoldoende prikkels opgenomen – zowel voor burgers als voor zorgverleners – om deze denkrichting breed te adopteren. Als we leefstijlgeneeskunde werkelijk willen integreren in onze gezondheidszorg, is het noodzakelijk om ook op systemisch niveau te acteren¹⁴⁰.

Deze bundel laat zien dat er in toenemende mate bewijs bestaat dat (gecombineerde) leefstijlinterventies de potentie hebben om bij te dragen aan ziektelastreductie, demedicalisering en verbetering van de kwaliteit van leven bij mensen met een chronische ziekte. Onderzoek naar leefstijlinterventies bij T2D loopt daarbij voorop. Steeds meer wetenschappelijk studies van hoge kwaliteit tonen aan dat de ziektelast van mensen met T2D sterk kan afnemen door specifieke leefstijlinterventies in de behandeling in te zetten. Voor HVZ, MDL, psychische aandoeningen, nierziekten en dementie geldt dat het potentieel van leefstijlgeneeskunde steeds meer wordt aangetoond, maar het aantal studies van hoge kwaliteit is voor deze ziekten nog beperkt.

De meeste specifieke leefstijlinterventies die in deze bundel worden beschreven zijn niet opgenomen in het basispakket. Ze wachten op meer kwalitatief hoogstaand wetenschappelijk bewijs. Het zijn deze specifieke interventies waarover onder de noemer van ‘leefstijlgeneeskunde’ veel wordt gesproken: programmatische combinaties van voeding, beweging, stressmanagement, zingeving en e-health. Veel patiënten, artsen en wetenschappers staan te trappelen om leefstijlgeneeskunde verder wetenschappelijk te (v)erkennen en toe te passen in de praktijk.

Groot knelpunt voor de implementatie en opschaling van leefstijlgeneeskunde is de beperkte financiering voor klinisch onderzoek. De conventionele (farmaceutische) markt investeert nog weinig in het medisch potentieel van leefstijlinterventies. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat leefstijlinterventies niet patenteerbaar zijn. Het schaarse klinisch medisch onderzoek naar het effect van leefstijlinterventies dat wél beschikbaar is, biedt echter zicht op een enorm therapeutisch en financieel potentieel. Zoals gezegd zijn vrijwel alle chronische, niet-overdraagbare aandoeningen waarmee 8,5 miljoen Nederlanders worstelen het gevolg van interactie tussen genen en onze leefstijl. Onze genen kunnen we niet aanpassen. Onze leefstijl wel, en met effect.



Naast de beperkte financiering voor onderzoek zien we bredere uitdagingen. Leefstijlinterventies leggen de verantwoordelijkheid namelijk in essentie bij het individu. Individuen moeten hun leefstijl veranderen om het potentiële effect te realiseren. Op het eerste gezicht lijken specifieke interventies misschien een eenvoudige opgave: minder of anders eten, meer bewegen, voldoende slapen. Toch lukt het veel mensen met chronische ziekten niet om hun gedrag daadwerkelijk aan te passen, wat deze mensen en hun zorgverleners begrijpelijkerwijs frustrereert¹⁴¹. We moeten onder ogen zien dat veranderen van leefstijl niet gemakkelijk is en een systeemaanpassing vereist. Eten, bewegen en roken zijn de uitkomsten van een groot aantal kleine bewuste én onbewuste beslissingen van het individu, die in interactie met de omgeving worden genomen. Om tot een gezonde leefstijl te komen, hebben mensen veel motivatie, kennis en vaardigheden nodig alsmede een sociale en fysieke omgeving die aanzet tot gezond gedrag. Ze moeten in staat zijn kennis te wegen en op hun eigen situatie toe te passen, om te plannen en persoonlijke doelen te stellen, om in actie te komen, om door te zetten bij verleidingen en bij tegenslag en stress¹⁴². Mensen die één type ongezond gedrag vertonen, zoals roken, hebben vaak ook andere ongezonde gewoontes, zoals overmatig alcoholgebruik en te weinig beweging. Ongezond gedrag clustert¹⁴³. Mede daarom is het belangrijk dat interventies zich richten op meerdere typen gedrag, zoals de gecombineerde leefstijlinterventie doet. We weten dat als een persoon één type ongezond gedrag wijzigt, diegene tot vijfmaal meer kans heeft om ook op andere fronten gezonder te gaan leven¹⁴⁴.

