

# Insulineresistentie: het complete verhaal

Insulineresistentie is een conditie waarin cellen van het lichaam onvoldoende reageren op het hormoon insuline. Chronische insulineresistentie kan, in combinatie met andere factoren, leiden tot diabetes mellitus type 2 en kan de vaatwand aantasten. Maar tijdens acute ziekte is insulineresistentie juist een beschermingsmechanisme. In dit overzichtsartikel bespreken we hoe het mechanisme precies in elkaar zit, wat mogelijke gevolgen zijn en **welke interventies invloed hebben op insulineresistentie**.

Insuline zorgt voor opname door de lichaamscellen van glucose, aminozuren en vetzuren afkomstig uit de voeding. Deze nutriënten kunnen worden verbrand voor de energievoorziening van de cel, of worden opgeslagen in de vorm van respectievelijk glycogeen, eiwitten en triglyceriden. In tegenstelling tot glycogeen en eiwitten is de opslagcapaciteit van triglyceriden in het vetweefsel haast onbeperkt. Het lichaam heeft daarom de voorkeur om het overschot aan dagelijks glucose- en aminozuuraanbod te verbranden of om te zetten in vetzuren. Insuline stimuleert de vorming van triglyceriden uit vetzuren, en remt het vrijkomen van vetzuren uit triglyceriden (lipolyse).<sup>1</sup> Een chronisch energieoverschot leidt altijd tot meer vetstapeling, onafhankelijk van de samenstelling van de voeding.

### Insuline: werking

Wanneer insuline bindt aan de insulinerceptor, wordt in de cel een cascade van reacties in gang gezet. Deze leiden uiteindelijk tot de activatie van de glucoseopname, glycogeensynthese en vetzuursynthese. En ook tot de onderdrukking van de nieuwvorming van glucose en de lipolyse (figuur 1). In dit proces van intracellulaire signaaloverdracht speelt activatie van mTORC1 een centrale rol.<sup>2</sup> (mTORC1 is een multisubunit-eiwitcomplex dat de groei en levensduur van een cel reguleert, afhankelijk van de voedings- en ener-

giestatus van de cel.) Bij insulineresistentie geeft binding van insuline aan de receptor minder activatie van mTORC1. Dit kan het gevolg zijn van genetische aanleg, of het komt door onderdrukking van de intracellulaire signaaloverdracht. mTORC1 wordt namelijk ook geactiveerd door aminozuren, met name glutamine, arginine en het essentiële aminozuur leucine, of door aanwezigheid van cytokines. Een tekort aan vooral de essentiële aminozuren in de voeding leidt hierdoor tot meer autofagie, waarmee aminozuren vrijgemaakt worden door de afbraak van lichaamseiwitten. Hyperactivatie van mTORC1 door cytokines, of door overdaad aan aminozuren en glucose in de cel, leidt via negatieve feedback tot verminderde respons van de cel op insuline. Daarnaast wordt activatie van mTORC1 door insuline onderdrukt. Dit gebeurt door activatie van proteïne kinase C (PKC) door diglyceriden die ontstaan bij de vorming en afbraak van triglyceriden.<sup>3</sup> De insulinegevoeligheid van de cel verbetert bij een intracellulair ATP-tekort via activatie van AMP-kinase (AMPK). Metformine activeert AMPK, waardoor de insulinegevoeligheid verbetert.<sup>4</sup>

### Insuline: resistentie Spieren

Ongeveer zeventig procent van de insulineafhankelijke glucoseopname na een maaltijd vindt plaats in de spieren.

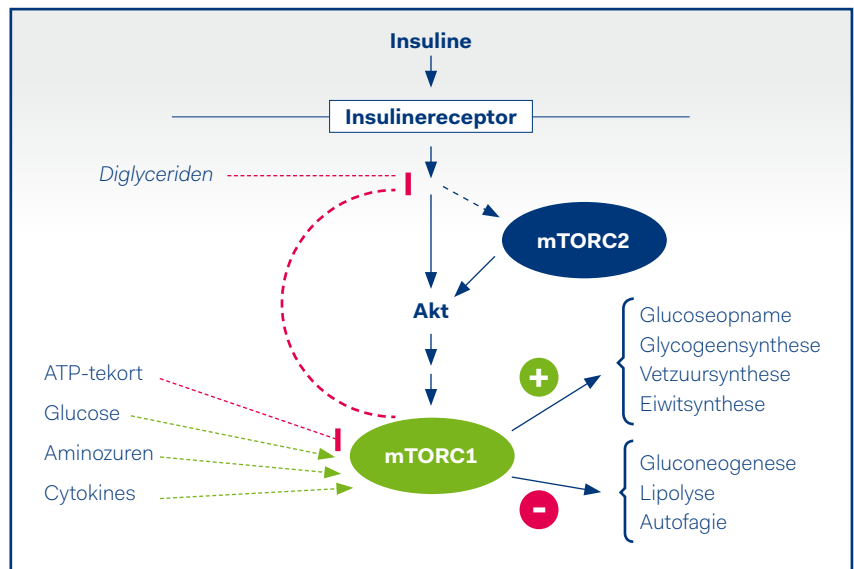
De insulinegevoeligheid van het lichaam hangt dus vooral af van de insulinewerking in de spieren, en van de spiermassa. De spieren hebben daarmee een centrale rol in het ontwikkelen van insulineresistentie.<sup>5</sup> Insulineresistentie is sterk geassocieerd met de hoeveelheid triglyceriden in de spiercellen (ectopisch vet).<sup>1</sup> Als gevolg hiervan zijn er ook meer diglyceriden in de spiercellen aanwezig, wat via activatie van PKC leidt tot verminderde insulinewerking.<sup>1,3</sup> Bij een verhoogd vetzuuraanbod hopen triglyceriden zich op in de cellen, al dan niet in combinatie met verminderde vetzuurverbranding in de mitochondriën. Een vermindering van spiermassa verhoogt het aanbod van glucose aan de lever, en vergroot daarmee het risico op insulineresistentie van de lever. De insulinegevoeligheid van de spieren kan worden verbeterd door het gebruik van vetzuren te verhogen, bijvoorbeeld door meer te gaan bewegen.

## Lever

Insulineresistentie van de lever hangt ook nauw samen met de ophoping van (ectopisch) vet in de levercellen. Met name de grote hoeveelheid sucrose in hoogcalorische voedingen draagt sterk bij aan de stapeling van vet in de lever. Fructose wordt nagenoeg uitsluitend verwerkt in de lever, wat de insulineafhankelijke glucoseopname en glycogeensynthese in de lever onderdrukt. Bij overconsumptie van fructose of sucrose stijgt de hoeveelheid vet in de lever.<sup>6</sup> Dat gebeurt ook bij een verhoogd aanbod van vetzuren vanuit het vetweefsel, zoals het geval is bij obesitas. Een dieet gericht op langdurig en stabiel gewichtsverlies leidde bij obese patiënten met diabetes type 2 tot verlaging van de hoeveelheid levervet. En afhankelijk van herstel van de bètacelfunctie zelfs tot remissie van de diabetes.<sup>7</sup>

## Effect van insuline op de vetcel

De bijdrage van het vetweefsel aan de insulineafhankelijke glucoseopname is gering. Het belangrijkste effect van insuline op de vetcel is de remming van de lipolyse, waardoor er bij insulineresistentie een verhoogde flux van vetzuren (en glycerol) vanuit het vetweefsel naar de lever en de spieren optreedt. Toename van de vetcelgrootte bij obesitas leidt ook tot meer diglyceriden. Dit draagt bij aan de insulineresistentie. Bij obesitas worden bovendien macrofagen gerekruteerd en geactiveerd in het vetweefsel. Dit heeft een toestand van laaggradige inflammatie tot gevolg. De cytokines die door deze geactiveerde macrofagen worden vrijgegeven leiden tot verhoogde lipolyse,