Het onderzoek naar de werkzame elementen in leefstijlinterventies is nog in volle gang. Er is speciale aandacht nodig voor de psychologische technieken die gebruikt worden in interventies, en hun onderliggende theorie. Welke psychologische technieken maken een interventie laagdrempelig, motiverend, gemakkelijk vol te houden en maximaal effectief? Op dit moment is er bewijs dat zelfmonitoring, het opstellen van intenties en gerichte doelen en direct feedback krijgen alsmede het inschakelen van een social support systeem gezamenlijk de effectiviteit van een leefstijlinterventie vergroten^{145,146}. Hierbij moet worden opgemerkt dat juist dit type interventies beter aanslaat bij hoger dan bij lager opgeleiden¹⁴⁷. Daarbij geldt dat mensen met een hogere sociaaleconomische status gemiddeld genomen een sterker gevoel van vertrouwen (zogenaamde 'self-efficacy') hebben om hun gedrag te veranderen¹⁴⁸.

Dit brengt ons bij een urgente uitdaging. Voor sommige groepen blijkt het moeilijker om gezond gedrag aan te nemen dan voor andere. Een ongezonde leefstijl komt vaker voor bij mensen met een lage sociaaleconomische status dan bij mensen met een hoge sociaaleconomische status. We zien bij mensen met een lage sociaaleconomische status dan ook nadrukkelijker de gevolgen van een ongezonde leefstijl. Zo zijn zij vaker obese¹⁴⁹ en lijden zij vaker aan T2D¹⁵⁰. Sociaaleconomische gezondheidsverschillen zijn een bijzonder hardnekkig kenmerk van onze samenleving. Voor de leefstijlgeneeskunde van de toekomst vereist het forse investeringen om af te stemmen op deze doelgroepen. Het is noodzakelijk dat het aanbod hen uitnodigt om er substantieel gebruik van te maken, en dat deze interventies hen op een effectieve manier ondersteunen bij het aanpassen van hun leefstijl. Aparte aandacht vragen groepen met een migratieachtergrond, aangezien een ongezonde leefstijl in een aantal van deze groepen nog vaker voorkomt dan onder de bevolking van Nederlandse afkomst¹⁵². Bovendien zijn voor deze groepen aanpassingen vereist in bestaande interventies, zodanig dat ze aansluiten bij onder andere de cultuur van deze groepen¹⁵³. Er komt steeds meer bewijs dat aanpassingen in interventies effectief zijn, als de interventies daardoor ook aansluiten bij de kenmerken van mensen in lagere sociaaleconomische groepen en van mensen met een migratieachtergrond. Een voorbeeld zijn peer-coaching interventies waarbij ervaringsdeskundigen van dezelfde achtergrond nauw betrokken zijn bij de interventie. Deze interventies zijn ook effectief in het ondersteunen van gezond gedrag en het verhogen van self-efficacy in deze groepen^{154,155}. Dus, hoewel de verschillen in gezondheidsgedrag tussen groepen hardnekkig zijn, zijn ze wel degelijk deels oplosbaar, wanneer we de juiste investeringen doen.



Verder kan leefstijlgeneeskunde zich niet enkel tot het individu beperken, want dan zou het wel eens ‘eigen schuld, dikke bult’ kunnen lijken. Gezien de grote invloed van de omgeving op (on)gezond gedrag is dat zeker niet terecht. Recent is in beeld gebracht hoe bijvoorbeeld de voedselomgeving in grote steden is veranderd. Dat maakt inzichtelijk dat vooral mensen in lagere sociaaleconomische groepen voor de uitdaging staan om in een steeds ongezonder wordende omgeving gezond gedrag te vertonen^{156,157}. We weten dat het beste resultaat wordt behaald als we niet alleen leefstijlinterventies aan individuen aanbieden, maar tegelijkertijd de omgeving aanpassen. Reviewstudies tonen sterk bewijs dat gelijktijdige implementatie van verschillende middelen en maatregelen, van individueel tot collectief, de meeste gezondheidswinst oplevert¹⁵⁸. Dat kan bijvoorbeeld door naast de individuele leefstijlinterventies belasting te heffen op ongezonde voeding, subsidie te geven voor gezonde voeding, fietspaden en parken toegankelijk aan te leggen en de werkplek gezond te maken¹⁵⁹. Dergelijke maatregelen samen maken de gezonde keuze de gemakkelijke keuze en brengen een gezonde leefstijl binnen ieders bereik.

In deze bundel hebben we het grote potentieel van leefstijlgeneeskunde voor de Nederlandse medische context geschetst. Met dit potentieel kunnen we de stijgende trend van chronische niet-overdraagbare ziekten ombuigen, evenals de onbeheersbare kosten die ze met zich meebrengen. Nederland kan het zich feitelijk niet veroorloven om leefstijlgeneeskunde te negeren. Willen wij echter het potentieel van leefstijlgeneeskunde ten volle benutten en de stijging ombuigen, dan zijn investeringen onvermijdelijk. Bij de introductie van de eerste interventies onder de betaaltitel GLI hebben we gezien dat de bewindslieden van VWS visie en daadkracht hebben getoond. Substantieel investeren in leefstijlinterventies in de curatieve zorg is een logische vervolgstap. Vanuit maatschappelijk, medisch en financieel perspectief is een betere investering voor Nederland nauwelijks denkbaar.