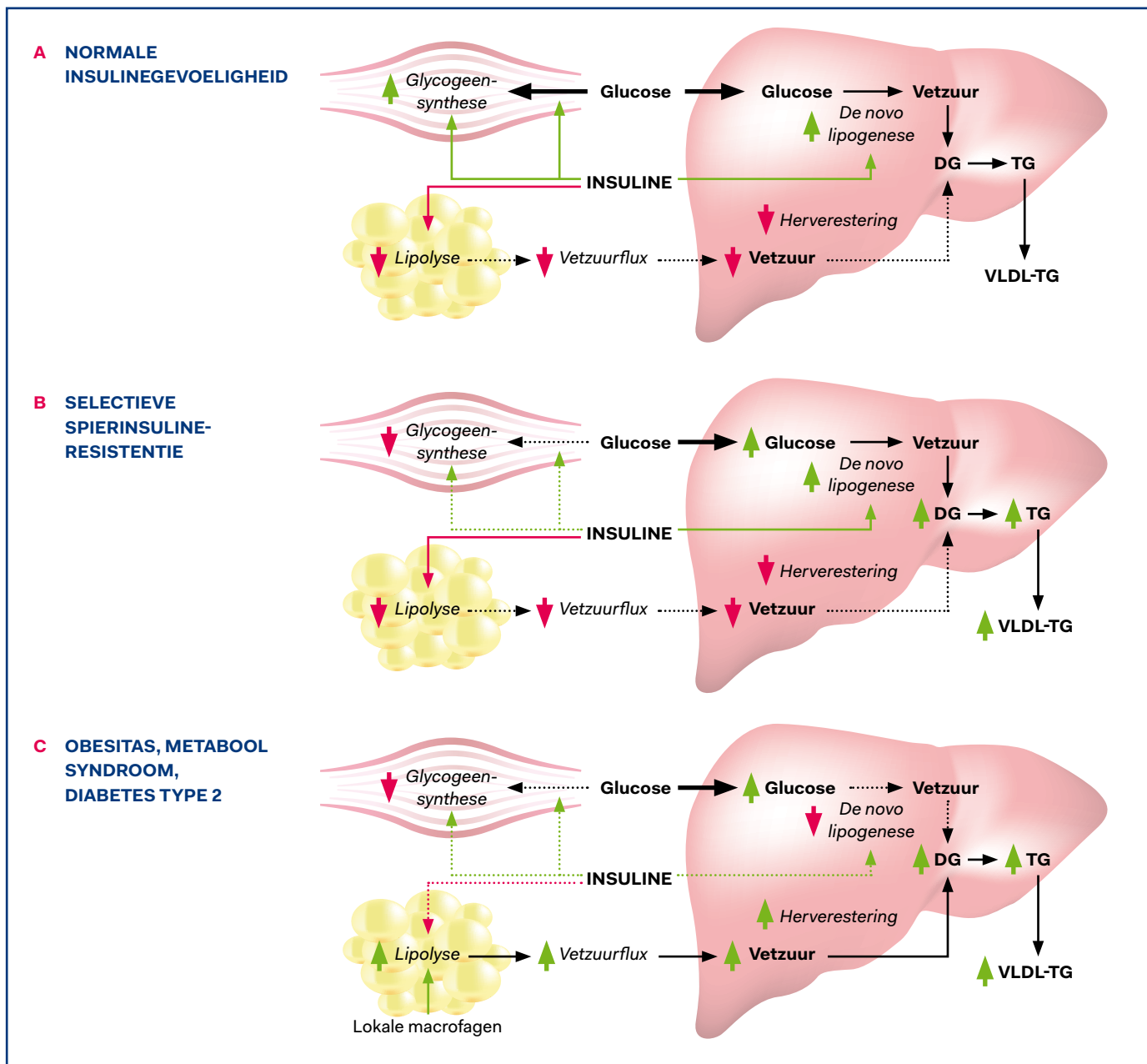


Figuur 1. Schematische weergave van de insulinewerking op celniveau.

en daarmee tot verhoogde flux van glycerol en vetzuren naar lever en spieren.<sup>1</sup>