Referenties

- 1 <https://fd.nl/opinie/1247214/leefstijlgeneeskunde-is-nodig-voor-echte-trendbreuk-in-de-zorgkosten>
- 2 Tweede Kamer, vergaderjaar 2018–2019, 29 689, nr. 1018
- 3 RIVM Loket Gezondleven : <https://interventies.loketgezondleven.nl/leefstijlinterventies/interventies-zoeken>
- 4 <https://www.nrc.nl/nieuws/2019/05/15/diabeteszorg-kan-beter-en-jaarlijks-miljarden-goedko-per-a3960379>
- 5 <https://www.nrc.nl/nieuws/2018/04/03/aanpak-van-leefstijlziekten-levert-meer-op-a1598039>
- 6 <https://www.nrc.nl/nieuws/2019/10/21/laten-we-de-duurste-ziekte-aanpakken-dementie-a3977408>
- 7 <https://nos.nl/artikel/2289961-nederland-geeft-voor-het-eerst-100-miljard-euro-uit-aan-zorg.html>
- 8 <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport/documenten/kamerstukken/2019/05/10/kamerbrief-over-betalbaarheid-van-de-zorg>
- 9 <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-financien/documenten/kamerstukken/2019/07/11/taakopdrachten-bhm-integraal>
- 10 <https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/detail?id=2019Z09251&did=2019D18937>.
- 11 Ruth A. Hackett & Andrew Steptoe. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress — a modifiable risk factor. *Nature Reviews Endocrinology* volume 13, pages 547–560 (2017)
- 12 Zhilei Shan, Hongfei Ma, Manling Xie, Peipei Yan, Yanjun Guo, Wei Bao, Ying Rong, Chandra L. Jackson, Frank B. Hu, Liegang Liu. Sleep Duration and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Diabetes Care* Mar 2015, 38 (3) 529-537; DOI: 10.2337/dc14-2073
- 13 Gregory D. M. Potter, Debra J. Skene, Josephine Arendt, Janet E. Cade, Peter J. Grant, Laura J. Hardie, Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures, *Endocrine Reviews*, Volume 37, Issue 6, 1 December 2016, Pages 584–608, <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>
- 14 Hart HE, Ditzel K, Rutten GE, de Groot E, Seidu S, Khunti K, Vos RC. De-Intensification Of Blood Glucose Lowering Medication In People Identified As Being Over-Treated: A Mixed Methods Study. *Patient Preference and Adherence*, Volume 2019:13 Pages 1775—1783. <https://doi.org/10.2147/PPA.S208947>
- 15 Hart HE, Rutten GE, Bontje KN, Vos RC. Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Obes Metab*. 2018;1–4. <https://doi.org/10.1111/dom.13174>
- 16 C. E. Hambling S. I. Seidu M. J. Davies K. Khunti. Older people with Type 2 diabetes, including those with chronic kidney disease or dementia, are commonly overtreated with sulfonylurea or insulin therapies. *Diabet. Med.* 34, 1219– 1227 (2017). <https://doi.org/10.1111/dme.13380>
- 17 The LookAHEAD Research group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914
- 18 Iris Shai et al (2008). Weight Loss With a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *The New England journal of medicine*. 359. 229-41. 10.1056/NEJMoa0708681
- 19 Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* (2017) 6736(17):1–11. doi:10.1016/S0140-6736(17)33102-1
- 20 Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019. Published online March 6, 2019. Doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3



- 21 Katherine Esposito, Maria Ida Maiorino, Michela Petrizzo, Giuseppe Bellastella, and Dario Giugliano. The Effects of a Mediterranean Diet on the Need for Diabetes Drugs and Remission of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Follow-up of a Randomized Trial *Diabetes Care* 2014;37:1824–1830 | DOI: 10.2337/dc13-2899
- 22 Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015 Aug 10;5(8):e008222. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008222.
- 23 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-1290
- 24 Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, Volek JS, Phinney SD and McCarter JP (2019) Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front. Endocrinol.* 10:348. doi: 10.3389/fendo.2019.00348
- 25 Ried-Larsen, M, Johansen, MY, MacDonald, CS, et al. Type 2 diabetes remission 1 year after an intensive lifestyle intervention: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21: 2257– 2266. <https://doi.org/10.1111/dom.13802>
- 26 Pot GK, Battjes-Fries MC, Patijn ON, et al Nutrition and lifestyle intervention in type 2 diabetes: pilot study in the Netherlands showing improved glucose control and reduction in glucose lowering medication. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2019;bmjnph-2018-000012. doi: 10.1136/bmjnp-2018-000012
- 27 Factsheet KeerDiabetes2Om: <https://keerdiabetesom.nl/keer-diabetes2-om-meer-gezondheid-minder-kosten/>
- 28 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* (2002) 346(6):393–403. doi:10.1056/NEJMoa012512
- 29 Blanco-Rojo, R., Alcalá-Díaz, J.F., Wopereis, S. et al. (2016). The insulin resistance phenotype (muscle or liver) interacts with the type of diet to determine changes in disposition index after 2 years of intervention: the CORDIOPREV-DIAB randomised clinical trial. *Diabetologia* (2016) 59: 67. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3776-4>
- 30 van Ommen, Ben et al. “From Diabetes Care to Diabetes Cure-The Integration of Systems Biology, eHealth, and Behavioral Change.” *Frontiers in endocrinology* vol. 8 381. 22 Jan. 2018, doi:10.3389/fendo.2017.00381
- 31 <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/hart-en-vaatziekten/kosten/zorguitgaven>
- 32 Koolhaas CM, Dhana K, Golubic R, Schoufour JD, Hofman A, van Rooij FJ, Franco OH. Physical Activity Types and Coronary Heart Disease Risk in Middle-Aged and Elderly Persons: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 2016 Apr 15;183(8):729-38
- 33 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2014;364(9438):937-52.
- 34 Razavi M, Fournier S, Shepard DS, Ritter G, Strickler GK, Stason WB. Effects of lifestyle modification programs on cardiac risk factors. *PLoS One*. 2014 Dec 9;9(12):e114772
- 35 Pischke CR, Scherwitz L, Weidner G, Ornish D. Long-term effects of lifestyle changes on well-being and cardiac variables among coronary heart disease patients. *Health Psychol.* 2008 Sep;27(5):584-92.
- 36 Ornish D1, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet.* 1990 Jul 21;336(8708):129-33.



- 37 Ornish D1, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 1998 Dec 16;280(23):2001-7.
- 38 Hu EA, Steffen LM, Coresh J, Appel LJ, Rebholz CM. Adherence to the Healthy Eating Index-2015 and Other Dietary Patterns May Reduce Risk of Cardiovascular Disease, Cardiovascular Mortality, and All-Cause Mortality. *J Nutr*. 2019 Sep 16
- 39 Müller-Riemenschneider F, Meinhard C, Damm K, Vauth C, Bockelbrink A, Greiner W, Willich SN. Effectiveness of nonpharmacological secondary prevention of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Dec;17(6):688-700.
- 40 DuttaRoy S, Nilsson J, Hammarsten O, Cider Å, Bäck M, Karlsson T, Wennerblom B, Borjesson M. High frequency home-based exercise decreases levels of vascular endothelial growth factor in patients with stable angina pectoris. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 May;22(5):575-81
- 41 Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 2004 Mar 23;109(11):1371-8. Epub 2004 Mar 8
- 42 Dickie K, Micklesfield LK, Chantler S, Lambert EV, Goedecke JH. Cardiorespiratory Fitness and Light-Intensity Physical Activity Are Independently Associated with Reduced Cardiovascular Disease Risk in Urban Black South African Women: A Cross-Sectional Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016 Feb;14(1):23-32
- 43 Fernberg U, Op 't Roodt J, Fernström M, Hurtig-Wennlöf A. Body composition is a strong predictor of local carotid stiffness in Swedish, young adults - the cross sectional Lifestyle, biomarkers, and atherosclerosis study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Aug 27;19(1):205
- 44 Pedersen LR, Olsen RH, Anholm C, Astrup A, Eugen-Olsen J, Fenger M, Simonsen L, Walzem RL, Haugaard SB, Prescott E. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Oct 1;18(1):127
- 45 Patnode CD, Evans CV, Senger CA, et al. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Jul. (Evidence Synthesis, No. 152.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476368/>
- 46 Doughty KN, Del Pilar NX, Audette A, Katz DL. Lifestyle Medicine and the Management of Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Oct 4;19(11):116
- 47 zie www.benefitforall.nl
- 48 Doughty, K.N., Del Pilar, N.X., Audette, A. et al. Lifestyle Medicine and the Management of Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* (2017) 19: 116. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0925-z>
- 49 Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, Das A, Hartley L, Stranges S. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 13;3:CD009825
- 50 Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Jun 29;376(26):2566-2578
- 51 Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 May;106(5):915-22. doi: 10.1038/ajg.2010.480.