## De gevolgen van insulineresistentie

Direct na de maaltijd wordt glucose onder invloed van insuline opgenomen in de spieren en in de lever. Daar wordt het gebruikt voor de glycogeensynthese en de energievoorziening van de cel. Het overschot aan glucose, fructose en aminozuren wordt in de lever omgezet in vetzuren. Deze worden via VLDL-triglyceriden vervoerd naar het vetweefsel en naar de spieren (figuur 2A). Door insuline worden de triglyceriden effectief opgeslagen in het vetweefsel, en wordt het vrijkomen van vetzuren uit triglyceriden (lipolyse) onderdrukt. Een verhoogd aanbod van triglyceriden in de spieren leidt tot intracellulaire vetstapeling. Dit onderdrukt de insulinewerking, waardoor er selectief in de spieren insulineresistentie ontstaat (figuur 2B). Hierdoor stijgt het aanbod van glucose aan de lever, waardoor - in combinatie met verhoogd insuline - de vetzuursynthese verder toeneemt. Hierdoor neemt de hoeveelheid intrahepatisch vet toe, en wordt ook de lever insulineresistent. Daarnaast neemt de VLDL-TG-productie toe, waardoor er meer triglyceriden naar het vetweefsel en de spieren gaan. Door toename van vetmassa kan insuline de lipolyse minder goed remmen. Daarnaast wordt de lipolyse verhoogd door de cytokines die afgegeven worden door de geactiveerde macrofagen in het vetweefsel. Het resultaat is een sterk toegenomen flux van vetzuren van het vetweefsel naar de lever. Hierdoor neemt de insulineresistentie van de lever verder toe, net als de productie van VLDL-TG (figuur 2C). Er is sprake van een vicieuze cirkel, waarbij de insulineresistentie van de spieren, de lever en het vetweefsel elkaar beïnvloeden en steeds verder versterken. >>



**Figuur 2.** Insulineresistentie verstoort niet alleen de glucoseregulatie, maar ook de vetzuurregulatie, waardoor de insulineresistentie steeds ernstiger wordt.<sup>1</sup>

De bètacellen van de pancreas compenseren de verminderde bloedsuikerspiegel verlagende werking van insuline aanvankelijk door meer insuline af te geven. Wanneer de bètacellen niet in staat zijn de perifere insulineresistentie te compenseren met een verhoogde insulineafgifte, stijgt de bloedsuikerspiegel verder. Een verdere geleidelijke achteruitgang van de bètacelfunctie is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van verminderde glucosetolerantie ('pre-diabetes') naar uiteindelijk diabetes type 2.<sup>8</sup>

### Insulineresistentie bij acute ziekte

Bij acute kritieke ziekte heeft glucose als energiebron de voorkeur boven andere substraten. Maar op de intensive care leidt acute metabole stress vaak tot insulineresistentie

en hyperglykemie. Het vermijden van hoge bloedglucosewaarden door insuline-infusie verbetert de behandeluitkomsten van IC-patiënten in sommige, maar niet in alle studies. Het is niet duidelijk wat de optimale glucoseconcentratie is; dit kan wisselen per patiënt, ziekte, enzovoort. Wel zijn sterk wisselende bloedglucosewaarden en/of hypoglykemie geassocieerd met slechte uitkomsten bij ernstig zieke mensen. Voedingsinterventie kan dan problemen geven met de glucosecontrole. Enterale voeding verhoogt de glucosewaarden, maar minder dan parenterale voeding, aangezien enterale voeding via darmhormonen zorgt voor extra insulineafgifte. De grote hoeveelheid dextrose in standaard formules van parenterale voeding kan de stressgerelateerde hyperglykemie verder verergeren, zelfs bij patiënten die geen

diabetes hebben. Ziektespecifieke voedingen met een hoog gehalte aan vet en gemodificeerde koolhydraten zijn nog niet uitgebreid onderzocht bij IC-patiënten. Recente studies suggereren dat het gebruik van deze formules de glycemische controle verbetert, en in ten minste één studie is aangetoond dat dit klinisch voordeel oplevert. Recente richtlijnen adviseren om bij obese, ernstig zieke mensen een matig hypo-calorische voeding met een hoog eiwitgehalte (22-25 kcal/kg ideaal lichaamsgewicht, 2 g/kg eiwit bij BMI<40, of 2,5 g/kg bij BMI>40) voor te schrijven, om verlies van spiereiwit tegen te gaan.

Suggesties vanuit de ESPEN-expertgroep voor patiënten met acute kritieke aandoeningen zijn: 1) grijp zo snel mogelijk in met enterale voeding; 2) minimaliseer de glycemische variabiliteit bij patiënten die parenterale voeding moeten krijgen, met een bloedglucose tussen de 5-8 mmol/l; en 3) vermijd hypoglykemie als gevolg van deze behandeling. Daarbij wordt het monitoren van de bloedglucosespiegel met een continue glucosesensor aangeraden.<sup>9</sup>

## Effecten van leefstijl en dieet op insulineresistentie

Insulineresistentie wordt beïnvloed door verschillende factoren. Een gunstige invloed hebben onder andere beweging, gewichtsverlies, onverzadigde vetten en voedingsvezels. Suikers en verzadigd vet kunnen een negatieve invloed hebben op de insulinegevoeligheid.