- 52 Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018 Jan;45:24-31
- 53 Jaruvongvanich, V., A. Sanguankeo, and S. Upala. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*, 2016. 61(8): p. 2389-96.
- 54 Wennmacker SZ, Dijkgraaf MGW, Westert GP, Drenth JPH, van Laarhoven C, de Reuver PR. Persistent abdominal pain after laparoscopic cholecystectomy is associated with increased healthcare consumption and sick leave. *Surgery* 2017.
- 55 Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006.
- 56 van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, Latenstein CSS, Buysse O, Donkervoort SC, Eijssbouts QAJ, Heisterkamp J, Hof KI, Janssen J, Nieuwenhuijs VB, Schaap HM, Steenvoorde P, Stockmann HBAC, Boerma D, Westert GP, Drenth JPH, Dijkgraaf MGW, Boermeester MA, van Laarhoven CJHM. Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *Lancet* 2019.
- 57 *Ned Tijdschrift voor Geneeskunde*: 2019;163:D4203
- 58 Di Ciaula A1, Wang DQ2, Portincasa P3. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2019.
- 59 Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jul;12(4):569-575
- 60 [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30274-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30274-0/fulltext)
- 61 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30070378>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29729189>
- 62 Limketkai BN, Sepulveda R, Hing T, Shah ND, Choe M, Limsui D, Shah S. Prevalence and factors associated with gluten sensitivity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Feb;53(2):147-151.
- 63 Rizzello F, Spisni E, Giovanardi E, Imbesi V, Salice M, Alvisi P, Valerii MC, Gionchetti P. Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. *Nutrients*. 2019 May 8;11(5).
- 64 Kakodkar S, Mutlu EA. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):745-767.
- 65 <https://www.vtv2018.nl/druk-op-jongeren>
- 66 "According to the World Health Organization, unipolar depressive disorders were ranked as the third leading cause of the global burden of disease in 2004 and will move into the first place by 2030". https://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf
- 67 <http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/issues/469/articles/9889>
- 68 <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/waarom-antidepressiva-niet-beter-worden~b85bcd74/>
- 69 <https://www.theguardian.com/society/2016/jan/27/prozac-next-psychiatric-wonder-drug-research-medicine-mental-illness>
- 70 Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D, Rosenbaum S, Galletly C, Allan S, Canejo C, Carney R, Carvalho AF et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6:675-712.
- 71 Psychosomatic Medicine Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/PSY.0000000000000673



- 72 Stahl JE, Dossett ML, LaJoie AS, Denninger JW, Mehta DH, Goldman R, et al. (2015). Relaxation Response and Resiliency Training and Its Effect on Healthcare Resource Utilization. *PLoS ONE* 10(10): e0140212. doi:10.1371/journal.pone.0140212
- 73 Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, Stubbs B, Schuch FB, Carvalho AF, Jacka F et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. 2019;81:265-280.
- 74 Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, Brand S, Cordes J, Malchow B, Gerber M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*. 2018;54:124-144.
- 75 Deenik J: Thinking inside the box: changing lifestyle to improve the health status of inpatients with severe mental illness. Maastricht: Maastricht University; 2019.
- 76 Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, Samaras K, Stubbs B. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *The British Journal of Psychiatry*. 2017;210:110-118.
- 77 Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024-2035.
- 78 Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, Gorczynski P, Yung AR, Vancampfort D. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2016;46:2869-2881.
- 79 Czosnek L, Lederman O, Cormie P, Zopf E, Stubbs B, Rosenbaum S. Health benefits, safety and cost of physical activity interventions for mental health conditions: A meta-review to inform translation efforts. *Mental Health and Physical Activity*. 2019;16:140-151.
- 80 Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, Brand S, Cordes J, Malchow B, Gerber M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*. 2018;54:124-144.
- 81 Czosnek L, Lederman O, Cormie P, Zopf E, Stubbs B, Rosenbaum S. Health benefits, safety and cost of physical activity interventions for mental health conditions: A meta-review to inform translation efforts. *Mental Health and Physical Activity*. 2019;16:140-151
- 82 Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, Brand S, Cordes J, Malchow B, Gerber M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*. 2018;54:124-144.
- 83 Deenik J: Thinking inside the box: changing lifestyle to improve the health status of inpatients with severe mental illness. Maastricht: Maastricht University; 2019.
- 84 Czosnek L, Lederman O, Cormie P, Zopf E, Stubbs B, Rosenbaum S. Health benefits, safety and cost of physical activity interventions for mental health conditions: A meta-review to inform translation efforts. *Mental Health and Physical Activity*. 2019;16:140-151



- 85 Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, Brand S, Cordes J, Malchow B, Gerber M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry*. 2018;54:124-144.
- 86 Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, Stubbs B, Schuch FB, Carvalho AF, Jacka F et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med*. 2019;81:265-280.
- 87 Firth J, Teasdale SB, Allott K, Siskind D, Marx W, Cotter J, Veronese N, Schuch F, Smith L, Solmi M et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2019;18:308-324.
- 88 Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, Samaras K, Stubbs B. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *The British Journal of Psychiatry*. 2017;210:110-118.
- 89 Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, Samaras K, Stubbs B. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *The British Journal of Psychiatry*. 2017;210:110-118.
- 90 Christopher M. Palmer, Javier Gilbert-Jaramillo, Eric C. Westman. The ketogenic diet and remission of psychotic symptoms in schizophrenia: Two case studies. *Schizophrenia Research*, Volume 208, 2019, Pages 439-440. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.019>
- 91 Vermeulen J, Schirmbeck F, Blankers M, van Tricht M, van den Brink W, de Haan L, Alizadeh BZ, van Amelsvoort T, Bartels-Velthuis AA, van Beveren NJ et al. Smoking, symptoms, and quality of life in patients with psychosis, siblings, and healthy controls: a prospective, longitudinal cohort study. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6:25-34.
- 92 Gilbody S, Peckham E, Bailey D, Arundel C, Heron P, Crosland S, Fairhurst C, Hewitt C, Li J. Smoking cessation in severe mental illness: combined long-term quit rates from the UK SCIMITAR trials programme. *The British Journal of Psychiatry*. 2019:1-3.
- 93 Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- 94 Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2013 Jul 20 [cited 2019 Sep 24];382(9888):260–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361360687X>
- 95 Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- 96 Eknoyan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia* [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 26];31(4):397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623393>
- 97 Bach KE, Kelly JT, Campbell KL, Palmer SC, Khalesi S, Strippoli GFM. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD A Meta-Analysis of Cohort Studies. 2019;14:1–9.
- 98 Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- 99 Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- 100 RIVM. Ranglijst aandoeeningen op basis van zorgkosten. [Internet]. Available from: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/ranglijst/ranglijst-aandoeningen-op-basis-van-zorgkosten>



- 101 Richtlijn chronische nierschade. www.nefro.nl/richtlijnen/chronische-nierschade-cns-2018
- 102 Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis GJ. Effects of dietary sodium restriction and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19: 999-1007 doi: 10.1681/ASN.2007060693. Epub 2008
- 103 Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Reducing albuminuria as surrogate endpoint (REAS-SURE) consortium. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection. A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015, 26: 2055-64, doi: 10.1681/ASN.2014070688
- 104 Vegter S, Perna S, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenti P. Sodium Intake, ACE Inhibition, and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):165–73.
- 105 Heerspink HJL, Holtkamp FA, Parving H-H, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012;82(3):330–7.
- 106 Humalda JK, Klaassen G, de Vries H, Meuleman Y, Laverman GD, Bos WJW, et al. A self-management approach for dietary sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 2019, in press
- 107 Van Zuilen AD, Wetzels JFM, Bots ML, Van Blankestijn PJ, MASTERPLAN Study Group. MASTERPLAN: study of the role of nurse practitioners in a multifactorial intervention to reduce cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *J Nephrol*. 2008;21(3):261–7.
- 108 Eknayan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia* [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 26];31(4):397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623393>
- 109 Heiwe S, Jacobson SH. Exercise Training in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep ;64(3):383–93.
- 110 Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, Craig JC, Johnson DW, Sutanto B, Ruospo M, Tong A, Strippoli GF. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 23;4:CD011998. doi:10.1002/14651858.CD011998.pub2
- 111 Olde Engberink RHG, van den Hoek TC, van Noordenne ND, van den Born B-JH, Peters-Sengers H, Vogt L. Use of a Single Baseline Versus Multiyear 24-Hour Urine Collection for Estimation of Long-Term Sodium Intake and Associated Cardiovascular and Renal Risk. *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10):917–26.
- 112 Zelle DM, Kok T, Dontje ML, Danchell E, Navis G, van Son WJ, Bakker SJ, Corpeleijn E. The role of diet and physical activity in post-transplant weight gain after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2013 Jul-Aug;27(4):E484-90.
- 113 Deetman PE, Said MY, Kromhout D, Dullaart RP, Kootstra-Ros JE, Sanders JS, Seelen MA, Gans RO, Navis G, Joosten MM, Bakker SJ. Urinary Urea Excretion and Long-term Outcome After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2015 May;99(5):1009-15.
- 114 Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJ, Corpeleijn E, Navis G. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Mar;13(3):152-168. doi: 10.1038/nrneph.2016.187.
- 115 Kennissynthese Leefstijl na Niertransplantatie, on file Nierstichting Nederland
- 116 <https://www.alzheimer-nederland.nl/factsheet-cijfers-en-feiten-over-dementie>. Zie ook cijfers uit 2015: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/dementie/kosten/kosten>, met daar statement dat dementie de duurste ziektecategorie van Nederland is.
- 117 <https://www.vtv2018.nl/aandoeningen>.
- 118 <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/dementie/cijfers-context/trends>.