### Beweging

Zowel duurtraining als krachttraining verbetert de insulinegevoeligheid, waarschijnlijk via verschillende mechanismen. Hierdoor is de combinatie van beide trainingsvormen mogelijk het meest effectief.<sup>10</sup> De positieve effecten van beweging lijken onafhankelijk te zijn van gewichtsverlies.<sup>11</sup> Sportvasten, waarbij getraind wordt terwijl men vast, verbetert de insulinegevoeligheid, vetopname en vetoxidatie in de spieren bij gezonde mensen. Of dit ook zo is bij mensen met insulineresistentie of diabetes moet verder onderzocht worden.<sup>12</sup> 'High intensity interval training' (HITT) is een intervaltraining met korte, hoog-intensieve inspanning (bijvoorbeeld vier intervallen van vier minuten). Deze vorm van training lijkt de insulinegevoeligheid meer te verbeteren dan langdurige training op matig niveau.<sup>13,14</sup>

### Gewichtsverlies

Gewichtsreductie, op welke manier dan ook (dieet, medicatie, bariatrische chirurgie), heeft een positief effect op de insulinegevoeligheid en is daarom de hoeksteen van de behandeling van het metabool syndroom. De vermindering van ectopisch vet, dat samenhangt met gewichtsverlies, speelt hierbij een belangrijke rol.<sup>7</sup> In de Diabetes Prevention

Program-trial werden ruim 3000 mensen met pre-diabetes gerandomiseerd naar een controlegroep (placebo), een groep die metformine kreeg, en een groep die een intensieve leefstijlinterventie volgde. De leefstijlinterventie had als doel een gewichtsreductie van 7% te bereiken met een laag calorisch, laag vetdieet en 150 minuten beweging per week. Na gemiddeld 4 jaar follow-up scoorde de leefstijlgroep het beste met 58% minder incidentie van diabetes, vergeleken met de placebogroep. Insulinegevoeligheid verbeterde het meest in de leefstijlgroep, en was geassocieerd met een lager risico op diabetes.<sup>15,16</sup>

In de Look AHEAD-trial werd ongeveer eenzelfde leefstijlinterventie getest, maar nu bij ruim 5000 mensen die al diabetes type 2 hadden.<sup>17</sup> Na een gemiddelde follow-up van 9 jaar werd geen verschil gezien tussen de controle- en de interventiegroep wat betreft incidentie van cardiovasculaire ziekten. Voor de deelnemers die 10% of meer waren afgevalen werd wel een 20% reductie in cardiovasculaire ziekten gevonden. Onderzoekers concludeerden dat een groot initieel gewichtsverlies nodig is om gunstige metabole effecten te bewerkstelligen.

In de DiRECT-trial werd het effect van een very low-calorie diet (VLCD)-interventie op diabetesremissie onderzocht.<sup>18</sup> Mensen met recent gediagnosticeerde en overgewicht die orale antidiabetica gebruikten, werden gerandomiseerd naar een controle- en een interventiegroep. De mensen in de interventiegroep volgden een VLCD gedurende 12-20 weken, waarna een normale gezonde voeding werd opgebouwd, gericht op behoud van het gewichtsverlies. Na 2 jaar had 35,6% geen diabetes meer, in vergelijking met 3,4% in de controlegroep. Van de mensen die meer dan 10 kg afvielen had 60% geen diabetes meer.<sup>18</sup> Een gewichtsreductie van meer dan 10 kg zorgde voor normalisatie van de hoeveelheid vet in de lever en in de pancreas.<sup>7</sup>