- 119 <https://www.alzheimer-nederland.nl/factsheet-cijfers-en-feiten-over-dementie>.
- 120 Smith AD, Yaffe K. Dementia (including Alzheimer's disease) can be prevented: statement supported by international experts. *Journal of Alzheimer's disease*. 2014;38(4): 699-703.
- 121 Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Olde Rikkert M, et al. Defeating Alzheimers disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15:455-532. Medline-doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4; Sohn E. How the evidence stacks up for preventing Alzheimer's disease. *Nature* 2018; 559:18-20.
- 122 Smith AD, Yaffe K. Dementia (including Alzheimer's disease) can be prevented: statement supported by international experts. *Journal of Alzheimer's disease*. 2014;38(4): 699-703.
- 123 https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Thema_rapportage_dementie_beveiligd.pdf.
- 124 Roehr S, Pabst A, Luck T, Riedel-Heller SG. Is dementia incidence declining in high-income countries? A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2018 Sep 18;10:1233-1247. doi: 10.2147/CLEP.S163649. eCollection 2018. Review
- 125 Dementia prevention, intervention, and care. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- 126 Gilsanz P, Quesenberry CP Jr, Mayeda ER, Glymour MM, Farias ST, Whitmer RA. Stressors in Mid-life and Risk of Dementia: The Role of Race and Education. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2019 Jul-Sep;33(3):200-205
- 127 Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J, Livingston G. *Lancet Glob Health*. 2019. May;7(5):e596-e603. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30074-9.
- 128 Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Olde Rikkert M, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(5):455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
- 129 A Population Perspective on Prevention of Dementia. Eggink E, Moll van Charante EP, van Gool WA, Richard E. *J Clin Med*. 2019 Jun 12;8(6). pii: E834. doi: 10.3390/jcm8060834. Review
- 130 Changing Behavioral Lifestyle Risk Factors Related to Cognitive Decline in Later Life Using a Self-Motivated eHealth Intervention in Dutch Adults. Aalbers T, Qin L, Baars MA, de Lange A, Kessels RP, Olde Rikkert MG. *J Med Internet Res*. 2016 Jun 17;18(6):e171. doi: 10.2196/jmir.5269
- 131 A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Pajananen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
- 132 Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. *Nat Rev Neurol*. 2018 Nov;14(11):653-666. doi: 10.1038/s41582-018-0070-3



- 133 The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. *Adv Nutr*. 2019 Jun 18. pii: nmz054. doi: 10.1093/advances/nmz054
- 134 Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, Brew BJ, Flood VM, Fiatarone Singh MA. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018 Mar 1;107(3):389-404
- 135 Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, Coker LH, Crowe MG, Cushman WC, Cutler JA, Davatzikos C, Desiderio L, Erus G, Fine LJ, Gaussoin SA, Harris D, Hsieh MK, Johnson KC, Kimmel PL, Tamura MK, Launer LJ, Lerner AJ, Lewis CE, Martindale-Adams J, Moy CS, Nasrallah IM, Nichols LO, Oparil S, Ogrocki PK, Rahman M, Rapp SR, Reboussin DM, Rocco MV, Sachs BC, Sink KM, Still CH, Supiano MA, Snyder JK, Wadley VG, Walker J, Weiner DE, Whelton PK, Wilson VM, Woolard N, Wright JT Jr, Wright CB. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-561.
- 136 Effects of Nilvadipine on Cerebral Blood Flow in Patients With Alzheimer Disease. de Jong DLK, de Heus RAA, Rijpmma A, Donders R, Olde Rikkert MGM, Günther M, Lawlor BA, van Osch MJP, Claassen JAHR. *Hypertension*. 2019 Aug;74(2):413-420. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA
- 137 Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. Ooms S, Overeem S, Besse K, Olde Rikkert M, Verbeek M, Claassen JA. *JAMA Neurol*. 2014 Aug;71(8):971-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1173
- 138 Sleep disturbances and later cognitive status: a multi-centre study. Sindi S, Johansson L, Skoog J, Mattsson AD, Sjöberg L, Wang HX, Fratiglioni L, Kulmala J, Soininen H, Solomon A, Johansson B, Skoog I, Kivipelto M, Kåreholt I. *Sleep Med*. 2018 Dec;52:26-33. doi: 10.1016/j.sleep.2017.11.1149
- 139 Declining incidence of dementia: A national registry-based study over 20 years. Taudorf L, Nørgaard A, Islamoska S, Jørgensen K, Laursen TM, Waldemar G. *Alzheimers Dement*. 2019 Oct 3. pii: S1552-5260(19)35127-1. doi: 10.1016/j.jalz.2019.07.006
- 140 Zie bijv. ook: <https://www.nordicinnovation.org/2019/nordic-health-2030>
- 141 Leefstijlverandering in de spreekkamer. Hooghangend fruit. Smulders Y. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163:D3809. ntvg.nl/D3809.
- 142 WRR-rapport nr. 97 Weten is nog geen doen. Een realistisch perspectief op redzaamheid. Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid. Den Haag 2017. <https://www.wrr.nl/publicaties/rapporten/2017/04/24/weten-is-nog-geen-doen>.
- 143 Future directions of multiple behaviour change research. Geller K, Lippke S, Nigg CR. (2017). *J Behav Med* 40: 194. <https://doi-org.ru.idm.oclc.org/10.1007/s10865-016-9809-8>.
- 144 Transtheoretical model-based multiple behavior intervention for weight management: Effectiveness on a population basis. Johnson SS, Paiva AL, Cummins CO, Johnson JL, Dymant SJ, Wright JA, Prochaska JO, Prochaska JM, Sherman K. (2008). *Preventive Medicine* 46: 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2007.09.010>.
- 145 Greaves CJ, Sheppard KE, Abraham C, Hardeman W, Roden M, Evans PH, Schwarz P; IMAGE Study Group. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health*. 2011 Feb 18;11:119