### Voedingsvezels

Aan een verhoogde consumptie van voedingsvezels en 'resistant starch' worden vele gunstige effecten toegeschreven, waaronder vermindering van obesitas en insulineresistentie. Het microbioom speelt hierbij een belangrijke rol. Gunstige bacteriestammen in de darm kunnen beschermen tegen stofwisselingsziekten, en niet-verteerbare koolhydraten dragen hieraan bij. Vooral voedingsvezels kunnen ontstekingen en ongunstige metabole reacties verminderen. Ook verlagen voedingsvezels en prebiotica de glucosepieken na de maaltijd. Daarnaast worden door fermentatie van vezels in het colon kortketenvetzuren (SCFA's, zoals butyraat, propionaat en acetaat) geproduceerd. Zowel een verhoogde vezelconsumptie (en 'resistant starch') als orale butyraatsuppletie verbeteren de insulinegevoeligheid.<sup>9,19,20</sup> De resultaten van grote prospectieve cohortstudies tonen >>

aan dat een hoge inname van vooral onoplosbare vezels uit granen (in de meeste studies >30 g/d) of volkorenproducten (in de meeste studies >30-40 g/d) de insulineresistentie, en het risico op het ontwikkelen van diabetes type 2, met ongeveer 20-30% verminderen.<sup>21</sup>

## Suikers

Een overmatige consumptie van suikers kan, zowel direct als indirect, de ontwikkeling van hart- en vaatziekten en diabetes type 2 bevorderen. De directe route heeft betrekking op fructose en op de ongereguleerde leveropname en het metabolisme hiervan. Dit leidt tot ophoping van leverlipiden, dyslipidemie en verminderde insulinegevoeligheid. De indirecte route loopt via een overconsumptie van energie uit suiker, die gewichtstoename bevordert.<sup>22</sup> Maar in een meta-analyse werd een verband tussen de inname van fructose en verschillende metabole veranderingen niet bevestigd.<sup>23</sup> Onduidelijk is of de negatieve effecten van een hoge suikerconsumptie het directe gevolg zijn van de hoge fructose belasting, of indirect het gevolg zijn van de verhoogde energie-inname.<sup>24</sup>

## Vetzuren

Een verhoogde toestand van inflammatie draagt bij aan de ontwikkeling van insulineresistentie. Verschillende vetzuren in de voeding hebben een rol in het ontstaan van deze verhoogde inflammatie. Met name omega-6 en verzadigde vetzuren (vooral arachidonzuur (AA) en palmitinezuur) worden als ontstekingsbevorderende moleculen beschouwd. Omega-3 vetzuren (vooral eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA)) zijn juist ontstekingsremmend.<sup>25</sup> Daarom kunnen het vetgehalte en de vetzuursamenstelling van de voeding een belangrijke bijdrage leveren aan het verminderen van de insulineresistentie.<sup>26</sup> In een studie met gezonde mensen die zich moesten over-eten met muffins die óf hoog in verzadigd vet (palmolie) óf hoog in omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren (zonnebloemolie) waren, werd eenzelfde verhoging van de insulineresistentie gezien. Dit terwijl het over-eten met verzadigd vet tot een veel grotere hoeveelheid levervet leidde.<sup>27</sup> Het is in dit soort studies lastig om het effect van individuele vetzuren te onderscheiden van de overmatige energie-inname. Het suppleren van omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren in de vorm van visolie leidt volgens een recente meta-analyse wel tot een verbetering van insulinegevoeligheid.<sup>21</sup>

## Het meten van insulineresistentie

De gouden standaard voor het meten van insulinegevoeligheid is de 'hyperinsulinemische euglycemische clamp'. Hierbij wordt bij een verhoogde insulinespiegel gemeten hoeveel glucose per infuus moet worden ingebracht om de

$$\text{HOMA-IR} = (\text{NUCHTER GLUCOSE} * \text{NUCHTER INSULINE}) / 22,5$$

(GLUCOSE IN MMOL/L; INSULINE IN MU/L)

bloedsuikerspiegel constant te houden. (Deze bepaling wordt doorgaans alleen toegepast in wetenschappelijk onderzoek en niet in de klinische praktijk.)

Het 'homeostatic model assessment' (HOMA)-model is een methode waarbij insulineresistentie wordt geschat aan de hand van nuchtere glucose en insulineaarden (zie kader). Dit model correleert goed met de gouden standaard ( $r=0,88$ ).<sup>29</sup>

Een nuchter insuline wordt nog niet standaard gemeten in routine lab. Dit zal meestal extra aangevraagd moeten worden. Dat kost geld. Er bestaan echter ook nieuwe kits voor insulinemeting in vingerprikbloed. Deze komen steeds vaker beschikbaar in de primaire setting. Hiermee zou de insulineresistentie (IR) van cliënten bepaald kunnen worden, en het effect van de behandeling geëvalueerd. De HOMA-IR zegt echter vooral iets over de nuchtere glucosehomeostase, en niet over de postprandiale glucoseregulatie. Er is in de populatie van mensen met pre-diabetes maar een matige correlatie tussen een gestoorde nuchtere glucose en een gestoorde glucosetolerantie.<sup>30</sup>

## Vicieuze cirkel doorbreken

Een chronisch positieve energiebalans leidt altijd tot vetopslag in het lichaam. Wanneer vet ook wordt opgeslagen in spier en lever, wordt de insulinerwerking verstoord. Hiermee ontstaat een vicieuze cirkel van meer vetopslag en toegenomen insulineresistentie. Dit kan doorbroken worden door vermindering van ectopisch vet middels gewichtsreductie en meer lichamelijke inspanning, al dan niet ondersteund door verbetering van de kwaliteit van koolhydraten en vetten in de voeding. Nu het mogelijk wordt om nuchter insuline te meten in de behandelkamer, zal moeten blijken of dit bij kan dragen aan het motiveren van de cliënt, en of het leidt tot een andere (dieet)behandeling.

## AUTEURS

DR. KIRSTEN A.C. BERK DIËTIST EN POSTDOCONDERZOEKER, AFDELING DIËTETIEK, ERASMUS MC

DR. ADRIE J.M. VERHOEVEN BIOCHEMICUS EN UNIVERSITAIR HOOFDDOCENT, AFDELING INWENDIGE GENEESKUNDE, ERASMUS MC

## NVD ACADEMY

KIJK OP [WWW.NTVD.MEDIA](http://WWW.NTVD.MEDIA) VOOR DE TOETSVRAGEN.

## LITERATUUR

- 1 Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 2016;126:12-22.
- 2 Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017;168:960-76.
- 3 Jayasinghe SU, Tankeu AT, Amati F. Reassessing the role of diacylglycerols in insulin resistance. *Trends Endocrinol Metabol* 2019;30:618-35.
- 4 Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60(9):1577-85.
- 5 DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in diabetes type 2. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S157-63.
- 6 Taskinen MR, Packard CJ, Boren J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients* 2019;11:1987.
- 7 Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S et al. Remission of human diabetes type 2 requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for  $\beta$  cell recovery. *Cell Metab* 2018;28:547-56.
- 8 Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of diabetes type 2: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014;383:1068-83.
- 9 Barazzoni R. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition* 2017;36:355-63.
- 10 Mann S, Beedie C, Balducci S et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:257-68.
- 11 Camps SG, Verhoef SP, Westerterp KR. Physical activity and weight loss are independent predictors of improved insulin sensitivity following energy restriction. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:291-6.
- 12 Hansen D, De Strijcker D, Calders P. Impact of endurance exercise training in the fasted state on muscle biochemistry and metabolism in healthy subjects: can these effects be of particular clinical benefit to diabetes type 2 mellitus and insulin-resistant patients? *Sports Med* 2017;47:415-28.
- 13 Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE et al. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015;45:679-92.
- 14 Jolleyman C. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:942-61.
- 15 Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:942-61.
- 16 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of diabetes type 2 with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 17 Kitabchi AE, Tempresa M, Knowler WC et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of diabetes type 2 in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005;54:2404-14.
- 18 Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in diabetes type 2. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- 19 Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of diabetes type 2: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55.
- 20 McNabney S, Henagan TM. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance. *Nutrients* 2017;9:1348.
- 21 Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M et al. Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Adv Nutr* 2015;6:198-205.
- 22 Weickert MO, Pfeiffer AF. Impact of dietary fiber consumption on insulin resistance and the prevention of diabetes type 2. *J Nutr* 2018;148:7-12.
- 23 Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53:52-67.
- 24 Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416-423.
- 25 MacDonald IA. A review of recent evidence relating to sugars, insulin resistance and diabetes. *Eur J Nutr* 2016;55(Suppl 2):17-23.
- 26 Lepretti M, Martucciello S, Burgos Aceves MA et al. Omega-3 fatty acids and insulin resistance: focus on the regulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress. *Nutrients* 2018;10:350.
- 27 Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis* 2015;14:121.
- 28 Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014;63:2356-68.
- 29 Gao H, Geng T, Huang T et al. Fish oil supplementation and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2017;16:131.
- 30 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.