- 146 Multiple health behaviour change interventions for primary prevention of cardiovascular disease in primary care: systematic review and meta-analysis. Alageel S, Gulliford MC, McDermott L, Wright AJ. (2017) *BMJ Open*. 2017; 7(6): e015375. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015375. Effective techniques in healthy eating and physical activity interventions: a meta-regression. Michie S, Abraham C, Whittington C, McAteer J, Gupta S. (2009) *Health Psychology* 28: 690–701. <https://psycnet.apa.org/record/2009-20990-006>.
- 147 <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001990>
- 148 Neighborhood socioeconomic status and perceptions of self-efficacy. Boardman JD, Robert SA. (2000) *Sociological Perspectives* 43: 117-136. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.2307/1389785>.
- 149 <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/overgewicht/cijfers-context/huidige-situatie>.
- 150 <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-diabetes-naar-opleiding>.
- 151 Broeders DWJ, Das HD, Jennissen RPW, Tiemeijer WL, de Visser M (2018) Van verschil naar potentieel: een realistisch perspectief op de sociaaleconomische gezondheidsverschillen, WRR-Policy Brief 7, Den Haag: WRR. <https://www.wrr.nl/publicaties/policy-briefs/2018/08/27/van-verschil-naar-potentieel-een-realistisch-perspectief-op-de-sociaaleconomische-gezondheidsverschillen>.
- 152 Zie bijv. bundel van Hartstichting waarin we prevalentie gegevens uit HELIUS hebben samengevat (p. 153): <https://www.hartstichting.nl/getmedia/cd75c3f5-9cd2-4558-b53c-87295bf0e6b7/cijferboek-hartstichting-hart-vaatziekten-nederland-2017.pdf>
- 153 <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0073373&type=printable>
- 154 Zie bijv. voor leefstijlinterventie prediabetes onder ZO Aziaten: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31201437>
- 155 van der Wulp I, de Leeuw JR, Gorter KJ, Rutten GE. Effectiveness of peer-led self-management coaching for patients recently diagnosed with Type 2 diabetes mellitus in primary care: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2012 Oct;29(10):e390-7.
- 156 Mölenberg FJM, Beenackers MA, Mackenbach JD, Burdorf A, van Lenthe FJ. (2019) Is Rotterdam een fastfoodparadijs? De voedselomgeving van 2004 tot 2018. Rotterdam: Erasmus MC. https://www.cephir.nl/onderzoek/Rotterdam-voedselomgeving_Rapport_CEPHIR_WEB.pdf
- 157 Feuillet T, Charreire H, Roda C, Ben Rebah M, Mackenbach JD, Compernelle S, Glonti K, Bárdos H, Rutter H, De Bourdeaudhuij I, McKee M, Brug J, Lakerveld J, Oppert JM. Neighbourhood typology based on virtual audit of environmental obesogenic characteristics. *Obes Rev*. 2016 Jan;17 Suppl 1:19-30. doi: 10.1111/obr.12378.
- 158 Public health approaches to type 2 diabetes prevention: the US National Diabetes Prevention Program and beyond. Gruss SM, Nhim K, Greg E, Bell M, Luman E, Albright A. 2019. *Current Diabetes Reports* 19:78. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1200-z>.
- 159 The effects of policy actions to improve population dietary patterns and prevent diet-related non-communicable diseases: scoping review. Hyseni L, Atkinson M, Bromley H, Orton L, Lloyd-Williams F, McGill R, Capewell S. 2017. *European Journal of Clinical Nutrition* 71: 694–711. doi:10.1038/ejcn.2016.234. Impact of policy and built environment changes on obesity-related outcomes: a systematic review of naturally occurring experiments. Mayne SL, Auchincloss AH, Michael YL. 2015. *Obes Rev*. 16(5): 362–375. doi: 10.1111/obr.12269.

